

UCUENCA

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

El género *Phaedranassa* (*Amaryllidaceae*) como fuente promisoría de metabolitos bioactivos ante la enfermedad de Alzheimer - Revisión Bibliográfica

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Bioquímico Farmacéutico.

Autores:

Marcelo Esteban Inga Criollo

CI: 0106723638

Correo electrónico: mrclinga@gmail.com

Lenin Ismael Maldonado Mejía

CI: 0106441405

Correo electrónico: leninmaldonado@hotmail.com

Tutora:

Dra. María Elena Cazar Ramirez

CI: 0602243800

Asesora:

Dra. Sonia Amayra Goercke Torres

CI: 0102155280

Cuenca, Ecuador

21 de julio de 2022

Resumen:

La familia *Amaryllidaceae*, de amplia distribución a nivel mundial, se desarrolla en hábitats tropicales y subtropicales. En Ecuador existen 33 especies de plantas pertenecientes a esta familia, de las cuales 12 son endémicas. El género *Phaedranassa* pertenece a esta familia, el cual se encuentra distribuido en Ecuador, Colombia y Costa Rica. *Phaedranassa cuencana* fue reportada por vez primera en 2015, en Sevilla de Oro (Azuay, Ecuador). Se conoce comúnmente como “cebolla de cerro”, “urco cebolla” o “amancay”, y se distingue por sus hermosas flores. *Phaedranassa dubia* es una hierba terrestre bulbosa, con nombres comunes de “papa del lobo” o “cebolla de gallinazo”. Esta planta es nativa de los Andes de Ecuador y Colombia, en Ecuador se encuentra en las provincias andinas de Carchi, Imbabura, Napo y Pichincha. *Phaedranassa tunguraguae* es una especie endémica de Ecuador, su hábitat se encuentra en los Andes ecuatorianos centrales-orientales pertenecientes a la provincia de Tungurahua.

Los miembros de la familia *Amaryllidaceae* producen metabolitos secundarios promisorios por su potencial farmacológico. Actualmente se reporta el aislamiento de 300 alcaloides, clasificados en nueve grupos. En el género *Phaedranassa* se reporta la producción de galantamina, fenadramina, hemantamina, pseudolicorina entre otros. Estos alcaloides son agentes terapéuticos para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer (EA).

El objetivo de este trabajo fue analizar, mediante una revisión de literatura, la bioactividad de los metabolitos secundarios de *Phaedranassa dubia*, *Phaedranassa cuencana* y *Phaedranassa tunguraguae*, como posibles nuevas fuentes para el tratamiento ante la enfermedad del Alzheimer, recolectando información reportada desde el 2015 al 2021, en bases digitales: Scielo, ScienceDirect, PubMed y Redalyc. El desarrollo de esta revisión bibliográfica señala la necesidad de investigar sobre nuevas fuentes de obtención de principios activos para el tratamiento ante las enfermedades neurodegenerativas, las cuales afectan a poblaciones vulnerables. Adicionalmente, se identificó a *P. cuencana* como la especie de mayor productividad de galantamina, por lo que se recomienda seguir con los estudios fisicoquímicos, farmacológicos y toxicológicos de esta especie.

Palabras claves: Alzheimer. Amaryllidaceae. *Phaedranassa*. Acetilcolina. Acetilcolinesterasa. Butirilcolinesterasa. Neurodegenerativa. Galantamina.

Abstract:

Amaryllidaceae family comprises a group of plant genders distributed worldwide, developing in tropical and subtropical habitats., 33 species of plants from this family grow in Ecuador, of which 12 are endemic. The genus *Phaedranassa* belongs to this family, being distributed in Ecuador, Colombia and Costa Rica. *Phaedranassa cuencana* was reported for the first time in 2015, in Sevilla de Oro (Azuay, Ecuador). Its common names are “cebolla de cerro”, “urco cebolla” or “amancay”, highlighting its beautiful flowers. *Phaedranassa dubia* is a bulbous terrestrial shrub, with common names of “papa del lobo” o “cebolla de gallinazo”. This specie is native to the Ecuador and Colombia Andes, in Ecuador this plant is distributed in Carchi, Imbabura, Napo and Pichincha provinces. *Phaedranassa tunguraguae* is an endemic species of Ecuador, it is found in the central-eastern Ecuadorian Andes from Tungurahua province.

