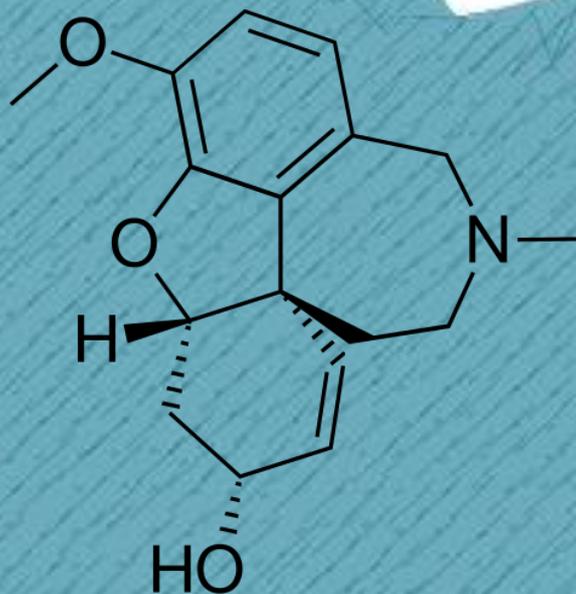




UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

GALANTAMINA Y ENFERMEDAD
DEL ALZHEIMER

Ángela Vergara Serrano





UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

Título del trabajo: *Galantamina* y enfermedad del Alzheimer

Nombre del estudiante: Ángela Vergara Serrano

Lugar y fecha de presentación: Facultad de Farmacia, 6 de Julio de 2017

Realizado en: Departamento de Farmacología

Tutor/a: M^a Dolores García Giménez

Tipología del trabajo: Revisión bibliográfica

RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas son una de las principales causas de muerte en España, siendo el principal factor de riesgo la edad. Las que tienen mayor importancia por la mayor prevalencia e impacto son la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la Esclerosis Lateral Amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer. Todas ellas se caracterizan por una alteración en los niveles de neurotransmisores que llevan a la neurodegeneración. En concreto, en la enfermedad de Alzheimer se produce una pérdida de poblaciones neuronales por la disminución de la neurotransmisión de Acetilcolina (ACh) entre otros factores. Ésta se caracteriza además por la formación de ovillos neurofibrilares y placas del péptido β -amiloide, empleándose ambos para su diagnóstico. En la actualidad no existe un tratamiento totalmente eficaz que cure esta enfermedad, sino que se emplean terapias tanto farmacológicas como no farmacológicas que consiguen mejorar la sintomatología y enlentecer el proceso de neurodegeneración. Los únicos grupos farmacológicos aprobados por la FDA para esta enfermedad son los inhibidores de la Acetil colinesterasa (*donepezilo*, *rivastigmina* y *galantamina*) y los antagonistas del receptor NMDA (*memantina*). La única molécula de origen natural es la *galantamina*, siendo por ello una de las principales objeto de estudio. Se trata de un alcaloide isoquinoleínico que se encuentra en diferentes especies de plantas de la familia Amaryllidaceae, obteniéndose a día de hoy a partir de *Leucojum aestivum* o mediante síntesis química, lo cual es más rentable. Gracias a su doble acción como inhibidor de la Acetil colinesterasa y aumento de la afinidad de los receptores hacia la ACh, puede presentar ventajas frente al resto de los fármacos de su grupo, lo cual ha sido demostrado mediante diferentes estudios. En el presente se siguen investigando otras estrategias basándose en la etiología multifactorial de la enfermedad para conseguir tratamientos de mayor eficacia.

Palabras clave: enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, tratamiento Alzheimer, galantamina, avance Alzheimer.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	2
I.1. Enfermedades neurodegenerativas	2
I.2. Neurotransmisores implicados	3
<i>I.2.1. Acetilcolina (ACh)</i>	3
<i>I.2.2. Dopamina</i>	4
<i>I.2.3. Glutamato</i>	4
I.3. Principales tipos de enfermedades neurodegenerativas	5
<i>I.3.1. Enfermedad de Parkinson</i>	6
<i>I.3.2. Enfermedad de Huntington</i>	7
<i>I.3.3. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)</i>	8
I.4. Enfermedad de Alzheimer (EA)	8
<i>I.4.1. Etiopatogenia</i>	10
<i>I.4.2. Epidemiología</i>	12
<i>I.4.3. Diagnóstico</i>	13
<i>I.4.4. Tratamiento actual</i>	14
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	18
III. METODOLOGÍA	18
IV. RESULTADOS	20
VI.1. Galantamina	20
<i>VI.1.1. Historia</i>	20
<i>VI.1.2. Mecanismo de acción</i>	21
<i>VI.1.3. Indicaciones terapéuticas</i>	22
<i>VI.1.4. Dosificación</i>	23
<i>VI.1.5. Contraindicaciones</i>	23
<i>VI.1.6. Interacciones</i>	24
<i>VI.1.7. Efectos adversos</i>	24
V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	25
VI. CONCLUSIÓN	28
VII. BIBLIOGRAFÍA	29

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas son, junto con las enfermedades circulatorias y tumores, la causa de muerte más importante en España. En ellas, prevalece una disminución del número de células de diversas poblaciones neuronales, produciendo así disfuncionalidades dando lugar a alteraciones en la memoria y el lenguaje (Enfermedad de Alzheimer), en el control y la coordinación del movimiento (Enfermedad de Parkinson), disminución de las capacidades intelectuales con movimientos irregulares y no voluntarios de extremidades y músculos de la cara (enfermedad de Huntington), y continua paralización de músculos que intervienen en la movilidad, habla, deglución y respiración (Esclerosis Lateral Amiotrófica) (Jordán, 2003).

El principal factor de riesgo para desarrollarlas es la edad, sobre todo en la enfermedad de Alzheimer (Gutiérrez, 2016). Existen evidencias de que los humanos envejecemos a velocidades distintas independientemente del estilo de vida de cada uno debido a las modificaciones epigenéticas, por lo que es un rasgo individual (Diéguez, 2016). En general el primer proceso desencadenante de las enfermedades neurodegenerativas es el mal plegamiento y agregación de determinadas proteínas que causan daño en las células llegando a generar la muerte de neuronas. Es por ello que la edad es un factor determinante, ya que con el tiempo estos agregados se van acumulando formando los denominados depósitos amiloides, característicos de estas enfermedades (Tabla1) (Rang et al., 2012).

Enfermedad	Proteína alterada	Anatomía patológica característica
Enfermedad de Alzheimer	β -amiloide (A β) Tau	Placas de amiloide Ovillos neurofibrilares
Enfermedad de Parkinson	α -sinucleína	Cuerpos de Lewy
Enfermedad de Huntington	Huntingtina	Ausencia de lesiones macroscópicas
Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)	Superóxido dismutasa	Pérdida de motoneuronas

Tabla 1: Principales enfermedades neurodegenerativas asociadas a un mal plegamiento y agregación de determinadas proteínas (Rang et al., 2012).

El avance en la medicina ha permitido un aumento de la esperanza de vida humana, lo que ha supuesto la manifestación de patologías relacionadas con el envejecimiento que eran desconocidas, promoviendo así la investigación a nivel celular y molecular sobre la alteración de las células humanas con el paso del tiempo (Ramírez, 2016). Este aumento en la esperanza de vida y la disminución de la natalidad, han condicionado en los siglos XX y XI un envejecimiento de la población española, sobre todo a partir de 1970. Todo ello conlleva a un aumento del número de personas con discapacidades físicas o psíquicas debidas a la edad, lo cual requiere una respuesta social adecuada (Arimany-Manso et al., 2012). A día de hoy, las personas ancianas (mayores de 60 años) representan un 10% de la población mundial, es decir, 700 millones de habitantes, pudiendo llegar al 20% en 2050.

I.2. Neurotransmisores implicados

La neurona es la unidad funcional del sistema nervioso central (SNC) especializada, caracterizada por su excitabilidad, debida a alteraciones en el potencial transmembrana, y conductibilidad, es decir, su capacidad para transmitir esa excitabilidad a otras células. Todo ello es posible por la liberación de compuestos químicos, los neurotransmisores. Éstos son liberados en la superficie presináptica y se unen a sus receptores situados en la superficie postsináptica, dando lugar a cambios en el potencial posináptico (Figura 1).

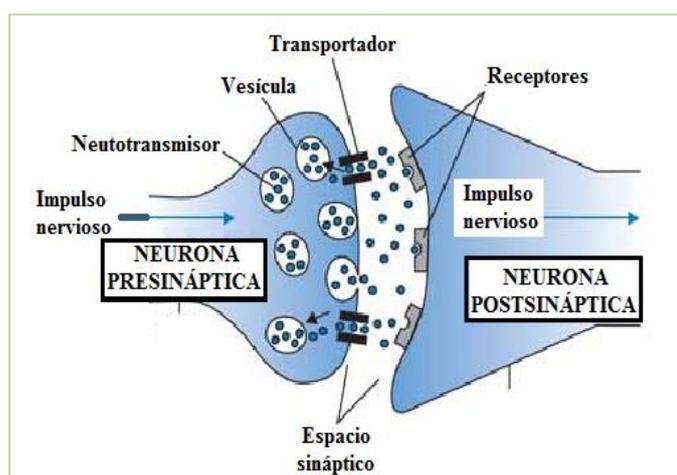


Figura 1: Proceso de neurotransmisión entre dos neuronas.

Determinadas enfermedades neurodegenerativas, se asocian a alteraciones en los niveles de diferentes neurotransmisores, asociándose así la enfermedad de Alzheimer con una disminución en los niveles de Acetilcolina, la enfermedad de Parkinson con una disminución de la Dopamina y la esclerosis lateral amiotrófica con un aumento en los niveles de Glutamato (Segura et al., 2003).

1.2.1. Acetilcolina (ACh)

Neurotransmisor que participa en el sistema nervioso central mediante sinapsis neuromusculares, en el sistema nervioso autónomo mediante sinapsis ganglionares y en los

órganos diana de la rama parasimpática. También está ampliamente distribuido en el sistema nervioso central. Se encarga de regular los niveles de vigilancia y del funcionamiento de las grandes áreas de asociación, como aprendizaje, memoria y control motor.

Su síntesis se produce en el botón terminal liberándose, por exocitosis mediada por la entrada de Ca^{2+} , al espacio sináptico desde las vesículas donde se acumula. En el espacio sináptico es metabolizada por la enzima Acetil colinesterasa (AChE) (Figura 2). La ACh actúa sobre receptores muscarínicos, acoplados a proteínas G, y sobre los nicotínicos. Cuando se alteran los niveles de acetilcolina, se producen disfuncionalidades en la conducta y procesos específicos como pérdida de memoria y atención, confusión en el habla, desorientación y ataxia. Además, descensos en los niveles de Dopamina aumentan su acción. Disminuciones de la neurotransmisión colinérgica en el núcleo de Meynert se relaciona con la enfermedad de Alzheimer, mientras que excesos en el núcleo estriado está relacionado con la enfermedad de Parkinson y Huntington (Rang et al., 2012).

