



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO.

**Evolución de los *inhibidores de la acetilcolinesterasa* en el
tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: fármacos
multidiana, nueva estrategia terapéutica**

Autor: María Pradas González

D.N.I.: 05456945-B

Tutor: Jose María Sánchez Montero

Convocatoria: Junio 2016

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. Enfermedad de Alzheimer	4
2.2 Acetilcolina	6
2.3 Inhibidores de la Acetilcolinesterasa	7
3. OBJETIVOS.....	8
4. METODOLOGÍA.....	8
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
5.1 ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS	8
5.1.1 Fármacos que actuan enlenteciendo la progresión de la enfermedad.	8
5.1.2 Tratamientos farmacológicos	10
5.1.3 Inhibidores de la acetilcolinesterasa de 1ª generación	11
5.1.4 Inhibidores de la acetilcolinesterasa de 2ª generación	11
5.2 NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS: FÁRMACOS MULTIDIANA	12
5.2.1 Inhibidores de AchE con moduladores de receptor nicotínico	13
5.2.2 Inhibidores de AchE con agonistas de la serotonina	13
5.2.3 Inhibidores de AchE con antagonistas del receptor NMDA	14
5.2.4 Inhibidores de AchE con IMAO	15
5.2.5 Inhibidores de AchE con agonistas muscarínicos	17
5.2.6 Otros híbridos	18
6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA.....	20

1. RESUMEN:

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en personas adultas de edad avanzada con una alta tasa de morbilidad por lo que es importante destacar su repercusión.

Es un trastorno neurodegenerativo progresivo y multifactorial (agregación β -amiloide, hiperfosforilación de proteínas *tau*, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, deterioro de la transmisión sináptica...). Todos estos factores provocan una alteración en el SNC que lleva consigo un deterioro cognitivo, pérdida de memoria y muerte neuronal.

Hasta ahora los fármacos empleados para el tratamiento de esta enfermedad se basaban en un único mecanismo de acción ya sea inhibiendo la acetilcolinesterasa o actuando sobre los receptores muscarínicos, nicotínicos o NMDA.

Mediante estas estrategias se consigue evitar que la enfermedad siga avanzando y con ello la evolución de sus síntomas durante un periodo limitado de tiempo.

En esta revisión bibliográfica se engloban algunos de los nuevos fármacos multiadiana que tienen como objetivo actuar simultáneamente sobre distintos objetivos biológicos y así mejorar las estrategias terapéuticas ya existentes para el tratamiento de esta enfermedad.

2. INTRODUCCIÓN:

En la actualidad la enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia (deterioro de las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de actividades de la vida diaria) en personas adultas de edad avanzada.

Es una enfermedad mental progresiva caracterizada por la degeneración de las células nerviosas del cerebro y una disminución de la masa cerebral. Entre las manifestaciones básicas más destacables se encuentran la pérdida de memoria, la desorientación temporal y espacial y el deterioro intelectual y personal.¹

Hay un gran número de personas que la padecen por lo que se ha convertido en un grave problema social (debido al gasto económico) y familiar debido al desgaste emocional que supone el preciso cuidado requerido por estos pacientes.

Esta enfermedad es una de las causas más importantes de muerte en países desarrollados. Sin embargo, lo que hace que tenga tanto impacto en el sistema sanitario

y en la sociedad es su carácter irreversible, la ausencia de descubrimiento de una cura definitiva y la carga que supone para los familiares de los pacientes que la padecen.²

Con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente en los estadios tempranos y moderados de la enfermedad se emplean numerosos tratamientos que se citarán a continuación.

2.1 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurológico que conlleva a la muerte de las células nerviosas del cerebro (las neuronas).

Epidemiología y factores de riesgo: esta enfermedad representa un 50-60% de las demencias. En el mundo hay aproximadamente 22 millones de personas que la sufren y se cree que en tres décadas se doblará esta cifra.

Diversos estudios epidemiológicos en Europa coinciden en que la prevalencia de la EA está relacionada con el incremento de la edad aunque puede comenzar en edades más tempranas (alrededor de 50 años).³La incidencia también aumenta con la edad (a partir de los 85 años solo en mujeres)⁴

La EA se considera una patología causada por múltiples factores, aunque el factor de riesgo predominante es la edad (diversos estudios demuestran que debido al aumento en la esperanza de vida, hay un incremento en la prevalencia e incidencia de la EA)³

Otros factores:

- Factores que aumentan la incidencia: sexo femenino [déficit de estrógenos (en mujeres de edad avanzada), diferencias en el metabolismo de los lípidos o diferencias en Apo E-e4], hipercolesterolemia, bajos niveles de folatos y vitamina B₁₂...
- Factores de protección: escolarización, estilo de vida saludable y mejores cuidados sociosanitarios, control de enfermedades cerebrovasculares y el uso crónico de estatinas y AINES (estudios demuestran que podrían tener efectos beneficiosos pero no está admitido su uso para este hecho en concreto).⁴

Causas y mecanismos fisiológicos:

Anatómicamente, el cerebro disminuye su tamaño debido a la pérdida de terminaciones sinápticas y neuronas que conforman la sustancia gris, lo que provoca una atrofia

cortical tanto en el hipocampo (donde se produce de manera temprana y pronunciada) como en el resto del cerebro.

Hay una gran pérdida neuronal además de dos lesiones muy características de esta patología que son las placas amiloideas y los ovillos neurofibrilares.