Members of the *Amaryllidaceae* family produces promising secondary metabolites. Currently, the isolation of 300 alkaloids, classified in nine groups are reported. In the genus *Phaedranassa*, bioactive alkaloids such as galantamine, phenadramine, hemantamine, pseudolicorin have been identified. These molecules are therapeutic agents for Alzheimer disease (AD) treatment.

The aim of this work was to analyze scientific literature referring to the bioactivity of secondary metabolites from *Phaedranassa dubia*, *Phaedranassa cuencana* y *Phaedranassa tunguraguae*, as therapeutic agents against Alzheimer's disease. Information retrieved from 2015 to 2021 in the databases: Scielo, ScienceDirect, PubMed y Redalyc was analyzed. This work contributed to raise awareness regarding new treatments for neurodegenerative diseases, which affects vulnerable population. The literature review identified *Phaedranassa cuencana* as a promising source of galantamine, the alkaloid used as main treatment for Alzheimer disease.

Keywords: Alzheimer's. Amaryllidaceae. Phaedranassa. Acetylcholine. Acetylcholinesterase. Butyrylcholinesterase. Neurodegenerative. Galantamine.

INDICE DE CONTENIDOS

Resumen:.....	2
Abstract:	3
ABREVIATURAS Y SIMBOLOGÍA.....	9
AGRADECIMIENTOS.....	14
DEDICATORIA	15
INTRODUCCIÓN	16
OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS	18
Objetivo general	18
Objetivos específicos	18
1. MARCO TEÓRICO.....	19
1.1. Botánica y Etnobotánica de la familia <i>Amaryllidaceae</i>	19
1.2. <i>Amaryllidaceae</i> : Especies promisorias de metabolitos secundarios en América del Sur. 20	
1.2.1. Género <i>Phaedranassa</i>	21
1.3. Potencial de los alcaloides de <i>Amaryllidaceae</i> sudamericanas en el tratamiento de Alzheimer.....	25
1.3.1. Biosíntesis de alcaloides.....	26
1.4. Fisiopatología y tratamientos para la Enfermedad de Alzheimer	28
1.5. Metabolitos secundarios de <i>Phaedranassa</i> (<i>Amaryllidaceae</i>) como fármacos potenciales para el tratamiento de Alzheimer	32
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	34
2.1. Diseño y tipo de estudio.....	34
2.2. Recolección de datos.....	34
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
3.1. Resultados.....	36
3.2. Discusión.....	46
4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	48
4.1. Conclusiones.....	48

UCUENCA

4.2. Recomendaciones	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ANEXOS	55

Índice de figuras

Figura 1. Estructura molecular de alcaloides de <i>Amaryllidaceae</i>	20
Figura 2. Géneros de <i>Amaryllidaceae</i> : a) <i>Galanthus</i> , b) <i>Narcissus</i> , c) <i>Crinum</i> , d) <i>Amarillys</i> , e) <i>Phaedranassa</i> y f) <i>Lycoris</i>	21
Figura 3. <i>Phaedranassa cuencana</i>	23
Figura 4. <i>Phaedranassa dubia</i>	24
Figura 5. <i>Phaedranassa tunguraguae</i>	25
Figura 6. Ruta biosintética de alcaloides.....	27
Figura 7. Estructura molecular de galantamina.....	33
Figura 8. Método de extracción de alcaloides.....	37
Figura 9. Método de inhibición enzimática de AChE y BuChE.....	39
Figura 10. Infografía sobre <i>Phaedranassa dubia</i>	43
Figura 11. Infografía sobre <i>Phaedranassa tunguraguae</i>	43
Figura 12. Infografía sobre <i>Phaedranassa cuencana</i>	44
Figura 13. Infografía sobre actividad biológica de <i>Phaedranassa</i>	45