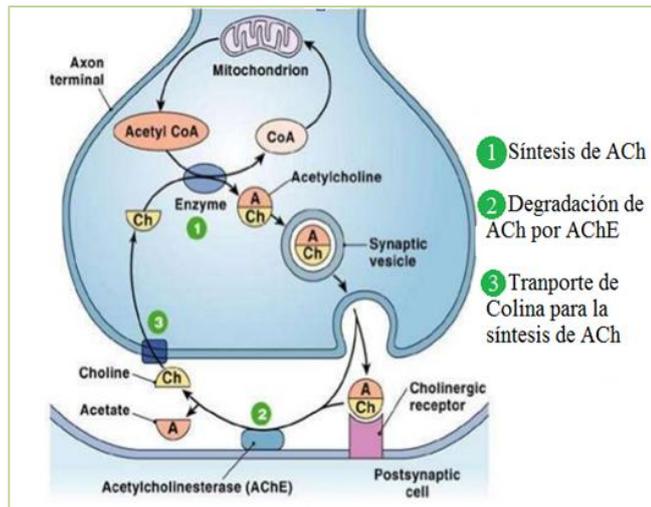


Figura 2: Proceso de neurotransmisión de ACh.

1.2.2. Dopamina

Es el neurotransmisor catecolaminérgico con mayor importancia al tener unas concentraciones encefálicas mayores que la noradrenalina. Es el mensajero químico que se encarga de transmitir las señales entre la sustancia negra y el cuerpo estriado, produciendo movimientos coordinados y deliberados. Por tanto su función se basa en el control motor, de la conducta y hormona, de forma que interviene en trastornos comunes de la función encefálica, como en la enfermedad de Parkinson, en la que sus niveles disminuyen alterando el movimiento, en la esquizofrenia, en el trastorno de déficit de atención y en la dependencia de drogas. Los receptores a los que se une son de tipo membrana acoplados a proteínas G (Rang et al., 2012).

1.2.3. Glutamato

Neurotransmisor principal excitatorio del SNC. Se acumula en vesículas en las neuronas y se libera por exocitosis dependiente de Ca^{2+} .

Es responsable de la activación de diferentes receptores:

- **Ionotrópicos:** se encuentran en la membrana postsináptica formando canales iónicos. Algunos ejemplos son el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) a través del cual fluyen los cationes de Na, K y Ca; el receptor AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol propiónico) y el receptor para kainato, asociado a los cationes Na y K.
- **Metabotrópicos:** se encuentran en la membrana pre- y postsináptica, que median su efecto por activación de proteínas G, y están relacionados con sistemas de segundos mensajeros intracelulares. (Rang et al., 2012).

Éste se encarga del 70% de las sinapsis excitatorias, por lo que es muy importante en las funciones fisiológicas del SNC. Por ello, la excesiva estimulación de estos receptores puede generar neurotoxicidad, que se relaciona con procesos neurodegenerativos agudos y crónicos. Por ejemplo, en la isquemia cerebral (neurotoxicidad aguda) se produce una disminución de la recaptación de este neurotransmisor en el espacio sináptico dando lugar a un aumento de sus niveles y de la sensibilidad de las neuronas a éste. Esto conlleva a la lisis de la neurona debida a una entrada elevada de agua por alteraciones de los iones Na y Cl.

En los procesos neurodegenerativos crónicos, están implicados mecanismos dependientes de la entrada de Ca, y algunos ejemplos de ello son la Esclerosis Múltiple Amiotrófica (ELA), la demencia asociada al Sida, la enfermedad de Parkinson, de Huntington y de Alzheimer (Segura et al., 2003).

I.3. Principales tipos de enfermedades neurodegenerativas

Las 3 enfermedades neurodegenerativas que presentan mayor impacto y prevalencia son la Enfermedad de Parkinson, Alzheimer y ELA, siendo las dos primeras las que presentan mayor relación con la edad (Garcés, 2016) (Tabla2).

<i>Enfermedad</i>	<i>Casos por 100000 hab.</i>	<i>Prevalencia</i>	<i>Población afectada a nivel mundial</i>
Alzheimer	400	0,5%	35.600.000
Parkinson	315	0,34%	23.800.000
ELA	30	0,03%	2.280.000

Tabla 2: Comparación de la prevalencia de las 3 enfermedades neurodegenerativas con mayor impacto a nivel mundial. Modificado de: Garcés, 2016.

1.3.1. Enfermedad de Parkinson

Después del Alzheimer, es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente en nuestro país, suponiendo un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes (García-Ramos et al., 2016), siendo la edad el principal factor de riesgo. Se caracteriza por diversas alteraciones motoras como la hipocinesia o bradicinesia (lentitud de los movimientos), temblor en reposo, problemas de equilibrio y coordinación y rigidez muscular (Flores, 2015). Estos síntomas comienzan en un principio lentamente, afectando, en general, a una parte del cuerpo, hasta afectar a ambos lados. Conforme la enfermedad avanza, los pacientes tienen complicaciones a la hora de caminar o realizar movimientos simples y cotidianos, lo que puede conducir también a otros problemas como depresión, alteraciones del sueño o problemas para masticar, tragar o hablar (Medline plus, 2017).

Se debe principalmente a una disminución en los niveles de Dopamina (Figura 3) en el cuerpo estriado con una degeneración del sistema nigrostriado por la pérdida de neuronas. Su etiología es sobre todo idiopática (desconocida) (95% de los casos) ya que en un pequeño porcentaje se debe a causas genéticas que son conocidas (5% de los casos), y solamente pudiéndose asegurar su diagnóstico mediante un estudio neuropatológico post mortem (Flores, 2015). Existen estudios que demuestran que la mayor parte de las personas con Parkinson pierden de un 60% a un 80% de las células que producen Dopamina en la sustancia negra y, además, de aquellas que producen norepinefrina, la cual controla múltiples funciones automáticas del cuerpo y cuya disminución en sus niveles puede dar lugar a los síntomas no motrices de esta enfermedad, como fatiga y alteraciones en la regulación de la presión arterial. Las células cerebrales que están afectadas por la enfermedad, tienen cuerpos de Lewy, depósitos de proteínas α -sinucleína, cuya formación aun es desconocida al igual que su intervención en la enfermedad (NIH, 2016).

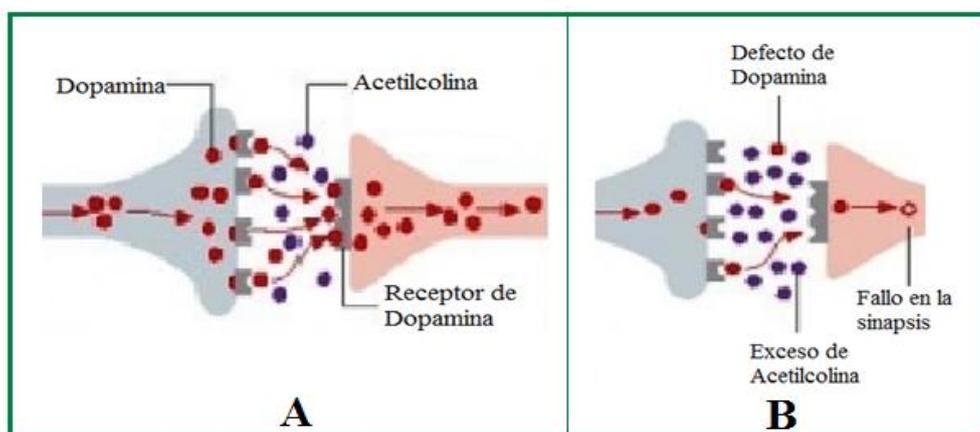


Figura 3: Representación de los niveles de Dopamina en una neurona normal (A) y en una neurona de un enfermo con Parkinson (B) con disminución de los niveles de ésta y aumento respectivo de los niveles de Acetilcolina.

Determinar la incidencia y prevalencia de esta enfermedad es necesario para obtener fuentes de información epidemiológica y planificar los recursos. En España, se observa que los estudios de incidencia, en comparación con los de prevalencia, son menores, siendo en ambos casos comparables con Europa. Se calcula que en España existen alrededor de 300.000 pacientes con esta enfermedad y que por año aparece un nuevo caso cada 10.000 habitantes (García-Ramos et al., 2016).

1.3.2. Enfermedad de Huntington (EH)

En 1872 fue descrita por George Huntington (Serrano et al., 2011). Es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria de transmisión autosómica dominante en la que existen modificaciones motoras, cognitivas y conductuales. Esta enfermedad se caracteriza por movimientos involuntarios de tipo coreiforme y distónico, los cuales inciden sobre las extremidades y tronco pudiendo afectar a los músculos respiratorios y bucolinguales dando lugar a complicaciones a la hora de hablar o tragar. Puede darse a cualquier edad, aunque es más frecuente entre los 30 y los 50 años. El avance de ésta, puede generar importantes problemas de deglución produciendo cuadros de asfixia, neumonía por aspiración y deficiencias nutricionales, aumentando así la morbimortalidad (Montagut et al., 2014). Se debe a que existe muerte celular sobre todo en el músculo estriado, con disminución de los niveles de glutamato y ácido- γ -amino butírico (GABA), y en la corteza cerebral. Esto es consecuencia de la expansión del codón CAG (Citosina-Adenina-Guanina) del primer exón que codifica una cadena de glutamina de la proteína huntingtina, provocando que la cadena de poliglutamina se agregue creando complejos insolubles con ubiquitina y otras proteínas fibrilares dando lugar a cuerpos de inclusión en el núcleo, lo cual conlleva a la neurodegeneración (Serrano et al., 2011). Con respecto al diagnóstico, una parte de éste consiste en tomar una muestra de sangre y realizar una prueba genética directa, analizándose el ADN y detectándose el número de repeticiones de CAG en la región del gen de la enfermedad. Aquellos pacientes con la enfermedad presentan en general más de 40 repeticiones (Tabla 3) (NIH, 2016).

<i>Nº de repeticiones de CAG</i>	<i>Resultado</i>
≤ 28	Rango normal. El individuo no contraerá EH
29-34	El individuo no contraerá EH pero la siguiente generación está en riesgo
35-39	Algunos, no todos, los individuos en este rango contraerán EH; la siguiente generación también está en riesgo
≥ 40	El individuo contraerá EH

Tabla 3: Presencia de la enfermedad de Huntington (EH) en función del nº de repeticiones del codón CAG. Modificado de NIH, 2016.