- Placas amiloideas: son extracelulares y provienen de la agregación de fragmentos α - β insolubles procedentes de la proteólisis de la APP (glucoproteína) por acción de β - γ secretasas.
- Ovillos neurofibrilares (ONF): son filamentos helicoidales formados por la hiperfosforilación de la proteína *Tau*.

Las células que contienen los ONF pierden su función fisiológica y por ello con el paso del tiempo se produce la muerte neuronal. En cuanto a su distribución, están presentes en la corteza entorrinal y el hipocampo (zonas responsables de la memoria y el aprendizaje) y a medida que avanza la enfermedad se encuentran en las cortezas asociativas y áreas subcorticales.⁴

Otra de las funciones que se han visto deterioradas en la EA es la neurotransmisión colinérgica como consecuencia del déficit de Ach provocado por una disminución en la síntesis de acetilcolintransferasa (enzima encargada de su síntesis). El déficit de este neurotransmisor incide en la memoria y en otras funciones cognitivas.¹

Por otro lado, tal vez exista una predisposición genética por una mutación en los genes para la proteína precursora de amiloide y en los genes de presenilina^{3,4}.

En cuanto a la sintomatología, la enfermedad de Alzheimer pasa por diferentes fases:

- Leve: problemas para recordar eventos recientes, modificar la localización de objetos, desorientación en lugares conocidos, cierta dificultad para completar tareas complejas y variación en estado de ánimo y personalidad.
- Moderada: aumento en la pérdida de memoria, confusión, cambios en el estado de ánimo y en la dificultad para realizar ciertas tareas con respecto a la sintomatología leve.
- Grave: en estos casos hay una dependencia absoluta de otra persona para realizar cualquier tarea e incluso puede llegar a producirse la pérdida en la capacidad del habla.

Alteraciones neuropsicológicas: memoria, afasia (deterioro en la comprensión), apraxia (incapacidad de ejecutar movimientos) y agnosia (alteración perceptiva y espacial).

No todos los síntomas se dan desde el principio de la enfermedad sino que van apareciendo conforme la enfermedad avanza.³

2.2 ACETILCOLINA:

Es el neurotransmisor preanglionar del sistema nervioso autónomo (parasimpático y simpático) y de las neuronas postganglionares del parasimpático. Este neurotransmisor se libera en las terminaciones nerviosas colinérgicas.⁵

Se sintetiza a partir de la colina (acumulada en las neuronas colinérgicas) y la acetilCoA mediante una reacción catalizada por la colina acetiltransferasa (CAT). Esta transferasa se localiza en el sistema nervioso central, especialmente en el lugar en el que se sintetiza la acetilcolina.

Una vez sintetizado, el neurotransmisor es liberado al espacio sináptico o transportado a las vesículas donde se almacena. La acetilcolina liberada al espacio sináptico actúa sobre sus receptores o es hidrolizada por la acetilcolinesterasa para dar acetilCoA que llevará a cabo el reciclaje del neurotransmisor.

Para que se produzca la transducción de la señal, es necesario que interactúe con los receptores nicotínicos (que permiten la apertura de canales iónicos para la acetilcolina) y los muscarínicos (que interactúan con proteínas G).⁶

La acetilcolina (ACh) actúa sobre diferentes órganos en los que produce tanto efectos simpáticos como parasimpáticos:

- SNS: la ACh de las fibras simpáticas preganglionares, estimula la secreción de las catecolaminas en la medula suprarrenal que se produce una vez entra el calcio. La entrada de este ion hace que se fusione la membrana de las granulaciones cromafines con la membrana celular permitiendo la liberación de las catecolaminas (85% es adrenalina).
- SNP: la ACh activa dos tipos de receptores, los muscarínicos (que se encuentran en todas las células efectoras que son estimuladas por las neuronas posganglionares tanto del SNS como del SNP) y los nicotínicos (que están en la sinapsis entre las neuronas pre y posganglionares de SNS y SNP además de en las membranas de las fibras musculares esqueléticas).⁵

Las fibras colinérgicas inervan todas las regiones de la corteza cerebral por lo que la función cortical, está fuertemente influida por ellas, de ahí que varios grupos neuronales estén relacionados con fenómenos de activación cortical como la memoria.

Los pacientes que padecen la EA presentan un 90% menos de CAT (enzima catalizadora de la síntesis de acetilcolina) en el hipocampo y en la corteza cerebral, en comparación a los niveles presentados por personas sanas. El déficit de la acetilcolina se correlaciona con los problemas cognitivos que caracterizan la enfermedad.

En cuanto a los receptores, tanto el M2 como los nicotínicos están muy alterados. El que tiene una menor alteración es el M1 (hipocampo).⁶

2.3 INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

Es la estrategia farmacoterapéutica que más eficacia ha demostrado en el tratamiento de la enfermedad y por ello el más aceptado actualmente.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa actúan en la inhibición de la degradación de la acetilcolina en el espacio sináptico, conocida como acción parasimpaticomética, ya que son capaces de contrarrestar el déficit cerebral de Ach que caracteriza a la EA. Se favorece con ello el aumento de los niveles de Ach en la hendidura y los efectos del neurotransmisor, que mejoran las funciones cognitivas.

Esta inhibición es inespecífica ya que además de actuar sobre la acetilcolinesterasa (AChE) cerebral también lo hace sobre otras colinesterasas como la butirilcolinesterasa (BChE).