Índice de tablas

Tabla 1. Características de <i>Phaedranassa</i> presentes en Ecuador.....	25
Tabla 2. Tabla resumen de las características de los inhibidores de acetilcolinesterasa e inhibidores de glutamato.....	31
Tabla 3. Perfil alcaloideo y actividad frente a acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa de <i>Phaedranassa cuencana</i>	40
Tabla 4. Perfil alcaloideo y actividad biológica frente a acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa de <i>Phaedranassa tunguraguae</i>	41
Tabla 5. Perfil alcaloideo y actividad frente a acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa de <i>Phaedranassa dubia</i>	42

Índice de anexos

Anexo 1. Tabla resumen de los artículos seleccionados	55
--	-----------

ABREVIATURAS Y SIMBOLOGÍA

EA: Enfermedad del Alzheimer.

FDA: Food and Drug Administration (Administración de alimentos y medicamentos).

AChE: Acetilcolinesterasa.

BuChE: Butirilcolinesterasa.

3,4-DHBA: 3,4-dihidroxibenzaldehído.

TYR: Tiramina.

APP: Proteína precursora amiloide.

APO E4: Apolipoproteína E4.

ACh: Acetilcolina.

IACE: Inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa.

NMDA: N-metil-D-aspartato.

QD: Una vez al día.

BID: Dos veces al día.

CG-EM: Cromatografía de gases acoplada a espectrofotometría de masas.

IC50: Concentración inhibitoria media.

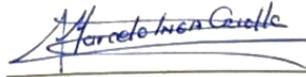
PBS: Buffer fosfato sodio.

M.S.N.M: Metros sobre el nivel del mar.

Cláusula de Propiedad Intelectual

Marcelo Esteban Inga Criollo, autor del trabajo de titulación "El género *Phaedranassa* (*Amaryllidaceae*) como fuente promisoría de metabolitos bioactivos ante la enfermedad de Alzheimer - Revisión Bibliográfica", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 21 de julio de 2022



Marcelo Esteban Inga Criollo

C.I.: 0106723638

Cláusula de Propiedad Intelectual

Lenin Ismael Maldonado Mejía, autor del trabajo de titulación "El género *Phaedranassa* (*Amaryllidaceae*) como fuente promisorio de metabolitos bioactivos ante la enfermedad de Alzheimer - Revisión Bibliográfica", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 21 de julio de 2022



Lenin Ismael Maldonado Mejía

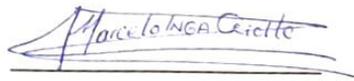
C.I: 0106441405

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Marcelo Esteban Inga Criollo, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "El género *Phaedranassa* (*Amaryllidaceae*) como fuente promisorio de metabolitos bioactivos ante la enfermedad de Alzheimer - Revisión Bibliográfica", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 21 de julio de 2022



Marcelo Esteban Inga Criollo

C.I.: 0106723638

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Lenin Ismael Maldonado Mejía, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “El género *Phaedranassa* (*Amaryllidaceae*) como fuente promisorio de metabolitos bioactivos ante la enfermedad de Alzheimer - Revisión Bibliográfica”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 21 de julio de 2022



Lenin Ismael Maldonado Mejía

C.I: 0106441405

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, queremos agradecer a Dios por brindarnos vida y salud, también de una manera muy especial agradecemos a nuestros familiares por todo el apoyo incondicional que nos han brindado durante toda nuestra estadía académica.

Es también importante agradecer a la Universidad de Cuenca, a los docentes de la carrera de Bioquímica y Farmacia que han sido un pilar fundamental en nuestra formación profesional, por compartirnos sus conocimientos a lo largo de la carrera. Especialmente a nuestra tutora, Dra. María Elena Cazar y nuestra asesora, Dra. Sonia Goercke, por guiarnos, ayudarnos y hacernos partícipes de unos de sus proyectos en la Universidad.

Esteban & Lenin

DEDICATORIA

Dedicamos nuestro trabajo de titulación a nuestros padres y hermanos, ya que ellos han sabido apoyarnos y acompañarnos incondicionalmente en toda esta etapa de nuestra vida universitaria.