1.3.3. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Es una enfermedad neurológica del grupo de los desórdenes neurodegenerativos en la que existe una degeneración progresiva de los nervios motores superior e inferior, lo que conlleva a una debilidad muscular en las extremidades, en los músculos torácicos, abdominales y bulbares, llevando a la discapacidad motora (Zapata-Zapata et al., 2016). El número de personas que mueren por esta enfermedad se debe sobre todo a un fallo respiratorio en un periodo de 2 a 5 años, durante el cual no existe disfunción de la mente, personalidad, inteligencia o memoria del paciente. Su diagnóstico consiste en constatar signos de degeneración de motoneuronas, inferior y superior, por clínica y avance de los síntomas de manera progresiva. Hasta un 80% de los pacientes llegan a tener signos y síntomas a nivel bulbar, teniendo problemas de disfagia y disartria (Carmona et al., 2016). A pesar de todo, la etiopatogenia aún no se ha aclarado completamente. Existe a día de hoy una clasificación de esta enfermedad en familiar (ELAF) y esporádica (ELAS), produciéndose en ambas muerte de las motoneuronas. Existen una amplia variedad de causas y consecuencias entre las que se encuentran el estrés oxidativo, factores genéticos, excitotoxicidad por glutamato, daño mitocondrial, defecto del transporte axonal, daño por los astrocitos y apoptosis, además de diferentes factores ambientales. Se calcula una prevalencia mundial que se encuentra entre unos 2 y 11 casos por cada 100.000 habitantes, presentándose sobre todo entre los 58 y 63 años en los casos esporádicos y entre los 47 y 52 años en los casos familiares, incidiendo más en los hombres que en las mujeres en un pequeño mayor porcentaje (Zapata-Zapata et al. et al., 2016).

1.4. Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer se incluye dentro del grupo de patologías definidas como demencias que se caracterizan por una disminución de las capacidades intelectuales superiores, es decir, cognitivas, influyendo así en la vida diaria del paciente dificultando las actividades cotidianas y siendo cada vez más dependiente para llevarlas a cabo. Se trata de un proceso adquirido, ya que previamente existían dichas capacidades cognitivas. Esta enfermedad fue descrita por el Doctor alemán Alois Alzheimer en 1906.

Dentro de las demencias, la enfermedad de Alzheimer se encuentra en el grupo de las formas degenerativas primarias las cuales se caracterizan por ser progresivas e irreversibles, y dentro de éste en las corticales. Supone entre el 50 y 70% de los casos de demencia en España (Garcés, 2016).

En la demencia se produce una retracción del encéfalo con un deterioro persistente y progresivo de las neuronas del hipocampo y porción basal del prosencéfalo, alterándose funciones cerebrales superiores de tipo cognitivo que depende, además, del tipo de demencia del

que se trate, influyendo en todas sobre la memoria, expresión y comunicación adecuada, orientación, capacidad de cálculo y percepción espacial. Todo ello conlleva a una disminución en la autonomía del paciente junto con la aparición de una gran diversidad de alteraciones orgánicas generando finalmente la muerte. A pesar de ello, en los primeros estadios de la enfermedad, el enfermo mantiene sin alterarse su nivel de conciencia y la capacidad de atención (Rang et al., 2012).

La enfermedad de Alzheimer se da sobre todo en la población anciana, sin embargo puede aparecer también de forma precoz entre los 50 y 60 años o antes en los casos hereditarios, siendo éstos denominados como “enfermos jóvenes” que suponen alrededor del 10% de los casos (Aulestia, 2013). La afectación de la memoria suele ser el primer síntoma en aparecer, afectando sobre todo a situaciones recientes, y su gravedad va aumentando dando lugar a una amnesia retrógrada. El resto de las funciones cerebrales, en general, apenas se ven afectadas en el inicio de la enfermedad, por ello son más frecuentes estados depresivos al principio que al final de ella. En general, la fase inicial dura alrededor de 2 años en la que se producen alteraciones de la memoria reciente, desinterés, bajo estado de ánimo, alteraciones de la personalidad, desorientación y falta de adaptación a nuevas situaciones. A partir de esta fase, la memoria se ve más afectada olvidando hechos más lejanos en el tiempo, creando sobre todo problemas a nivel social y en el desarrollo de actividades cotidianas como leer, escribir y comunicarse. Una vez en las fases más terminales, el enfermo presenta un alto nivel de dependencia apareciendo además diversos síntomas como mioclonías, temblores extrapiramidales, o convulsiones, obligándolo a permanecer en silla de ruedas o cama. Finalmente la causa más frecuente de muerte suele ser por neumonías u otras infecciones (Caramelli et al., 2004).

Se establecen varias formas de la enfermedad, diferenciándose entre la forma típica o más común, la forma atípica y la forma mixta. Con respecto a la forma típica, existe un déficit progresivo que aparece de forma rápida de la memoria episódica además de presentar el paciente problemas de ejecución, alteraciones del lenguaje, apraxia y diversos trastornos neuropsiquiátricos, olvidando las situaciones recientes y el orden en que éstas se producen llevando por ello a un estado de apatía. En el caso de la forma atípica, se refiere a aquellas formas de la enfermedad en las que se produce afasia progresiva primaria no fluente, logopénica, la variante frontal de esta enfermedad y la atrofia cortical posterior. Por otro lado, la forma mixta se refiere a aquellos casos en los que los pacientes presentan un diagnóstico de acuerdo con la enfermedad, pero además presentan alguna patología cerebrovascular o por cuerpos de Lewy.

1.4.1. Etiopatogenia

Aun conociendo la genética que permite comprender el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, todavía no está totalmente detallado su origen y se desconoce parte de su base genética, ya que solo un pequeño porcentaje se produce por variaciones genéticas conocidas.

Una de las causas, se asocia a una herencia autosómica dominante que da lugar a formas de inicio precoz de la enfermedad, en la cual se ven alterados los genes de la proteína precursora del amiloide (APP) en el cromosoma 21, la presenilina 1 en el 14 y la presenilina 2 en el 1. Estas alteraciones conllevan a un aumento de la actividad de las proteínas β -secretasa y γ -secretasa (por alteración de los genes de APP) o de la actividad de la γ -secretasa aislada (por alteración de los genes de preselina 1 y 2) lo que produce un aumento muy elevado de fragmentos β -amiloide, en particular $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$, formándose las denominadas placas de amiloide por su agregación y deposición, las cuales son típicas en la enfermedad (Figura 4).

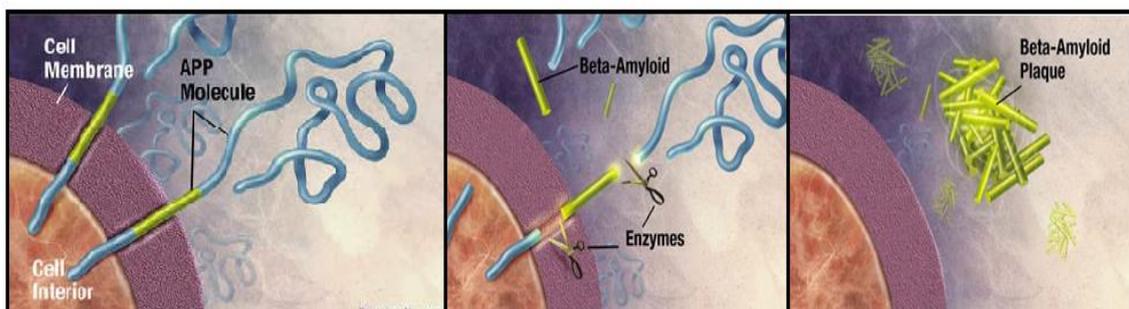


Figura 4: Proceso de formación de las placas seniles por la liberación de los fragmentos β -amiloide a través de la acción de las enzimas sobre la proteína precursora del amiloide (APP).

Por otro lado, se ha demostrado también la asociación de la enfermedad con el polimorfismo del nucleótido PLXNA4 (TS1), cuya expresión se relaciona con la fosforilación aumentada por cinasas de la proteína tau asociada a los microtúbulos, aumentando la densidad de las placas como consecuencia de la formación de ovillos neurofibrilares, principal marcador de la enfermedad, y además conduce a la degradación de los microtúbulos, fundamentales para las neuronas (Figura 5). El aumento de la acción de las cinasas se relaciona con el aumento de $A\beta$ (Rang et al., 2012).

En las formas tardías de Alzheimer, esta proteína TS1 presenta una mayor expresión. Con respecto a la forma típica de la enfermedad, se ha relacionado con el cromosoma 19, en el gen de la apolipoproteína E (ApoE) que está formado por 3 formas alélicas (E2, E3 y E4) siendo el responsable del aumento del riesgo de padecer la enfermedad la forma E4, ya que se encarga de la eliminación de oligómeros $A\beta$ (Rang et al., 2012). En el caso de las formas mixtas de la enfermedad, están relacionadas con la proteína ApoE y un gen del cromosoma 12.

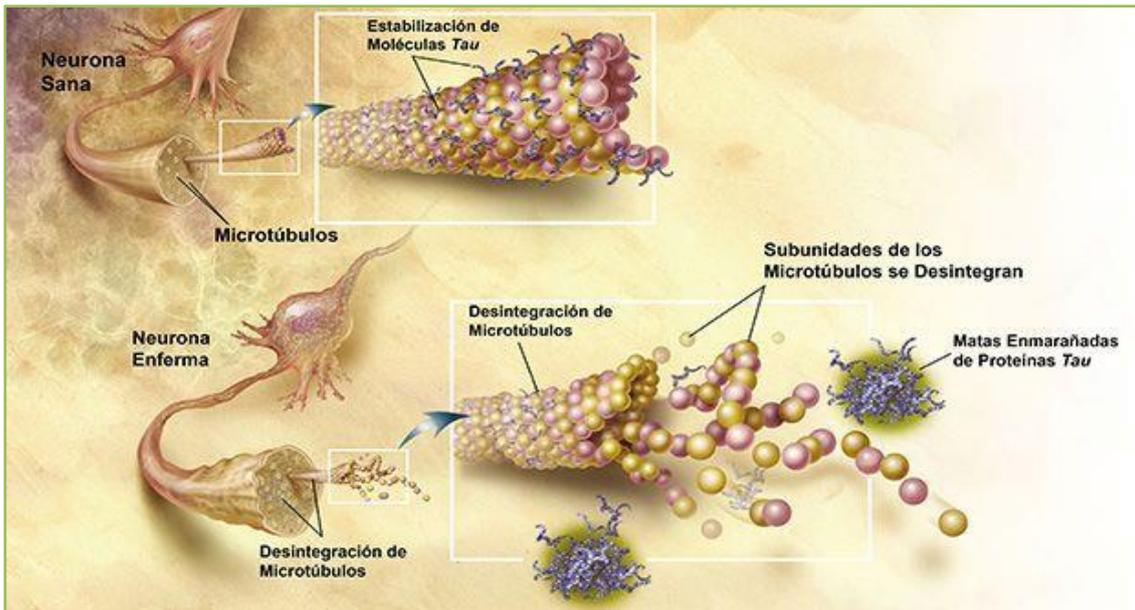


Figura 5: Comparación del estado de los microtúbulos y la proteína tau entre una neurona sana y otra afectada por la Enfermedad de Alzheimer en la cual se forman los ovillos neurofibrilares.