También hay que tener en cuenta los receptores periféricos a los que se une la Ach que tienen importancia sobre los posibles efectos secundarios producidos, habitualmente, por una hiperactividad colinérgica periférica en concreto por hiperestimulación muscarínica (nauseas, vómitos, diarreas, calambres abdominales e hipersecreción ganglionar)

Tras hacer numerosos estudios a largo plazo se comprobó que los pacientes tratados con estos fármacos padecían un progresivo deterioro, lo que lleva a deducir que los inhibidores de acetilcolinesterasa solo poseen efectos paliativos o sintomáticos de manera que no actúan sobre los mecanismos patogénicos de la enfermedad.

Por eso, estos fármacos se utilizan para proporcionar una mejoría en el estilo de vida de los pacientes, estabilizando el deterioro progresivo de la situación cognitiva y funcional.⁷

3. OBJETIVOS

- Conocer las estrategias terapéuticas posibles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, centrándonos en los inhibidores de la acetilcolinesterasa
- Conocer más en profundidad las nuevas estrategias terapéuticas focalizando la revisión en los fármacos multidiana.

4. METODOLOGÍA

Con la intención de dar respuesta a los objetivos marcados anteriormente, se ha realizado una revisión bibliográfica en varias bases de datos destacando Google Scholar y PubMed. Las palabras claves que han sido empleadas en esta búsqueda son: *enfermedad de Alzheimer, acetilcolina, acetilcolinesterasa, estrategias terapéuticas para enfermedad de Alzheimer, inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de la acetilcolinesterasa multidiana...*

Además del empleo de libros como el catálogo de medicamentos del consejo general de COFM.

Todas las fuentes aparecen más desglosadas en el último apartado (bibliografía)

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS:

No existe una cura para la enfermedad de Alzheimer, por ello el objetivo terapéutico es disminuir la progresión de la enfermedad e intentar controlar los síntomas (problemas en el comportamiento, confusión y agitación).

5.1.1 FÁRMACOS QUE ACTÚAN ENLENTECIENDO LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD:

- Antioxidantes: (vitaminas A, C, E y carotenoides) tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad ya que tras varios estudios *in vitro* y en animales se demostró que sustancias con capacidad antioxidante atenuaban el estrés oxidativo inducido por proteínas β -amiloides característico de la EA.

El SNC es muy vulnerable frente al daño producido por radicales libres debido al gran consumo de oxígeno que genera el cerebro, el alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados y la relativa escasez de enzimas antioxidantes. Por este hecho, el consumo de antioxidantes favorecería el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad.^{8,9}

- Estrógenos: actúan sobre las enzimas colinérgicas y el factor de crecimiento nervioso por lo que tienen capacidad protectora frente a esta enfermedad.

Previenen la muerte celular inducida por el péptido *β-amiloide* al regular la producción de APP (proteínas precursora amiloidea). Esta regulación hace que se estimule el metabolismo de sus secretasas, dando lugar a la reducción de la acumulación del péptido.

Así mismo los estrógenos son capaces de interactuar con la Apo E reduciendo los niveles de ApoE-e4 (proteína que hace insoluble el péptido *β-amiloide*, facilitando su acumulación).

La enfermedad de Alzheimer tiene una mayor incidencia en el caso de las mujeres que en los hombres. Diversos estudios demuestran la posibilidad de que la supresión de estrógenos durante la menopausia tenga alguna relación.

Además varios ensayos clínicos han demostrado una importante mejora en pacientes que utilizaban la tacrina (primer medicamento específico para esta enfermedad) asociada a estrógenos ya que estos hacían que se vieran potenciados sus efectos.

También se les atribuye la acción como factor de protección frente al estrés oxidativo actuando así como antioxidantes.^{9,10}

- Antiinflamatorios: se ha demostrado que los depósitos de *β-amiloide* estimulan reacciones inflamatorias que a su vez aumentan la toxicidad de dichos depósitos.

Numerosos estudios han demostrado que tras el empleo de antiinflamatorios se reduce considerablemente la prevalencia de padecer demencia.

Otros estudios demostraron que los AINES como la fenilbutazona y la indometacina pueden hacer que se enlentezca el progreso de la EA. No obstante, el problema del empleo prolongado de estos AINES son los efectos secundarios gastrointestinales que acarrea su uso, por este motivo no son muy recomendables.⁹

5.1.2 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS:

- Inhibidores de acetilcolinesterasa: En la actualidad es el tratamiento sintomático más empleado para mejorar la calidad de vida de los pacientes, en cuanto a su capacidad funcional, reduciendo la apatía y las alucinaciones.

Existe una fuerte correlación entre la pérdida de las funciones cognitivas y la reducción en la actividad de la acetiltransferasa, encargada de la síntesis de Ach. Estos fármacos son los responsables del aumento de la concentración de este neurotransmisor y de la prolongación de su duración en la sinapsis neuronal.¹¹

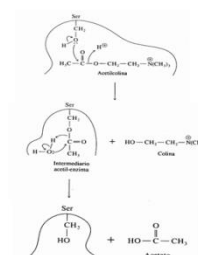
- Agonistas muscarínicos: Activan los receptores M1 lo que conlleva a diferentes procesos como la hidrólisis del fosfatidilinositol, la liberación de ácido araquidónico, el aumento de calcio intracelular, el procesamiento no amiloidogénico del APP, la desfosforilación de la proteína tau, la formación de neuritas y la actividad AMPc.¹²
- Agonistas nicotínicos: La acción de estos fármacos es similar al tratamiento clásico con AChEI. Actúan sobre las subunidades $\alpha 3\beta 4$ y $\alpha 4\beta 2$ de los receptores nicotínicos. Su finalidad es suplir el déficit colinérgico.¹²
- Reguladores glutaminérgicos: El fármaco de elección dentro de este grupo es la Memantina, un antagonista de los receptores NMDA de glutamato. Está indicado en fases moderadas y graves de la enfermedad, siendo el único fármaco que no pertenece al grupo de los inhibidores de la AchE y que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la EA.