De igual manera, hacemos extensiva nuestra dedicatoria a nuestros amigos y colegas, con los que vivimos muchas experiencias al momento de formarnos como profesionales, ya que hemos sabido apoyarnos en todo momento de nuestra formación.

Esteban & Lenin

INTRODUCCIÓN

La familia *Amaryllidaceae* se caracteriza por su diversidad en la producción de metabolitos secundarios con promisorias actividades biológicas. Esta familia de plantas incluye alrededor de 70 géneros y aproximadamente 1600 especies. Las plantas pertenecientes a esta familia producen una alta cantidad de alcaloides, con interesantes propiedades farmacológicas aplicadas en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer (EA). Entre los alcaloides bioactivos se destaca a la galantamina, fármaco usado como inhibidor de la acetilcolinesterasa, enzima involucrada en el mecanismo de la EA.

En Ecuador se distribuye un número importante de estas especies, desde los 0 hasta los 4000 m.s.n.m, siendo más abundantes en la región andina. De las 33 especies de *Amaryllidaceae* reportadas en nuestro país, 13 especies se consideran endémicas, de las cuales siete pertenecen al género *Phaedranassa*, cuatro al género *Eucrosia* y el resto perteneciente a *Eucharis* y *Pamianthe*. De las 13 especies endémicas de *Amaryllidaceae* ocho se encuentran en peligro de extinción (*Eucharis astrophiala*, *E. aurantiaca*, *E. mirabilis*, *P. brevifolia*, *P. glauciflora*, *P. schizanta*, *P. tunguraguae*, *P. viridiflora*) y cinco vulnerables (*E. dodsonii*, *E. stricklandii*, *Pamianthe parviflora*, *P. cinerea*, *P. cuencana*). (Baldeón Samaniego, 2018; Inca Benítez, 2017; Oleas, 2017).

El género *Phaedranassa* se encuentra ampliamente distribuido en América del Sur. De este género se reportan metabolitos secundarios con actividades antimaláricas, antifúngicas y antitumorales e inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BuChE). En Ecuador se reportan siete especies endémicas del género *Phaedranassa* (*P. brevifolia*, *P. glauciflora*, *P. schizanta*, *P. tunguraguae*, *P. viridiflora*, *P. cinerea*, *P. cuencana*). Se trata de plantas que crecen en bosques montañosos altos, caracterizadas por la producción de una alta cantidad de alcaloides (Baldeón Samaniego, 2018; Robles Jaramillo, 2019)

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurodegenerativo y progresivo que afecta al sistema nervioso central. Existen múltiples factores que causan la EA, incluyendo la acumulación de placas extracelulares beta-amiloideas, generación de especies reactivas de oxígeno debido a disfunción mitocondrial y mutaciones genéticas. Estos factores causan una señalización aberrante y posteriormente muerte de neuronas. Como resultado la masa cerebral disminuye, generando problemas cognitivos, psicológicos y de comportamiento (Deshpande et al., 2019). En el año 2010, el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC)

UCUENCA

establece que existen 100 mil ecuatorianos diagnosticados con Alzheimer y que después de los 65 años de edad, nuestra población de adulto mayor es diagnosticada por demencia (Andrea Choez , Betsy Rodríguez, Irma Parrales, 2020; Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2010)

Hasta el momento no se ha encontrado una cura para esta enfermedad, por lo que se ha determinado un grupo específico de fármacos que sirven para detener su progreso y mejorar la calidad de vida del paciente afectado. Uno de los principios activos más utilizados en primera línea para la EA es la galantamina, alcaloide producido por miembros de la familia *Amaryllidaceae*.