En todos los casos anteriormente descritos, la suma de los procesos de activación de las enzimas γ y β -secretasa, de hipofunción de ApoE4 y la hiperfosforilación de la proteína Tau, llevan a la muerte neuronal (Figura 6) (Rang et al., 2012).

Además de las causas genéticas, existen otras alteraciones que se relacionan directamente con el desarrollo de la enfermedad, tales como las alteraciones vasculares cerebrales, sobre todo en el hipocampo, sistema límbico, tálamo y corteza cerebral, y la inflamación.

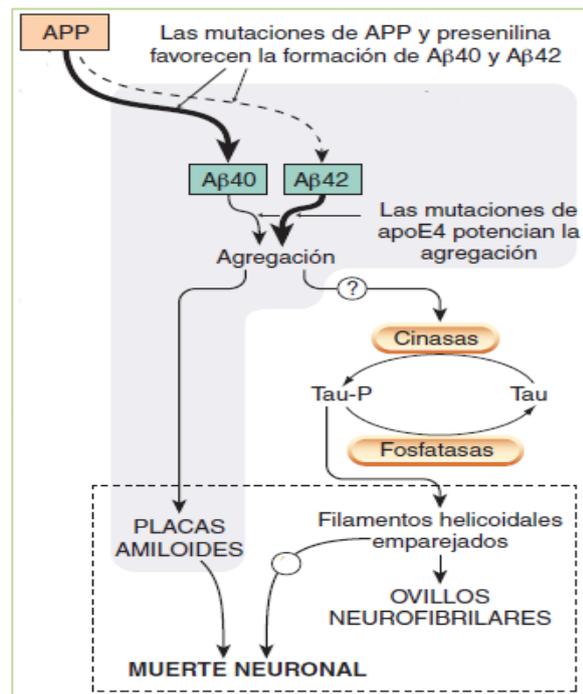


Figura 6: Resumen de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer que conlleva a la muerte neuronal. Tomado de: Rang et al., 2012.

Todos los procesos anteriormente descritos, suponen una disminución de los niveles de acetilcolina con la consiguiente hipofunción colinérgica, lo cual es compensado con un aumento de los niveles de glutamato provocando la hiperactivación de las vías neurológicas mediadas por

éste. El resultado final de estas alteraciones concluye en la activación de mecanismos de apoptosis, es decir, en la muerte de neuronas sobre todo corticales y algunas formas subcorticales, debido a procesos excitotóxicos, de estrés oxidativo e inflamatorios, conllevando a la pérdida de funciones cerebrales de manera progresiva, un proceso por el que se caracteriza esta enfermedad (Guzior et al., 2015).

El sistema colinérgico se altera a diferentes niveles, disminuyéndose la enzima encargada de la síntesis de Acetilcolina, la colina acetiltransferasa, el contenido de ACh, el número de receptores colinérgicos y además hay una especial pérdida de neuronas a nivel de la zona de la corteza que más participación tiene en la emisión de los estímulos colinérgicos, el núcleo de Meynert (Rang et al., 2012). Todos estos procesos están involucrados en la afectación de la memoria.

1.4.2. Epidemiología

Con respecto a la epidemiología, se ha demostrado que las demencias son la principal causa de la alta morbilidad y mortalidad en la población anciana por la discapacidad y dependencia que producen en ella, siendo así la demencia y la disfunción cognitiva las principales enfermedades crónicas a nivel mundial que contribuyen a ello. Más de 47 millones de personas a nivel mundial sufren demencia y en 2050 se prevé que este número se triplique debido al aumento de la esperanza de vida y por consiguiente envejecimiento de la población. Por su parte, la incidencia muestra que de los 10,6 nuevos casos que se dan en España de demencia por cada 1.000 pacientes, 7,4 corresponden a la enfermedad de Alzheimer representando por tanto alrededor del 70% de éstos (Garcés, 2016). Con respecto a la edad, es evidente que el número de casos aumenta con en función a ésta (Figura 7).

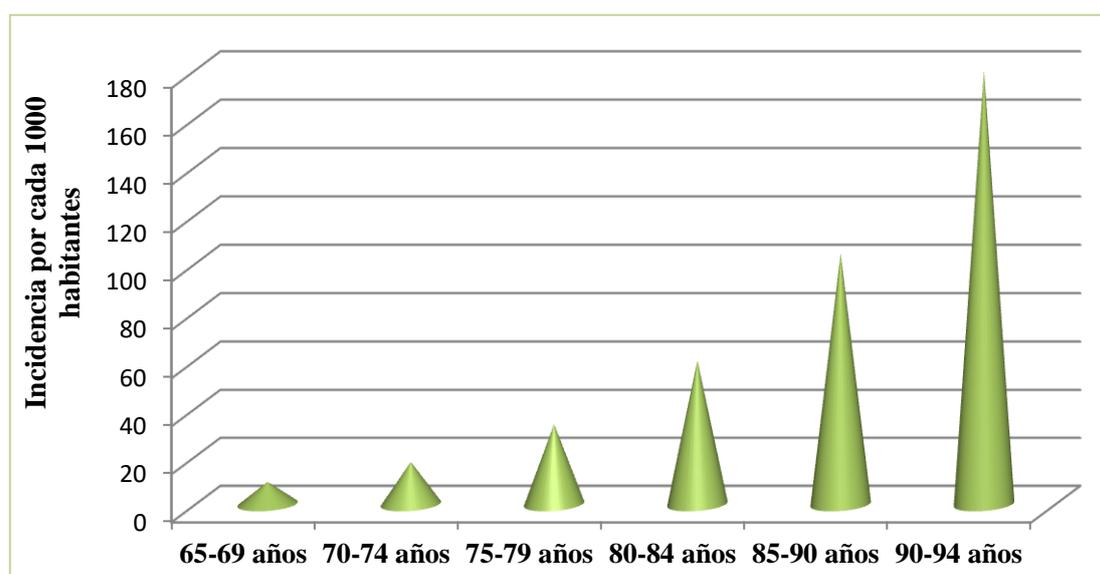


Figura 7: Incidencia en España de la enfermedad de Alzheimer en función de la edad. Modificado de: Garcés, 2016.

Por otra parte, la prevalencia supone un 0,5% de la población a nivel mundial, suponiendo más de 47 millones de personas que padecen algún tipo de demencia. En España, se han realizado diferentes estudios variando por ello las cifras obtenidas; así, los cálculos de un informe publicado por CEAFA (Confederación Española de Asociaciones de Familiares de personas con Alzheimer y otras demencias) indican que existen 1,5 millones de personas afectadas por demencia lo cual supone una prevalencia del 7% en las personas mayores de 65 años llegándose al 50% en los mayores de 80 años (Aulestia, 2013). Por otro lado, los cálculos obtenidos por la Fundación del Cerebro (2016) reflejan una prevalencia del 4,2% de la población que se encuentra entre los 65 y 74 años y del 27,7% en las personas de más de 85 años.

1.4.3. Diagnóstico

Actualmente, existen métodos de diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer que se basan en aspectos clínicos y están validados a nivel internacional, aunque éstos, presentan un bajo nivel de especificidad y sensibilidad, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad. Por ello, se ha llevado a cabo la búsqueda de marcadores de imagen o bioquímicos, los cuales son más ventajosos en este proceso de diagnóstico. Tres de estos biomarcadores son la proteína β -amiloide ($A\beta_{42}$), la proteína tau total (T-tau) y su forma fosforilada en la posición 181 (P-tau₁₈₁), llegando a presentar una especificidad $\geq 85\%$. Para llevar a cabo el diagnóstico, se miden los niveles de éstos en el líquido ceforraquídeo (LCR) del paciente, de forma que una disminución en los niveles de $A\beta_{42}$, un aumento de T-tau y la presencia de P-tau₁₈₁, son características de la enfermedad de Alzheimer (Tabla 4).

Sin embargo, estos biomarcadores pueden estar alterados también en otras enfermedades neurodegenerativas, lo cual puede comprometer su especificidad (Gella et al., 2016).

<i>Biomarcador</i>	<i>Controles (pg/ml)</i>	<i>EA (pg/ml)</i>
$A\beta_{42}$	794 \pm 20	< 500
T-tau	243 \pm 127 (51-70 años)	> 450
	341 \pm 171 (>71 años)	> 600
P-tau₁₈₁	23 \pm 2	> 60

Tabla 4: Comparación de los niveles de biomarcadores en el LCR en pacientes sanos y con EA para el diagnóstico de la misma. Modificado de: Gella et al., 2016.

Una de las técnicas de imagen que se utilizan es la tomografía por emisión de positrones (PET), la cual identifica patrones específicos de distribución de metabolismo de la glucosa en el cerebro permitiendo diferenciar los distintos tipos de demencia neurodegenerativa. Existe un radiofármaco, Florbetapir (^{18}F), que se emplea en pacientes con deficiencia cognitiva para obtener imágenes por PET permitiendo conocer la densidad de la placa neurítica de β -amiloide y así determinar si presentan la enfermedad (Del Sole et al., 2016). Esta última prueba presenta una sensibilidad y especificidad elevadas, aportando una gran seguridad en el diagnóstico diferencial, sobre todo porque aunque la presencia de las placas de β -amiloide también puede estar presente en otras formas de neurodegeneración, excluye a aquellas personas que no presentan Alzheimer.

Además de estos dos métodos de diagnóstico, también puede emplearse la espectroscopia no invasiva por resonancia magnética nuclear protónica (1H-MRS), la cual permite observar en pacientes que presentan la enfermedad alteraciones en los metabolitos cerebrales en aquellas zonas del cerebro que más se ven afectadas por el deterioro cognitivo. Esta técnica permite identificar los patrones de atrofia característicos de enfermedades neurodegenerativas y diferenciarlos de otras causas de deterioro cognitivo (Del Sole et al., 2016).

Existe también el test MMSE (Mini Mental State Examination), el cual se emplea para evaluar los cambios en el avance de la enfermedad en una persona ya diagnosticada de ésta además de ayudar en el diagnóstico de la misma. Se trata de un conjunto de pruebas y preguntas las cuales si son respondidas de forma correcta suman puntos, con un máximo de 30, de modo que una puntuación ≤ 24 implica deterioro cognitivo. Se valora sobre todo la memoria, la atención y el lenguaje (Alzheimer's Society, 2014).