La memantina además de reducir la excitotoxicidad del glutamato, mediante la inhibición de este receptor (asociada a su exceso), también disminuye la toxicidad de β -amiloides y previene la hiperfosforilación de tau.¹²

INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

Mecanismo de acción AchE:

El grupo hidroxilo de serina ve aumentada su nucleofilia mediante un anillo imidazólico de histidina, que previamente se activa a su vez por un carboxilato de un glutámico. El hidroxilo así activado, ataca al grupo carbonílico de la Ach, con un mecanismo de adición-eliminación (la histidina transfiere un protón al grupo alcóxido saliente).



Posteriormente mediante una molécula de agua se produce la regeneración del enzima.

Mecanismo de acción de AchEI: Inhibidores semirreversibles y reversibles

- Semirreversibles dirigidos al sitio activo: Son carbamatos con un grupo amonio (permite unión al enzima) y el grupo hidroxilo de la serina, que en vez de acetilarse, se carbamoila siendo su regeneración mucho más lenta ya que los carbamatos son más resistentes a la hidrólisis. Este hecho se debe a que el grupo carbonilo del carbamato es menos electrófilo (tiene dos donadores). Ejemplos: fisostigmina y rivastigmina
- Reversibles: no interaccionan con la triada catalítica. No están relacionados estructuralmente con la Ach. Ejemplos: tacrina y donepezilo

5.1.3 INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA DE 1ª GENERACION:

1. TACRINA (tetrahidroaminoacridina):

Fue el primer AchEI aprobado por la FDA en 1993 para el tratamiento de la EA.

Se demostró que provocaba una mejoría clínica de entorno a un 20 – 30% en el caso de los pacientes que padecen la enfermedad en su forma ligera o moderada.

El problema de este medicamento son sus efectos colaterales, entre los que cabe destacar la hepatotoxicidad y los problemas de tolerancia gastrointestinal que hacen que su uso este limitado en el caso de algunos pacientes.¹²

2. FISOSTIGMINA:

Son AchEI periférica que mejoran en minutos el vigor muscular característico de miastenia grave.

El problema de este fármaco es el deterioro progresivo que sufren los pacientes. Dicho deterioro fue observado tras realizar una serie de estudios a largo plazo. De esta manera se puede deducir que solo tiene efecto paliativo y sintomático y que no actúa sobre los mecanismos patogénicos de la enfermedad.¹²

5.1.4 INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA DE 2ª GENERACION:

1. DONEPEZILO:

Es un AchEI altamente selectivo y reversible lo que supone un aumento de la Ach en diversas regiones cerebrales, además presenta pocos efectos sobre otras colinesterasas.

Presenta una buena absorción, farmacocinética lineal, una vida media más prolongada que otros AchEI y menos efectos adversos.

Se metaboliza en hígado por isoenzimas del sistema citocromo P450 por lo que hay que tener cuidado con las interacciones medicamentosas (especialmente en caso de insuficiencia hepática y renal).

Se suele recomendar su uso junto con comida ya que los principales efectos adversos son gastrointestinales.

Tras numerosos estudios se ha demostrado que no resulta hepatotóxico pero es aconsejable tener precaución en caso de alteraciones cardiovasculares (pacientes con bradicardia-taquicardia o trastornos de la conducción).

La administración de este fármaco supuso beneficios en la actividad de vida diaria y en el control de algunas alteraciones conductuales (problemas de apatía, desinhibición, ansiedad o alucinaciones visuales).¹³

2. RIVASTIGMINA:

Fue el tercer AChEI aprobado por la FDA, además de la AChE también inhibe la butirilcolinesterasa. Es un inhibidor pseudoirreversible y selectivo de la enzima. Este fármaco tiene una mayor selectividad por la isoforma G₁ de la AChE que está localizada en áreas determinantes para esta enfermedad como son el hipotálamo y la corteza cerebral.

En cuanto a la farmacocinética se caracteriza por una rápida absorción cuando es administrado vía oral y su metabolismo no requiere del citocromo P450.

Su larga vida media en plasma permite que se alcance de forma gradual su concentración estable.

En cuanto a efectos adversos, lo que hace probablemente que tenga una mayor incidencia (especialmente gastrointestinales) es su carácter de inhibidor pseudoirreversible, entre estos efectos destacan las náuseas, vómitos, anorexia, diarrea...¹²

5.2 INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA: NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS

Las nuevas estrategias terapéuticas surgen de un nuevo enfoque en el cual se tienen en cuenta fármacos multidianas (engloban más de una función en la misma molécula) o ligandos dirigidos a distintos objetivos asociados con una misma enfermedad (medicamentos simbióticos).

Estos nuevos fármacos han adquirido una gran importancia especialmente en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En relación a la planificación estructural de estos nuevos compuestos, la herramienta principal es la hibridación molecular, lo que ha proporcionado que además de actividades como inhibidores de AchE tengan otras muchas actividades que aumentan la eficacia en cuanto al alivio de los síntomas y el retraso de la enfermedad.