En el género *Phaedranassa* se encuentran varias especies productoras de galantamina, además de otros metabolitos bioactivos tales como licorina, galantina, codeína. En Ecuador, las especies *Phaedranassa cuencana*, *Phaedranassa tunguraguae* y *Phaedranassa dubia* se encuentran distribuidas en varios nichos ecológicos y son el objeto del presente estudio. Estas especies producen un interesante perfil de metabolitos bioactivos, de gran utilidad para la terapéutica de enfermedades neurocognitivas como la EA. Además, las especies *Phaedranassa cuencana*, *Phaedranassa tunguraguae* y *Phaedranassa dubia* son productoras de galantamina en mayor cantidad, si se compara con otras especies del género *Phaedranassa* (Moreno et al., 2020).

El presente trabajo de investigación bibliográfica recopiló información relevante de especies de *Phaedranassa* ecuatorianas como potenciales agentes productores de metabolitos farmacoterapéuticos ante la enfermedad del Alzheimer, con el fin de potenciar el uso y cuidado de dichas especies. El desarrollo de este trabajo buscó cumplir los siguientes objetivos:

OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS

Objetivo general

Analizar los antecedentes bibliográficos referentes a la actividad biológica de los metabolitos secundarios de *Phaedranassa dubia*, *Phaedranassa cuencana*, *Phaedranassa tunguraguae*, como posibles nuevas fuentes de tratamiento ante la enfermedad del Alzheimer.

Objetivos específicos

- Recopilar información disponible sobre la caracterización de extractos y aislamiento de compuestos bioactivos de *Phaedranassa dubia*, *Phaedranassa cuencana*, *Phaedranassa tunguraguae*, publicadas en tesis de pregrado y postgrado, y en revistas y artículos científicos de acceso libre.
- Analizar la información obtenida, mediante la revisión bibliográfica, para destacar los avances en investigación sobre la bioactividad de metabolitos secundarios de *Phaedranassa dubia*, *Phaedranassa cuencana*, *Phaedranassa tunguraguae*, con potencial como nuevas alternativas en el tratamiento de Alzheimer.
- Sistematizar la información obtenida en la revisión bibliográfica mediante cuadros informativos e infografías.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Botánica y Etnobotánica de la familia *Amaryllidaceae*

Amaryllidaceae pertenece al grupo monofilético, la cual está conformada por 73 géneros y aproximadamente 1650 especies, las cuales se encuentran distribuidas principalmente en zonas tropicales y holárticas, presentando una elevada diversidad en África del Sur, la zona mediterránea de Europa y América del Sur, seguidas con menor diversidad en Asia y Australia. En Ecuador está conformada por 33 especies, de las cuales 13 son consideradas endémicas pertenecientes a los géneros *Phaedranassa*, *Eucrosia*, *Eucharis* y *Pamianthe*. Se encuentran distribuidas al norte de la cordillera de los Andes, aproximadamente entre 0 a 4000 m.s.n.m. en diversas zonas como pueden ser valles secos interandinos, bosques andinos y bosques del litoral seco y húmedo (Alzate et al., 2019; Oleas, 2017).

Se caracterizan por ser perennes, en ocasiones caducifolias principalmente en la antesis, son bulbosas y raramente rizomatosas, geófitos, raíces perennes o fugaces y fibrosas, crecen en forma adventicia sobre la base del tallo o bulbo, sus hojas son anuales o persistentes, simples, alternas, dísticas o en roseta espiralada, láminas pecioladas o en ocasiones sésiles, elípticas, lineares, lanceoladas, ovadas, semicirculares, en ocasiones presentan lígula en la base del pecíolo lineal y plano o también envolviendo el pseudotallo (Alzate et al., 2019; Oleas, 2017).

En cuanto a las flores, estas las podemos encontrar en un número entre 1 a 500, son actinomorfas, generalmente son protándrica, bisexuales, su pedicelo no se encuentra articulado, el perigonio tiene seis tépalos contenidos en dos verticilos, comúnmente connados en la base formando un tubo infundibuliforme o crateriforme. Sus frutos son comúnmente cápsulas loculicidas o inusualmente bayas. Las semillas son numerosas, se caracterizan por ser carnosas, aplanadas, globosas, esféricas u ovaladas, de color rojo, anaranjadas, negras, azules o marrones (Alzate et al., 2019; Oleas, 2017).