1.4.4. Tratamiento actual

Desafortunadamente, no existe tratamiento alguno para la curación de la enfermedad de Alzheimer, ni existe manera de frenar su progresión. Únicamente se emplean fármacos y distintos métodos no farmacológicos que consiguen retardar su aparición y evolución y paliar algunos de los síntomas, mejorando así el estilo de vida del enfermo.

Los tratamientos farmacológicos actuales se centran en normalizar los niveles de los neurotransmisores que se ven afectados en la EA, es decir, el objetivo de éstos es el aumento de los niveles de acetilcolina y la disminución de los de glutamato. La FDA (Food and Drug Administration) se encarga de autorizar para el tratamiento de pacientes con la Enfermedad de Alzheimer aquellos fármacos que presenten como mínimo dos ensayos clínicos que tengan relevancia en los cuales se consideran la función cognitiva y escalas de valoración global,

empleándose sobre todo ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assesment Scale Cognitive), la cual valora la función cognitiva (a mayor puntuación, mayor disfunción), y CIBIC-Plus (Clinical Interview Base Impression of Charge with Caregiver Input), que se encarga de valorar, según la opinión de los cuidadores, la clínica del paciente. En ambas escalas, cuanto mayor es la puntuación, mayor es el nivel de deterioro cognitivo, empleándose una puntuación negativa en caso de mejoría de éste (López, 2011).

Por tanto, según estos criterios, se han descrito diferentes grupos farmacológicos cuyo uso ha sido aprobado por la FDA como terapia en la EA (BrightFocus Foundation, 2016), con la suficiente seguridad y eficacia, entre los que se encuentran:

- **Inhibidores de la Acetil colinesterasa (IACE):** (Figura 8) son fármacos que inhiben la enzima Acetil colinesterasa (AChE) encargada de la degradación de la Acetilcolina (ACh) de manera reversible y duradera, mediante un enlace covalente, aumentando así los niveles de ACh en la hendidura sináptica y mejorando la sinapsis colinérgica. Consiguen en pacientes con EA leve/grave una mejor calidad de vida por mejorar los síntomas cognitivos, su atención y enfoque, la memoria y su capacidad de comunicación. Sin embargo, no pueden detener el avance de la enfermedad, únicamente retrasarlo, teniendo especial acción en aquellos pacientes que se encuentran en las primeras fases de la enfermedad, ya que los efectos influyen más en un periodo de tiempo de 1-3 años (Ferreira-Vieira et al., 2016). Las principales moléculas representativas de este grupo son *donepezilo* (Aricept®), *rivastigmina* (Exelon®) y *galantamina* (Razadyne®) (BrightFocus Foundation, 2016).

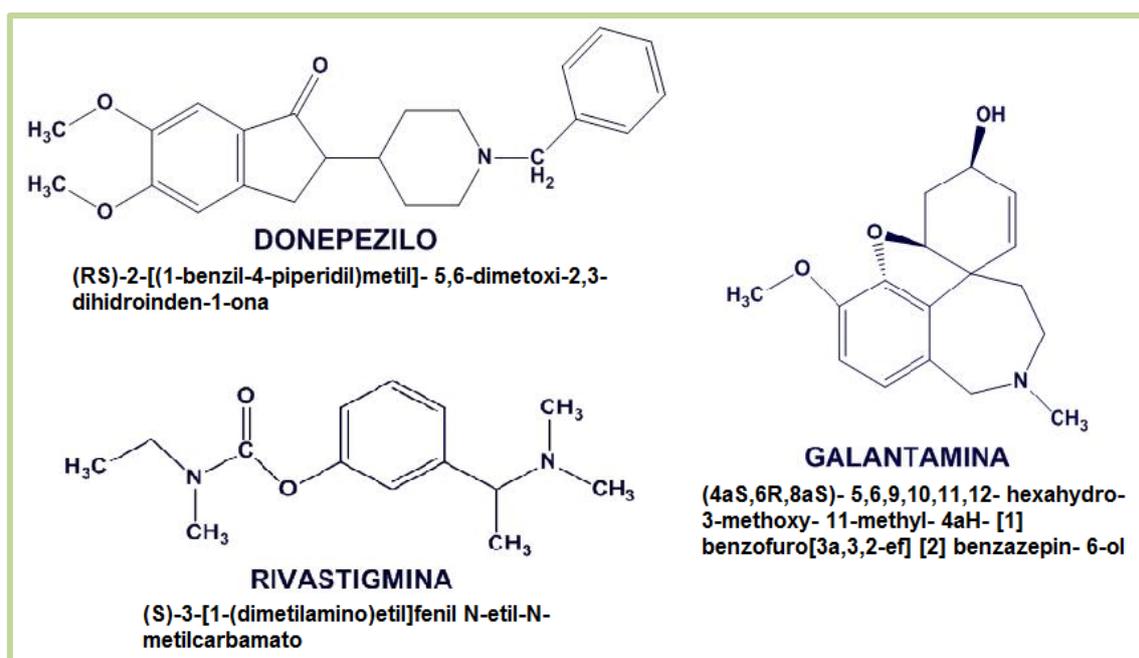


Figura 8: Estructuras activas de los inhibidores de Acetil colinesterasa aprobados por la FDA para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

Existen dos enzimas que degradan la ACh, una que predomina a nivel del sistema nervioso central, la Acetil colinesterasa, mientras que a nivel periférico predomina la Butil colinesterasa, de manera que la *rivastigmina* es la única que inhibe ambas, teniendo *donepezilo* y *galantamina* poca actividad sobre la Butil colinesterasa, y por tanto a nivel periférico.

La molécula *donepezilo* inhibe de manera reversible y muy selectiva la AChE y ha demostrado durante 12 meses aportar beneficios cognitivos y funcionales en los casos de EA moderada/grave. Por otro lado, ha sido demostrada la eficacia de la *galantamina* mediante diferentes estudios, en los cuales, en pacientes con EA leve/moderada, se disminuye la mortalidad y la pérdida de cognición, mejorando las actividades diarias. Además, una gran ventaja de la *rivastigmina* (inhibidor AChE irreversible) es que puede emplearse en parches transdérmicos, facilitando su uso (Ferreira-Vieira et al., 2016).

- **Antagonistas del receptor NMDA:** también llamados inhibidores de glutamato, se encargan de regular los niveles de Ácido glutámico, los cuales se encuentran elevados en las células afectadas por la enfermedad. La FDA ha aprobado una única molécula de este grupo, la *memantina* (Namenda®) (Figura 9) (BrightFocus Foundation, 2016). Ésta, consigue disminuir la excitotoxicidad antagonizando de manera no competitiva y reversible el receptor NMDA manteniendo así la función del mismo (Ferreira-Vieira et al., 2016). Ejerce un efecto neuroprotector mejorando la sintomatología de la EA de moderada a grave (Jordán, 2003).

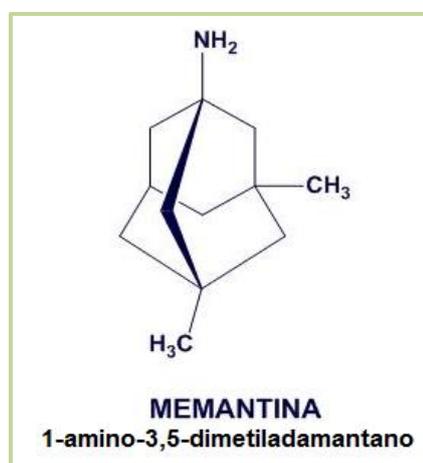


Figura 9: Estructura de la molécula *Memantina*, única aprobada de este grupo.

A parte de estos dos grupos, existe un medicamento que es una combinación de los dos y aprobado por la FDA en 2014, Namzaric®, el cual contiene *donepezilo* y *memantina*. Éste es eficaz en la fase moderada a grave de la EA, siendo más fácil su dosificación en aquellos pacientes que presenten problemas de deglución, ya que las capsulas pueden abrirse y repartir su contenido en la comida (BrightFocus Foundation, 2016).

Además de los grupos anteriormente descritos, también tienen especial importancia los fármacos que se basan en paliar los síntomas psicológicos y que son utilizados en conjunto con los anteriores, siendo los más empleados:

- **Antipsicóticos:** se emplean para contrarrestar los síntomas neuropsiquiátricos tales como alucinaciones, delirios, agresividad y cambios en la conducta. Se utilizan tanto los típicos (haloperidol, clorpromazina) como los atípicos (risperidona, quetiapina).
- **Antidepresivos:** para paliar los síntomas depresivos los más empleados son los ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) siendo también útiles la mirtazapina en insomnio y pérdida de apetito, la venlafaxina y la trazodona.
- **Benzodiacepinas:** se utilizan en casos de ansiedad aguda. Únicamente son recomendadas aquellas de semivida corta y sin metabolitos activos. También son empleadas en las alteraciones del sueño.
- **Antiepilépticos:** se recurre a ellos en casos aislados de crisis convulsivas en pacientes con la EA.

Existen también terapias no farmacológicas que mejoran la sintomatología de la enfermedad y que ayudan en su prevención o retraso de su aparición. Entre ellas:

- **Ejercicio físico:** teniendo efectos beneficiosos demostrados por diferentes estudios, mejorando así la salud, la función cognitiva y disminuyendo los estados depresivos. Estos efectos se deben a que, por un lado, la actividad física modifica los cambios metabólicos y neuropatológicos que son causa de la enfermedad; por otro lado puede mejorar las alteraciones psicológicas y orgánicas que se dan durante la misma. Además de todo ello, contribuye a un estilo de vida saludable (Nascimento et al., 2016).
- **Alimentación:** es importante que el paciente mantenga una alimentación adecuada que le resulte atractiva y sea fácil de asimilar, llegando a tener que utilizar espesantes para los líquidos que faciliten su deglución, ya que en las etapas avanzadas de la enfermedad aparece disfagia (dificultad para tragar). Los alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 son factores protectores de forma que podrían disminuir el riesgo de presentar la enfermedad, debido a su acción antioxidante sobre las membranas celulares neuronales (Sharma et al., 2016).
- **Productos naturales:** Existen estudios que demuestran el efecto beneficioso de la cafeína y los flavonoides sobre la atención de estos pacientes, pudiendo mejorar el curso de las enfermedades neurodegenerativas. Los flavonoides se encuentran en alta concentración en la hoja de Té verde y negro, en el fruto de la uva, el grosello y la manzana y en las semillas de Cacao. En cuanto a la cafeína, está presente en proporción importante en las semillas de Cacao, Cola, Café y Guaraná y en las hojas de Té y Mate. Uno de los flavonoides que ha sido objeto de ensayo es un flavanol, aislado de las semillas de Cacao.

Caben destacar también las especies vegetales de *Ginkgo biloba*, cuyo extracto se obtiene de las hojas y tiene especial interés por la mejora de la memoria y aprendizaje (Morales et al., 2000), la raíz de *Panax ginseng* y *Rhodiola rosea*, y los principios activos Vitamina E, teobromina y tirosina (Sharma et al., 2016) (Castillo y Martínez, 2015).