Dentro de las otras propiedades que presentan están incluidas las de: antioxidante, neuroprotector, quelación de metales, antiinflamatorio, antiagregante de *beta-amiloides*, inhibidores de la secretasa...¹⁴

5.2.1 INHIBIDORES DE AChE CON MODULADORES DE RECEPTOR NICOTÍNICO

GALANTAMINA:

Es un fármaco anticolinesterásico aprobado por la FDA. Respecto a su mecanismo de acción es dual ya que además de inhibir la AchE, modula un receptor nicotínico presináptico (siendo un potenciador alostérico de los mismos) lo que podría contribuir a mejorar la liberación sináptica del neurotransmisor (Ach).¹¹

Presenta una rápida absorción oral y elevada biodisponibilidad de alrededor de un 88-100%, lo que permite que su administración sea en dos dosis diarias.

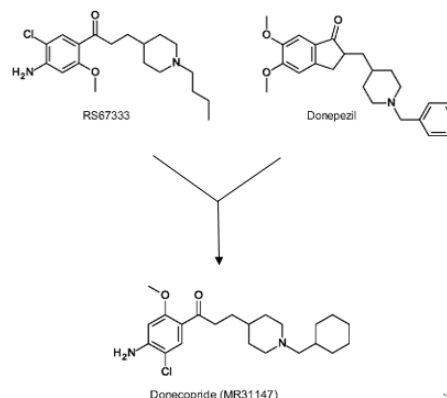
El ciclo metabólico de este fármaco es similar al del donepezilo por lo que debe ser empleado con precaución en el caso de pacientes que presenten insuficiencia hepática.¹¹

5.2.2 INHIBIDORES DE AChE JUNTO CON AGONISTAS DE LA SEROTONINA

DONECOPRIDE:

Compuesto cuya actividad dual se basa en la inhibición de la AchE (donepezilo) y en la actuación agonista sobre el receptor de la serotonina tipo 4.

Su relevancia en el tratamiento de la EA reside en la actividad agonista parcial frente al receptor de serotonina tipo 4 (5-HT4R) que presenta el sustrato RS67333, esta actividad lleva a una estimulación del procesamiento no amiloidogénico de la APP



característica de esta patología.

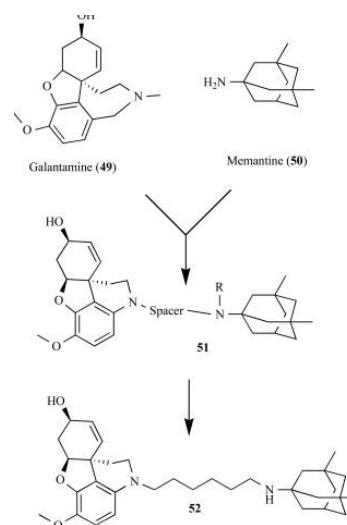
El mecanismo de inhibición mixto de este compuesto y su capacidad para unirse al sitio aniónico periférico de AChE hacen que además tenga un efecto inhibitorio sobre la agregación de β - amiloide.¹⁴

5.2.3 INHIBIDORES DE AChE CON ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NMDA

MEMAGAL

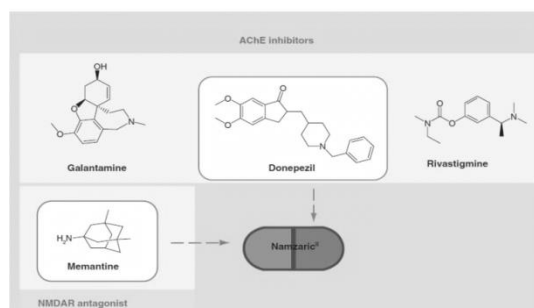
Tras numerosos ensayos se observó que al combinar un inhibidor de la AChE junto con la Memantina (antagonista del receptor NMDA no competitivo) potenciaban sus efectos. En un estudio con animales se demostró que tras la administración de niveles bajos e ineficaces de Memantina y Galantamina había una mejora cognitiva significativa, de ahí surgió el Memagal.

Este fármaco mostró actividad inhibitoria de AChE elevada además de numerosos efectos neuroprotectores *in vitro*, incluso es capaz de prevenir la neurotoxicidad inducida por glutamato debido al bloqueo de los receptores NMDA y la muerte neuronal en concentraciones nanomolares.¹⁴



NAMZARIC

Fármaco aprobado por la FDA en diciembre del 2014 que consiste en la combinación de dos agentes terapéuticos complementarios; la memantina (antagonista del receptor NMDA no competitivo) y clorhidrato del donepezilo (inhibidor de AChE) ambos aprobados.¹⁶



Este fármaco bloquea los efectos tóxicos asociados con el exceso de glutamato además de prevenir la descomposición de Ach en el cerebro.

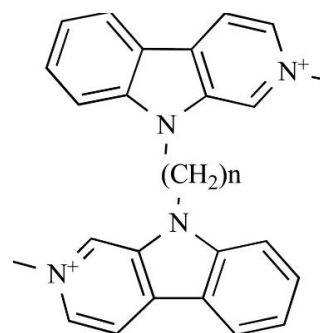
La incorporación de dos principios activos en una misma fórmula facilita la dosificación y mejora el cumplimiento del paciente con respecto a las terapias de combinación aunque como factor negativo hay que tener en cuenta las posibles interacciones existentes entre ambos fármacos.¹⁷

Está indicado para el tratamiento de la EA moderada y severa haciendo que los pacientes se estabilicen.¹⁶

DIMEROS DE β-CARBONILOS

En esta investigación se trabajó sobre la base de estudios previos que daban a conocer que los β-carbonilos son potentes inhibidores de AchE además de bloqueantes de receptores de NMDA.

En este caso se emplearon dímeros de β- carbonilos porque de esta manera se potencia su actividad.¹⁴



53. β-carboline derivatives

5.2.4 INHIBIDORES DE AchE E IMAO

HIBRIDO DEL DONEPEZILO

Para potenciar la efectividad del tratamiento de la EA, se empleó la combinación de Donepezilo (un inhibidor de la AchE) y PF9601N (IMAO selectivo para MAO-A).

Los resultados bioquímicos confirmaron una fuerte y selectiva actividad como inhibidores de AchE y una moderada, pero selectiva, actividad en cuando a la acción de IMAO-A.

Tras una serie de estudios, se concluyó que lo que potencia la actividad inhibitoria de AchE es la longitud del espaciador que a su vez, controlará la doble interacción entre estas moléculas (cuando los dos sitios de unión están espacialmente orientados al mismo tiempo se mejora su actividad inhibitoria).

Las alteraciones en otros sistemas de neurotransmisión (serotoninérgicos y dopaminérgicos especialmente) pueden ser los responsables de las alteraciones en la conducta de los pacientes que presentan EA.

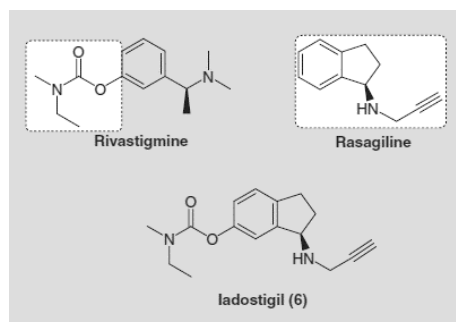
Por este hecho, los IMAO son un blanco de estudio en la investigación de nuevos híbridos ya que podrían intervenir de forma positiva en el tratamiento de la enfermedad.¹⁸



Chart 1. General structure of PF9601N, and the MAO and ChE inhibitors I and II.

LADOSTIGIL

En relación con procesos cognitivos como la atención, el aprendizaje y la memoria, existe una estrecha relación entre la Ach y las monoaminas. Según esta base y tras numerosos estudios se llevó a cabo la creación de un híbrido constituido por la Rivastigmina (inhibidor de la AchE) y la Rasagilina (MAO-B) y cuyo nombre es Ladostigil. Este fármaco está actualmente en la fase IIb de ensayo clínico. Inhibe ambas colinesterasas (AchE y BchE)

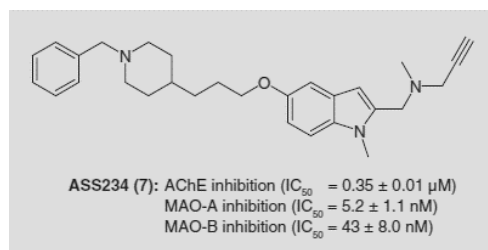


En cuanto a la fisiología de la patología, ha mostrado acción neuroprotectora ya que estimula la liberación de APP (reduciendo los niveles de beta amiloides) y estabiliza el potencial de membrana mitocondrial.

Por otra parte se demostró que a través de la regulación de las proteínas de la familia Bcl-2 impide la escisión de la caspasa-3 (una de las encargadas de la apoptosis).¹⁷

ASS234

Surgió tras los buenos resultados del compuesto anterior. Se trata de un híbrido de IMAO capaz de inhibir tanto la MAO-A como la MAO-B (propargilamina) y un fragmento del Donepezilo (inhibidor de la AchE). Este híbrido es capaz de inhibir



el sitio de unión dual de la AchE dependiente de la agregación de A β , lo que conlleva la disminución de la toxicidad inducida por A β y la apoptosis de neuroblastos.

Se realizó un estudio por el que se observó que tras la administración del mismo en 7 ratas se producía un aumento de la serotonina y de las catecolaminas en el cerebro. Además de estos datos, las ratas tratadas realizaban trabajos de memoria mejor que las no tratadas.

Teniendo en cuenta los datos de varios estudios, se podría confirmar una mayor normalización en la neurotransmisión cerebral además de mejoras cognitivas.²⁰

5.2.5 INHIBIDORES DE AChE CON AGONISTAS MUSCARINICOS

MEMOQUIN

Híbrido formado por un inhibidor de la AChE y un antagonista de los receptores muscarinicos M2. Esta idea surgió por la actividad que tenían ambos sobre la Ach.