- **Terapia no farmacológica estructurada:** consiste en intervenciones mediante agentes primarios no químicos que consiguen una mejora de la calidad de vida de los pacientes. Se emplean numerosas técnicas que se basan en transmitir al paciente información actualizada, de su entorno, en la evocación de recuerdos, en estímulos sensoriales dirigidos a alguno de los sentidos, como olores, sonidos y tacto para mejorar la conducta y la afectividad, en la reminiscencia, escribiendo momentos o experiencias del pasado, así como apoyo y psicoterapia necesarios para que los pacientes hagan frente a la realidad de la enfermedad (Muñiz y Olazarán, 2009).

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo de Fin de Grado sobre la enfermedad de Alzheimer y la *galantamina* han sido los siguientes:

- Realizar una revisión bibliográfica de los principales tipos de enfermedades neurodegenerativas que más impacto tienen sobre la sociedad actual tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica y enfermedad de Alzheimer, así como de los neurotransmisores implicados en las mismas.
- Ampliar los conocimientos sobre todo de la enfermedad de Alzheimer revisando su etiología, epidemiología y diagnóstico, así como los tratamientos actuales más empleados, tanto farmacológicos como no farmacológicos.
- Conocer el uso de la molécula natural *galantamina* como terapia en la enfermedad de Alzheimer, junto con sus ventajas e inconvenientes respecto al resto de terapias farmacológicas que se emplean actualmente.

III. METODOLOGÍA

En esta revisión bibliográfica se han empleado diferentes fuentes tanto primarias, secundarias y terciarias así como bases de datos y libros, empleando para ello una serie de palabras clave, tanto en castellano como en inglés, tales como: Treatment Alzheimer's disease, neurodegenerative diseases, galantamine, enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica, diagnosis Alzheimer's disease.

Las fuentes de información principales que se han seleccionado y han sido de gran ayuda son:

- Pubmed: desarrollado por la National Center for Biotechnology Information (NCBI) ofrecido por la National Library of Medicine (NLM), con acceso a la base de datos Medline. Contiene revisiones, artículos completos de revistas científicas y resúmenes.
- Libros:
 - Jean Bruneton. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. 2ª edición: recoge descripciones e información sobre los distintos tipos de compuestos fitoquímicos y las respectivas plantas medicinales en las que se encuentran.
 - Catálogo de medicamentos 2016: elaborado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Contiene información farmacológica de los medicamentos tanto financiados como no financiados comercializados en España.
 - Rang y Dale. Farmacología. 7ª edición: recoge información sobre los fármacos empleados en terapéutica así como sus acciones y los mecanismos por los que actúan.
 - Farmacología humana. 6ª edición: describe los aspectos fundamentales sobre la farmacología incluyendo procesos biológicos, enfermedades y los respectivos tratamientos para las mismas.
- Fama+: catálogo de la Universidad de Sevilla con artículos, libros, materiales audiovisuales, autores y demás recursos de información.
- Dialnet: portal de información multidisciplinar con una gran variedad de revistas científicas españolas e hispanoamericanas permitiendo acceder a títulos, resúmenes o textos completos de publicaciones.
- National Institute of Health (NIH): centro de investigación médica que aporta información actualizada sobre los avances en la medicina y diferentes enfermedades.
- BrightFocus Foundation: organización que aporta información innovadora sobre la investigación de la Enfermedad de Alzheimer, el glaucoma y la degeneración macular.
- ScienseDirect: web que aporta acceso a publicaciones académicas y libros electrónicos, artículos y revistas científicas.
- Bot Plus 2.0: base de datos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos con información completa sobre los medicamentos comercializados en España, así como productos de Parafarmacia, información sobre enfermedades y revisiones farmacoterapéuticas.

- CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Herramienta de búsqueda de información actualizada sobre los medicamentos comercializados en España.

IV. RESULTADOS

VI.1. Galantamina

VI.1.1. Historia

La molécula de *galantamina* es un alcaloide isoquinoleínico, una amina terciaria con estructura fenantrénica (Figura 10). Fue descubierta accidentalmente en 1950. Los extractos de las plantas que la contenían, fueron empleados en un principio en el tratamiento del dolor nervioso y la poliomielitis (Marco y Carreiras M, 2006). Más tarde, en 1955, fue descrita por Mashkovskii M.D., investigador ruso, como una molécula que contrarrestaba la parálisis muscular originada por curare, siendo Irwin R.L. y Smtih H.J. los que unos años más adelante descubrieron su acción como inhibidora de la enzima Acetil colinesterasa, perfeccionándose así su síntesis química en 1960.

Las propiedades de la misma, fueron descritas en la obra de la Odisea de Homero (López, 2014), relatando que los dioses dan a Ulises una planta llamada “moli” como antídoto, con hojas blancas como la leche y la capacidad de regenerar la memoria perdida, refiriéndose a *Galanthus nivalis* L. (Figura 11) (gala=leche, anthus=flor) (González, 2004). Inicialmente, se aisló del bulbo de diversos narcisos de las nieves (*Galanthus woronowii* Losinsk., *Galanthus nivalis* L.) estando presente en varios géneros de la familia Amaryllidaceae, como *Narcissus* y *Lyrocoris*.

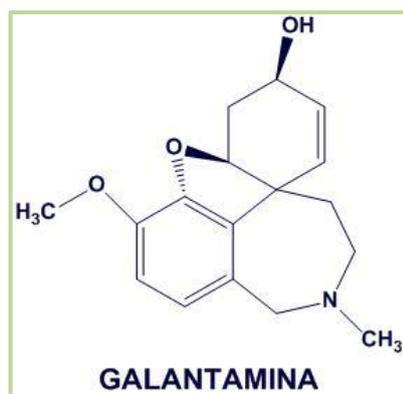


Figura 10: Estructura de la molécula natural *galantamina*.



Figura 11: *Galanthus nivalis* L., familia Amaryllidaceae, conocida como narciso de las nieves.

Actualmente se extrae del bulbo de *Leucojum aestivum* L. (Figura 12), común en Europa y América del Norte, pudiéndose obtener hasta un 2% de la molécula de la masa desecada.

Por otro lado, también puede obtenerse por síntesis química a partir de éteres bencílicos aun por su estructura química compleja, siendo además más rentable que obtenerla a partir de diferentes especies de *Galanthus* (Figura 13). Su forma en bromohidrato de galantamina (Reminyl®) ha sido empleado como anestésico en países europeos del este y también puede emplearse en caso de intoxicación con anticolinérgicos centrales. Fue en Austria donde se autorizó por primera vez para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en sus formas ligeras y moderadas (Bruneton, 2001).



Figura 12: *Leucojum aestivum* L., familia Amaryllidaceae, principal planta de la que se extrae galantamina.

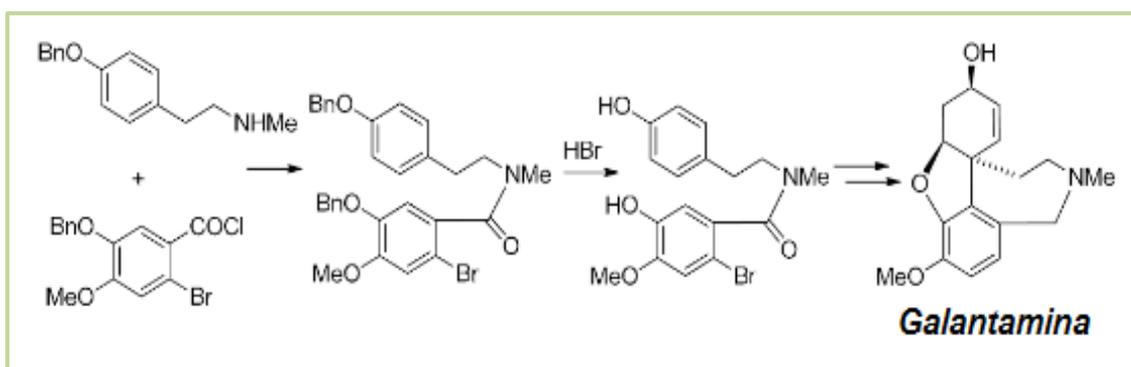


Figura 13: síntesis química de *Galantamina* a partir de diferentes éteres bencílicos. Tomado de: Escolano et al., 2010.

VI.1.2. Mecanismo de acción

La *galantamina*, parasimpaticomimético, actúa como inhibidor reversible, competitivo y selectivo de la enzima Acetil colinesterasa (AChE) produciendo además una modulación alostérica de los receptores nicotínicos, tanto presinápticos como postsinápticos, de Acetil Colina aumentando la afinidad de ésta por los receptores, lo cual ha demostrado que da lugar a una protección de las neuronas frente a la acumulación del péptido β -amiloide y la toxicidad del glutamato, hechos característicos de la enfermedad (Hager et al., 2014). Estos dos efectos, producen un aumento de la neurotransmisión colinérgica en el cerebro. Por ello, ha demostrado

ser efectiva en el tratamiento sintomáticos de la enfermedad de Alzheimer, en la demencia vascular, enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular y en la enfermedad de Parkinson (Caramelli et al., 2004). Ésta, se comercializa como Razadyne®, anteriormente conocido como Reminyl®, en cápsulas duras de liberación prolongada.

Con respecto a sus propiedades farmacocinéticas de las formas comercializadas de liberación prolongada, se representan en la Tabla 5, cuyos datos se han obtenido del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA):

Biodisponibilidad	88,5 ± 5,4%
Volumen medio de distribución	175 L
Metabolismo	75% a nivel hepático. Intervienen las isoenzimas del citocromo P450 3A4 y 2D6
Semivida plasmática (en pacientes sanos)	8-10 h
Aclaramiento renal	200 ml/min
Eliminación	90-97% en orina 2,2-6,3 en heces
Tiempo C_{max}	4,4 h
Unión a proteínas plasmáticas (UPP)	18%

Tabla 5: Propiedades farmacocinéticas de *galantamina* en cápsulas de liberación prolongada. Modificado de: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/77290/77290_ft.pdf

El Volumen de distribución aumenta si se incrementa el Índice de Masa Corporal (IMC) y en las mujeres resulta hasta un 20% menor que en los hombres. Además, el aclaramiento plasmático en ancianos es menor, debido al peor funcionamiento del hígado-riñón encargados de ello, lo cual conlleva a un aumento de la semivida plasmática de hasta 11 horas (Carretero, 2003).