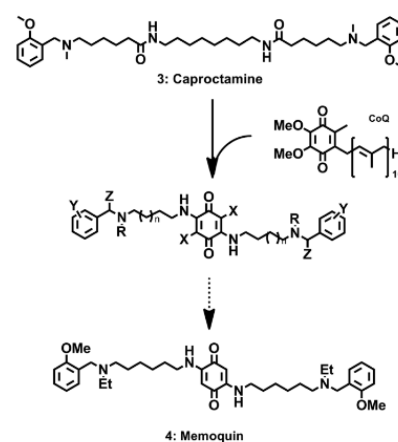
Además de las propiedades colinérgicas, tenía como objetivo añadir a la caproctamina (inhibidor de AChE) otra propiedad beneficiosa para el tratamiento de la EA, la capacidad de neutralizar ROS (especies reactivas de oxígeno). Esto sucede al combinarlo con idebenona (derivado sintético de la CoQ 10) un potente antioxidante

mitocondrial y reconocido protector de las neuronas del hipocampo contra las β -amiloides inducidas por neurotoxicidad (se comercializa en Italia para trastornos cognitivos). Para comprobar los múltiples mecanismos de acción de la molécula se llevaron a cabo varios ensayos clínicos *in vitro* e *in vivo* que demostraron la efectividad en cuanto a: ¹⁹

- Actividad antiagregante: en concentraciones desde 1-50M, Memoquin presentó una fuerte inhibición frente a la auto-agregación de los fragmentos amiloideos característicos de la enfermedad de Alzheimer mientras que en las mismas condiciones experimentales la galantamina y tacrina (ambos inhibidores de AChE) no mostraron ninguna actividad.
- Actividad inhibidora de β -secretasa : enzima que interviene en la escisión de la proteína APP
- Reducción de la acumulación de β -amiloide: en ratones tratados, su administración oral produce la disminución de las placas β -amiloideas características de la enfermedad de Alzheimer frente a los que fueron tratados con placebo.
- Reducción de la hiperfosforilación de las proteínas tau.¹⁹

DERIVADO DE MEMOQUIN

Mediante el empleo de la curcumina (constituyente principal de la *Curcuma longa*) que es una especie vegetal empleada en la medicina tradicional india por sus propiedades inhibitorias de la agregación de β -amiloides.



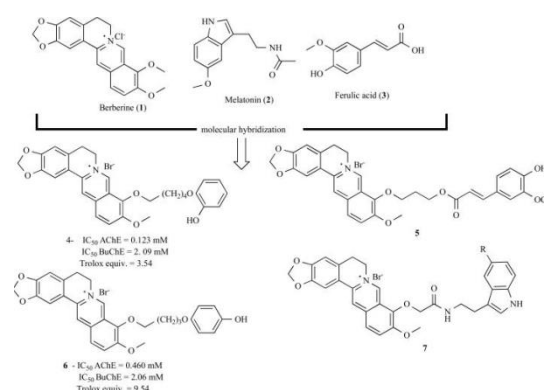
Se usó como modelo estructural para generar nuevos análogos del Memoquin que mejoren las propiedades neuroprotectoras de los inhibidores de AchE.

Estos compuestos mostraron un buen perfil en cuanto a la actividad inhibitoria de AchE, efecto modulador en la agregación e inhibición en la formación de neurofibrillas.¹⁴

5.2.6 OTROS HÍBRIDOS

HIDROQUINE

Compuestos híbridos con subunidades que incluyen la melatonina y ácido ferúlico y que utilizaban como esqueleto estructural la berberina. Tenía como objetivo obtener derivados con propiedades antioxidantes y antiagregantes β -amiloides además de actividad como inhibidores de AchE, de todos los que surgieron, el hidroquine es de los pocos fármacos que tenía una capacidad razonable para inhibir la AchE.¹⁴



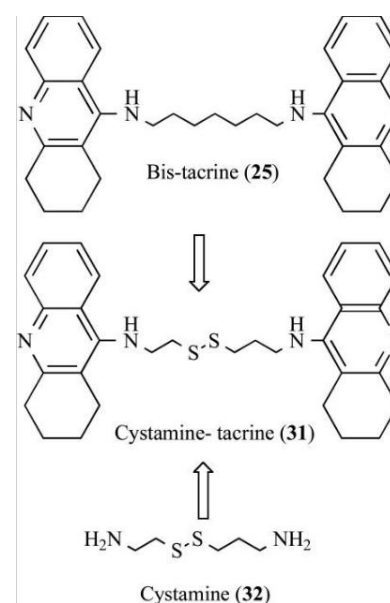
DIMEROS DE TACRINA

En numerosos estudios

A) Fue el primer homodímero investigado con el objetivo de aumentar la inhibición a AchE presentando en este caso una capacidad inhibitoria 1000 veces mayor que en el caso de la tacrina. Este hecho se debe a la interacción doble y simultánea con los sitios activos y periféricos de AchE.

Estudios demostraron que además presentaba otras propiedades beneficiosas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer como la capacidad de inhibir la agregación de β -amiloides, propiedades neuroprotectoras adicionales y efectos sobre los canales de calcio voltaje dependientes.¹⁴

B) Derivados del dímero de tacrina a los que se les incorporó una subunidad espaciadora que presenta propiedades como quelante de metales (lo cual está relacionado con la mejora de la patología).



Se seleccionaron estructuras con capacidad inhibitoria frente a la AchE y características estructurales (carbonilo y oxalamida) que podrían conducir a la quelación de metales deseada. Los estudios mostraron la capacidad quelante de estos compuestos para el Cu^{2+} y el Fe^{3+} .¹⁴

C) Siguiendo esta línea, se investigó la posibilidad de insertar una fracción de cistamina entre las subunidades de tacrina y tras su estudio se reveló que presentaba capacidad inhibitoria de AchE y efecto neuroprotector adicional en la línea celular SH-SY5Y contra la lesión oxidativa inducida por H_2O_2 .¹⁴

6. CONCLUSIÓN:

Tras esta revisión bibliográfica podemos concluir que la investigación enfocada a encontrar la cura para la enfermedad de Alzheimer está en continuo desarrollo y proporcionando nuevas líneas de investigación de las que caben destacar los tratamientos multidiana.

La enfermedad de Alzheimer se produce por múltiples factores que dificultan el hallazgo de un tratamiento único para paliarla. Por otra parte este hecho debe ser tenido en cuenta a la hora de enfocar su tratamiento. De esta manera las nuevas estrategias terapéuticas se centran en el diseño de fármacos multidiana que sean capaces de actuar enfrentándose a distintos factores y dianas simultáneamente.

Además a estas dificultades se le suma la inexistencia de una cura, por lo tanto el objetivo de estos fármacos es mejorar la sintomatología de la enfermedad y evitar su evolución.

Para ello las nuevas líneas de investigación incluyen el empleo de antioxidantes, IMAO, moduladores de receptores nicotínicos, antagonistas de receptores muscarínicos, agonistas del receptor de serotonina, antagonistas no competitivos de NMDA, β -carbonilos...

La mayoría de los fármacos citados en la revisión no han llegado a la fase clínica pero esperamos que en unos años supongan una gran mejora en el tratamiento de este trastorno degenerativo.

7. BIBLIOGRAFÍA :

1. Enfermedad de Alzheimer. Neurología. Jama. 14 abril de 2025. Volumen 313, nº 14
2. Kettl P. Helping families with end-of-life care in Alzheimer's disease. Comment in: J Clin Psychiatry. 2007 Mar; 68(3):428-9
3. Martín Fidel Romano, Maria Daniela Nissen, Noelia Maria Del Huerto Paredes Dr. Carlos Alberto Parquet. *Enfermedad de alzheimer*. Revista de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina. N° 175 – Noviembre 2007.
4. A. Villar, J.L. Molinuevo Guix y T. Gómez-Isla. *Enfermedad de Alzheimer*. Jano 22-28 octubre 2004. vol. Ixvii n.º 1.537.
5. Prof. Dr Miguel Ramos, Srta. Carina Rovira, Sres Luis Umfuhrer, Ernesto Urbina. *Sistema Nervioso Autónomo*. Revista de Posgrado de la Cátedra VIA Medicina N° 101 - Febrero/2001 (1-7)
6. Flores Soto ME, Segura Torres JE. *Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico*. Medigraphic Artemeni Isínaea.
7. L. Gandía, R.M. Álvarez, J.M. Hernández-Guijo, J.M. González-Rubio, R. de Pascual, J. Rojo, L. Tapia. *Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer*. REV NEUROL 2006; 42 (8): 471-477.
8. Yeneisy Lanyau Domínguez y Consuelo Macías Matos. *Deficiencia de vitaminas y enfermedad de alzheimer*. Rev Cubana Salud Pública 2005;31(4):319-26
9. J.L. Barranco-Quintana, M.F. Allam, A.S Del Castillo, R. F.-C. Navajas. *Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer*. rev neurol 2005; 40 (10): 613-618.
10. F. Lopera, F.Sánchez. *Estrógenos, envejecimiento y enfermedad de Alzheimer*. Iatreia/vol 12/nº 3/septiembre/1999.
11. Dr. Juan de J. Llibre Rodríguez y Dra. Milagros A. Guerra Hernández. *Enfermedad de Alzheimer. Situación actual y estrategias terapéuticas* Rev cubana med v.38 n.2 Ciudad de la Habana abr.-jun. 1999.
12. R.Cacabelos. *Enfermedad de alzheimer. Presente terapéutico y retos futuros* (segunda parte). revista colombiana de psiquiatría / vol. xxx / nº 4 / 2001.
13. Patricio Fuentes G, Andrea Slachevsky Ch. *Enfermedad de Alzheimer: Actualización en terapia farmacológica*. Rev Méd Chile 2005; 133: 224-230.

14. Kris Simone Tranches Dias and Claudio Viegas, Jr . *Multi-Target Directed Drugs: A Modern Approach for Design of New Drugs for the treatment of Alzheimer's Disease*. *Curr Neuropharmacol*. 2014 May; 12(3): 239–255.
15. *Estrategias de tratamiento precoz para la enfermedad de Alzheimer*. Aft vol.13 n°2 revista trimestral.
16. Namzaric Alzheimer's disease treatment website. www.Namzaric.com
17. Michela Rosini ,Elena Simoni , Roberta Caporaso & Anna Minarini . *Multitarget strategies in Alzheimer's disease: benefits and challenges on the road to therapeutics*. *Future Med. Chem.* (2016) 8(6), 697–711
18. A. Samandi, et al., *Synthesis biological assessment and molecular modeling of new multipotent MAO and cholinesterase inhibitors as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease*, *European Journal of Medicinal Chemistry* (2011).
19. Maria Laura Bolognesi, Andrea Cavalli and Carlo Melchiorre. *Memoquin: A Multi-Target-Directed Ligand as an Innovative Therapeutic Opportunity for Alzheimer's Disease*. Vol. 6, 152–162, January 2009. The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc.
20. Stasiak A, Mussur M, Unzeta M, Samadi A, Marco- Contelles JL, Fogel WA. *Effects of novel monoamine oxidases and cholinesterases targeting compounds on brain neurotransmitters and behaviour in rat model of vascular dementia*. *Curr. Pharm. Des.* 20(2), 161–171 (2014)