VI.1.3. Indicaciones terapéuticas

La *galantamina* es empleada en el tratamiento de los síntomas progresivos y más graves de la enfermedad de Alzheimer, mejorando así el nivel de cognición, el rendimiento y las actividades de la vida cotidiana, pero sin detener su progresión (Wattmo et al., 2013). Sus efectos sobre el nivel cognitivo y perfil de seguridad son comparables con el resto de los inhibidores de Acetil colinesterasa actualmente empleados (*donepezilo* y *rivastigmina*), al igual

que sus reacciones adversas (Loy y Schneider, 2009). Está aprobado su uso en las formas leves y moderadamente graves de la Enfermedad de Alzheimer, lo cual ha sido constatado a través de diferentes estudios de la molécula.

VI.1.4. Dosificación

Durante el primer mes de tratamiento, se recomienda una posología de 8mg/día, aumentándose en 16mg/día en dos tomas en el segundo mes. En caso de tolerancia aceptable en determinados pacientes, podría aceptarse una dosis máxima de 24mg/día en función de los riesgos y beneficios que aporte. Estos incrementos en las dosis deben hacerse una vez transcurridas 4 semanas. En los casos en los que no haya beneficios o aparezcan reacciones adversas es recomendable disminuir las dosis administradas.

En niños y adolescentes menores de 18 años, aún no se ha valorado su seguridad y su eficacia. En los ancianos se requiere un ajuste de la dosificación en casos de disfuncionalidad hepática o renal.

Existe en dos formas farmacéuticas, la solución oral y las cápsulas de liberación prolongada. En el caso de las cápsulas, deben tomarse con gran cantidad de líquido, y en el caso de la solución oral, debe diluirse en una bebida (no alcohólica) antes de su administración.

Es recomendable su administración junto con alimentos, ya que así pueden minimizarse los efectos adversos gastrointestinales. En general la dosis diaria debe administrarse en el desayuno en una sola toma, o en dos tomas en el desayuno y por la noche en la cena.

Debe evaluarse la duración del tratamiento en función de la respuesta y tolerabilidad una vez transcurridos 3 meses desde que comenzó el tratamiento, y después de este tiempo evaluarse de manera periódica. El tratamiento continuará siempre que el paciente responda al mismo, y se suspenderá si fuera necesario de manera brusca, ya que no existe riesgo de efecto rebote (Catálogo de medicamentos, 2016).

VI.1.5. Contraindicaciones

Su uso está contraindicado en pacientes que presenten insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal terminal y en caso de hipersensibilidad a bromohidrato de *galantamina*. Hay que tener especial precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares debido a sus efectos colinérgicos, ya que pueden provocar bradicardia; en enfermedades gastrointestinales, en casos de úlcera gástrica o duodenal, ya que puede aumentar las secreciones gástricas; en la enfermedad de Parkinson, por aumentar los síntomas extrapiramidales propios de la enfermedad; en pacientes con enfermedades pulmonares tales como EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o asma grave. Pertenece a la categoría de riesgo C de la FDA en

caso de embarazo, por lo que no es recomendable su uso durante éste, siendo muy tóxico durante la lactancia.

Por otro lado, su uso no está autorizado en caso de deterioro cognitivo u otras alteraciones cognitivas distintas a la enfermedad de Alzheimer, ya que no se ha demostrado el beneficio de la molécula en el incremento de la cognición (Catálogo de medicamentos, 2016).

VI.1.6. Interacciones

Debido a su mecanismo de acción, no debe administrarse junto con fármacos anticolinérgicos como la atropina, ya que antagoniza sus efectos, del mismo modo que deben evitarse otros colinomiméticos como donepezilo, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina o pilocarpina. Por otro lado puede incrementarse el riesgo de bradicardia con fármacos como la Digoxina, Fingolimod y Beta-bloqueantes, ya que se produce un efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca.

Respecto a su biodisponibilidad se ve aumentada hasta un 40% junto con la administración de inhibidores potentes del CYP2D6 (quinidina, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina) y hasta un 30% con inhibidores del CYP3A4 (eritromicina, ketoconazol). Este aumento en la biodisponibilidad puede aumentar los efectos secundarios de *galantamina* tales como náuseas y vómitos. En estos casos se puede considerar una disminución de las dosis de *galantamina* en función de la tolerancia.

Por su efecto colinomimético, *galantamina* también puede aumentar la relajación muscular tipo succinilcolina en la anestesia (Catalogo de medicamentos, 2016).

VI.1.7. Efectos adversos

Son consecuencia de la alteración de las vías colinérgicas, tales como reacciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia, dispepsia (trastorno de la digestión), afectación del sistema nervioso central provocando astenia, mareo, cefalea, somnolencia, confusión, depresión, insomnio; pérdida de peso por alteración del metabolismo, afectaciones cardiovasculares (síncope, bradicardia, bloqueo cardíaco, ataque isquémico), genitourinaria (infecciones urinarias, hematuria) y calambres musculares (de forma aislada).

Está comprobado que las reacciones adversas de vómitos, náuseas y anorexia se da con mayor frecuencia en las mujeres por ser más sensibles, siendo las náuseas y los vómitos las reacciones más comunes en los pacientes (Catálogo de medicamentos, 2016).

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tras la extensa revisión bibliográfica realizada, podemos constatar que las enfermedades neurodegenerativas están cobrando cada vez más importancia debido al aumento de la esperanza de vida y con ello el envejecimiento de la población, principal factor de riesgo de las mismas (Gutiérrez, 2016). Una de las que se encuentra en el punto de mira es la Enfermedad de Alzheimer (EA). En ella la pérdida de poblaciones neuronales da lugar a una disminución de la cognición alterándose sobre todo la memoria y el lenguaje de los pacientes con esta enfermedad, lo cual disminuye la autonomía del mismo impidiéndole realizar actividades de la vida diaria, llevando a la muerte en las fases más terminales (Rang et al., 2012).

Actualmente no existe tratamiento alguno que cure la enfermedad o frene su progresión, únicamente se emplean terapias farmacológicas y no farmacológicas que tratan de paliar los síntomas y enlentecer el avance de la misma. Con respecto a las terapias farmacológicas, se emplean sobre todo aquellas que actúan sobre la principal causa de la EA, la disminución de la Acetilcolina y el respectivo aumento de los niveles de glutamato por las alteraciones de las neuronas. Los únicos fármacos autorizados por la FDA que se emplean a día de hoy en la EA son los Inhibidores de la Acetil colinesterasa (IACE), principal enzima encargada de la degeneración de la Acetilcolina, y los antagonistas del receptor NMDA (BrightFocus Foundation, 2016). Estos dos grupos mejoran los niveles de cognición aunque no retrasan la neurodegeneración, y además provocan importantes efectos adversos a tener en cuenta, por lo que su empleo es limitado.

En el grupo de los IACE están comercializadas las moléculas *donepezilo*, *rivastigmina* y la única molécula natural, la *galantamina*, las cuales actúan a nivel central y se emplean en las formas leves a moderadas de la EA. Con respecto al grupo de los antagonistas del receptor NMDA se comercializa una única molécula, la *memantina*, útil en las formas moderadas a graves de la EA (Rang et al., 2012).

Si hacemos una comparación de estos fármacos, presentan pocas diferencias respecto a las reacciones adversas que producen consecuencia todas de la alteración del sistema colinérgico, siendo por tanto comparables en el perfil de seguridad y mejora de la cognición. Por lo tanto, respecto al perfil de seguridad, la *galantamina* es similar al resto de los IACE en relación a los síntomas gastrointestinales, siendo 16mg/día la dosis mejor tolerada en un tiempo de 4 semanas según un estudio realizado (Loy y Schneider, 2009).

Respecto a las características farmacocinéticas de los IACE y la *memantina* (Tabla 6), existen ventajas e inconvenientes entre cada una de las moléculas. En el caso de la

biodisponibilidad, es mayor en *donepezilo* y *memantina*, seguidos de *galantamina*; por otro lado *galantamina* es la que presenta menor unión a las proteínas plasmáticas (UPP), lo cual es ventajoso ya que hay mayor concentración de fármaco libre para unirse a su lugar de acción. Una de las ventajas de *donepezilo* es que se administra en una dosis diaria en comparación con las dos dosis diarias del resto de los fármacos. En la actualidad se han desarrollado las presentaciones bucodispersable o Flacos de *donepezilo* y de parches transdérmicos de *rivastigmina*, de forma que son más fáciles de administrar y los parches evitan la aparición de efectos adversos relacionados con las dosis (Jordán et al., 2014).

	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
Diana farmacológica	ACE	ACE y BCE	ACE, receptor nicotínico	Receptor NMDA
Tipo de unión	No competitivo reversible	Pseudorreversible	Competitivo reversible	No competitivo reversible
Biodisponibilidad %	100	40	88	100
Paso BHE	Si	Si	Si	Si
UPP %	95	40	18	45
Metabolización	CYP2D6, CYP3A4	Hidrólisis, excreción renal	CYP2D6, CYP3A4 en menor grado	Hidrólisis, excreción renal
Semivida (h)	70	1-2	7-8	60-100
Dosis (mg/día)	5-10	4-12	8-16	5-20
Dosis diarias	1	2	2	1-2

Tabla 6: Comparación de las características farmacocinéticas de los principios activos aprobados para la EA. Modificado de: Jordán et al., 2014.

Sin embargo, existen estudios que valoran la eficacia de la *galantamina* en comparación con el resto de moléculas de su grupo. Uno de ellos, tiene como fin valorar el cambio a *galantamina* tras el fracaso con *donepezilo*, además del tratamiento a largo plazo con la molécula. Se realiza en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada que habían sido tratados anteriormente con *donepezilo* durante 6 meses, habiendo fallado este último, y se cambia el tratamiento a *galantamina*. Este grupo es comparado con un segundo de pacientes nuevos diagnosticados del mismo grado de Alzheimer sin previo uso de IACE (Hwang et al.,

2016). Para comparar ambos grupos, se midieron los niveles de cognición a las 26 y 52 semanas del inicio del tratamiento. El tipo de estudio fue abierto, prospectivo y simple ciego. En ambos grupos se obtuvo una clara eficacia clínica de *galantamina* con una mejora de la cognición o desaceleración del deterioro y disminución en la puntuación ADAS-Cog. Ello implica el beneficio de cambiar el tratamiento a *galantamina*.

Otro estudio fue realizado en un grupo de más de 2000 pacientes con EA leve a moderada tratados con *galantamina* durante 2 años, evaluándose la supervivencia del paciente y la eficacia del medicamento a largo plazo comparándolo con otro grupo placebo no tratado. El tipo de estudio fue multicéntrico, doble ciego y aleatorizado. Para la valoración de los resultados se empleó el MMSE (Mini Mental State Examination). Los resultados muestran una disminución de la tasa de mortalidad y mejora de la cognición además de las actividades del día a día en el grupo tratado con la molécula en comparación con el grupo no tratado (placebo) (Hager et al., 2014).

En un metanálisis en el que se administra la molécula durante 8-28 semanas, se demuestra que produce mejoras importantes en la puntuación de la escala ADAS-cog (-2.95), en la MMSE (2.50) y en la CIBIC plus (1.26), concluyendo en que la *galantamina* mejora los síntomas conductuales, cognitivos y globales de los pacientes con la enfermedad (Jiang et al., 2015).

Debido a la limitada eficacia de los métodos actualmente empleados para la EA y a su etiología multifactorial, se están investigando otras estrategias para frenar la enfermedad, diferentes a las anteriores. Son denominadas MTDL (Multi-Target Directed Ligand), es decir, estrategias dirigidas de múltiples ligandos. Éstas se basan en actuar a la vez sobre varios factores potenciales de la demencia, tales como la proteína Tau, el péptido β -amiloide, los receptores de las vías colinérgica, glutamatérgica, dopaminérgica, histaminérgica, serotoninérgica y noradrenérgica, y las enzimas γ y β secretasa, y monoamino oxidasas A y B (MAO-A/ MAO-B), responsables de la formación de productos neurotóxicos a través de la desaminación oxidativa.

Los fármacos objeto de ensayo son derivados o combinaciones de los ya existentes para el tratamiento de la EA, siendo por ello capaces de interactuar con varias dianas. Algunos de ellos resultan de la combinación de fragmentos de *donepezilo*, *galantamina* o *memantina*. Se estudian también compuestos híbridos formados por fragmentos de moléculas de origen natural, tales como flavonoides, alcaloides u otras sustancias naturales como cumarina, derivados de resveratrol, chalcona, huprina, curcumina, rhein, isandigotone, queleritrina o berberina (Guzior et al., 2015).

VI. CONCLUSIONES

1) La *Galantamina*, alcaloide isoquinoleínico fenantrénico aislado de diferentes especies del género *Galanthus*, es la única molécula natural utilizada a día de hoy en terapéutica para tratar la enfermedad de Alzheimer.

2) Actualmente no existe un tratamiento totalmente eficaz que cure o frene la progresión de la enfermedad de Alzheimer, únicamente se emplean terapias que palian los síntomas y enlentecen su avance, tanto farmacológicas como no farmacológicas.

3) Es evidente que *Galantamina* presenta propiedades interesantes por su doble efecto en el sistema colinérgico como inhibidor de la Acetil colinesterasa (AChE), enzima responsable de la degradación de Acetilcolina (ACh), y como estimulador de los receptores nicotínicos aumentando la afinidad por la misma dando lugar a una neuroprotección. Además, es un fármaco muy fácil de manejar por la población anciana gracias a su perfil de seguridad y sus características farmacocinéticas.

4) Es incuestionable la comprometida eficacia de los recursos empleados hoy día en el tratamiento de esta enfermedad y la dificultad para obtenerlos, por lo que la investigación no cesa tratando de conseguir otras estrategias terapéuticas basándose en la etiología multifactorial de la Enfermedad de Alzheimer y en la combinación de los fármacos ya existentes.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Alzheimer`s Society. The MMSE test: Mini Mental State Examination. [En línea]. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: https://www.alzheimers.org.uk/info/20071/diagnosis/97/the_mmse_test
2. Arimany-Manso J, Gómez-Durán E, Boada M, Ventura S, Tárraga L, Clos D, et al. La investigación en los procedimientos de incapacidad de las personas con enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia. *Rev Esp Med Legal*. 2012; 38(3):89-90.
3. Aulestia K. El Alzheimer en España. CEAFA. 2013; 24-29.
4. BrightFocus Foundation. Tratamientos de la enfermedad de Alzheimer. [En línea]. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: <http://www.brightfocus.org/espanol/la-enfermedad-de-alzheimer-y-la-demencia/tratamientos-de-la-enfermedad-de-alzheimer>
5. Bruneton J. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. 2ª Ed. Facultad de Farmacia de Madrid: Editorial ACRIBIA, S.A.; 2001.
6. Caramelli P, Chaves M, Engelhardt E, Machado JC, Schultz R, Vale F, Charchat-Fichman H. Effects of galantamine on attention and memory in alzheimer`s disease measured by computerized neuropsychological tests. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62(2-B):379-384.
7. Carmona F, Perteguer I, Alarcón M, García C, Moya M, González F. Atención clínica, toma de decisiones y soporte nutricional en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Nutr Clín diet hosp*. 2016; 36(2): 200-205.
8. Carretero M. Medicamentos de vanguardia. Galantamina. *OFFARM*. 2003; 22 (8): 140-142.
9. Castillo E, Martínez I. Manual de Fitoterapia. 2ª Ed. Masson; 2015.
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos. Madrid. 2016.
11. Del Sole A, Malaspina S, Magenta A. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementians. *Funct Neurolog*. 2016; 31(4): 205-215.
12. Diéguez A. la lucha contra el envejecimiento: un problema científico y filosófico. *Encen la biolog*. 2016; 9(160): 160.
13. Escolano C, Vázquez S, Camps P. Química farmacéutica I. Tomo 1. 1ª Ed. Universidad de Barcelona. 2010.
14. Ferreira-Vieira T, Guimaraes I, Silva F, Ribeiro F. Alzheimer's Disease: Targeting the cholinergic System. *Curr Neuropharmacol*. 2016; 14(1): 101-115.
15. Flores AM. Cambios neuroanatómicos en el sistema límbico en la enfermedad de Parkinson. Tesis doctoral, Universidad de Castilla-La Mancha; 2015.

16. Garcés M. Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social. Neuroalianza: alianza Española de Enfermedades Neurodegenerativas. Universidad complutense de Madrid; 2016.
17. García-Ramos R, López E, Ballesteros L, Silvia J, Mir P. Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España. *Neurol.* 2016; 31(6): 401-413.
18. Gella A, Lladó A, Molinuevo JL. Estandarización de aspectos preanalíticos para el estudio de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en el líquido cefalorraquídeo. *Rev Lab Clin.* 2016; 9(4): 184-188.
19. González R. Tratamientos heteróxodos en la enfermedad de Parkinson. Medicina alternativa en parkinsonianos. 1ª Ed. Granada: Grupo Editorial Universitario; 2004.
20. Gutiérrez A. envejecimiento cerebral: ¿un proceso irreversible? *Enc en la biolog.* 2016; 9(160): 165.
21. Guzior N, Wie A, Panek D, Malawska B. Recent Development of Multifunctional Agents as Potential Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Med Chem.* 2015; 22 (3): 373-404.
22. Hager K, Baseman A, Nye J, Brashear H, Han J, Sano M, Davis B, Richards H. Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014; 10: 391-401.
23. Hwang TY, Ahm IS, Kim S, Kwan D. Efficacy of Galantamine on Cognition in Mild-to-Moderate Alzheimer's Dementia after Failure to Respond to Donepezil. *Psychiatry Investig.* 2016; 13(3): 341-348.
24. Jiang D, Yang X, Li M, Wang Y, Wang Y. Efficacy and safety of galantamine treatment for patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neural Transm.* 2015; 122(8): 1157-66.
25. Jordán J, Abizanda P, Galindo M, Flórez J. Farmacología de las demencias y las conductas anormales. En: Flórez J, director. *Farmacología Humana.* 6ª Ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p.691-706.
26. Jordán J. Avances en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. *OFFARM.* 2003; 22(3): 102.
27. López JM. De una planta nívosa del Cáucaso a un medicamento contra la enfermedad de alzhéimer. 2014. [En línea]. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/de-una-planta-nivosa-del-caucaso-a-un-medicamento-contra-la-enfermedad-de-alzheimer#_ftn6
28. López JM. Enfermedad de Alzheimer: fisiopatología y tratamiento. 2011. [En línea]. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/medico->

[farmaceuticos/revisiones-farmaceuticas/enfermedad-de-alzheimer-fisiopatologia-y-tratamiento](#)

29. Loy C, Scheneider L. Galantamina para la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve. Biblioteca Crochane Plus, Oxford. 2009.
30. Marco L, Carreiras M. Galanthamine, a natural product for the treatment of Alzheimer's disease. Recent Pat CNS Drug Discov. 2006; 1(1): 105-11.
31. Medline Plus. Enfermedad de Parkinson. Revisado Septiembre, 2016. [En línea]. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en:
<https://medlineplus.gov/spanish/parkinsonsdisease.html>
32. Montagut N, Gazulla D, berreiro S, Muñoz E. La disfagia en la enfermedad de Huntington: propuesta de intervención logopédica. Rev de Logop, Foniat y Audiol. 2014; 34: 81-84.
33. Morales MA, Bustamante S, Gallardo R. aplicaciones clínicas del extracto de la hoja de *Ginkgo biloba*. Rev Fitoter. 2000; 1 (2): 95-105.
34. Muñoz J, Olazarán R. Mapa De Terapias No Farmacológicas para Demencias Tipo Alzheimer. Fundación María Wolff. 2009.
35. Nascimento C, Valera S, Ayan C, Cancela JM. Efectos del ejercicio físico y pautas básicas para su prescripción en la enfermedad de Alzheimer. Rev Andal Med Deporte. 2016; 9(1): 32-40.
36. National Institute of Health (NIH). Enfermedad de Huntington: esperanza en la investigación. Revisado Diciembre, 2016. [En línea]. [Consultado en Febrero 2017]. Disponible en:
https://www.espanol.ninds.nih.gov/trastornos/Enfermedad_de_Huntington.htm
37. National Institute of Health (NIH). Enfermedad de Parkinson: esperanza en la investigación. Revisado Diciembre, 2016. [En línea]. [Consultado en Febrero 2017]. Disponible en:
https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/parkinson_disease_spanish.htm
38. Ramírez I. ¿Es posible el rejuvenecimiento celular? *Enc en la biolog*. 2016; 9(160): 175.
39. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R, Henderson G. Rang y Dale. Farmacología. 7ª Ed. Barcelona. Elsevier; 2012.
40. Segura T, Galindo M, Rallo-Gutiérrez B, Ceña V, Jordán J. Dianas farmacológicas en las enfermedades neurodegenerativas. Rev Neurol. 2003; 36(11): 1047-1057.
41. Serrano T, Blanco L, García R, Alberti E, Díaz I, Pavón N et al. Enfermedad de Huntington: modelos experimentales y perspectivas terapéuticas. Acta biol Colomb. 2011; 16(1): 21-42.
42. Sharma K, Davis T, Coulthard E. Enhancing attention in neurodegenerative diseases: current therapies and future directions. Transl Neurosci. 2016; 7(1): 98-109.
43. Wattmo C, Jedenius E, Blennow K, Wallin A. Dose and plasma concentration of galantamine in Alzheimer's disease - clinical application. Alzheimers Res Ther. 2013; 5(1): 2.

44. Zapata-Zapata C, Franco-Dáger E, Solano-Atehortúa J, Ahunca-Velásquez L. Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. *Iatreia*. 2016; 29(2): 194-205.