Amaryllidaceae es la principal familia de los géneros que ha sido empleada durante cientos de años como remedios naturales, debido a que sus diversas especies contienen alcaloides con una amplia variedad de propiedades tanto biológicas como farmacológicas, como la inhibición reversible y competitiva de AChE y BuChE, actividad antitumoral, antiviral, citostática y antifúngica (Cortes et al., 2020).

UCUENCA

Se han descrito aproximadamente 300 alcaloides desde 1877 año en el cual se aisló por primera vez la licorina, actualmente podemos encontrar reportes de la presencia de norbelladina, homolicorina, hemantamina, crinina, tazetina, narciclasina, montanina y galantamina. De todos estos alcaloides, en esta revisión bibliográfica se centrará en la galantamina, la misma que ha sido empleada desde su aprobación por la FDA en el 2001 para el tratamiento de la EA de leve a moderada debido a su potente actividad neuroprotectora por medio de la estabilización de las especies reactivas y además regula los niveles de neurotransmisores especialmente la acetilcolina y el glutamato (Cortes et al., 2020; Dos Santos et al., 2018; Salas Olivet et al., 2020).

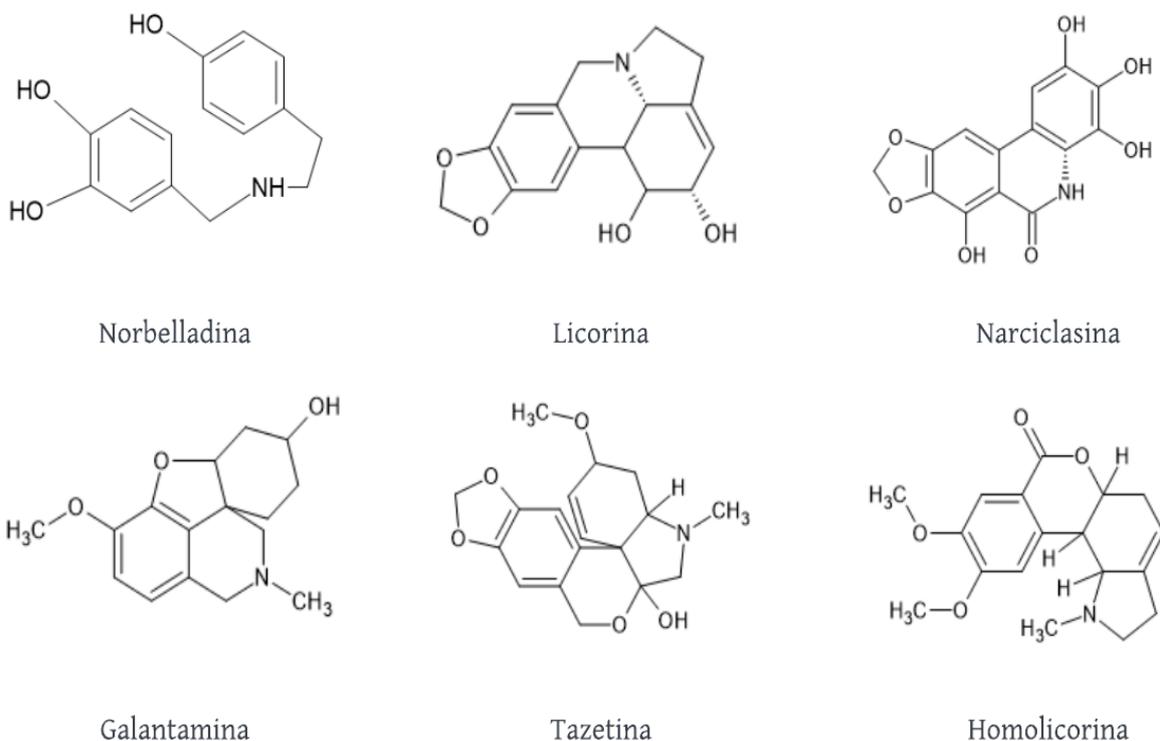


Figura 1. Estructura molecular de alcaloides de *Amaryllidaceae*.

1.2. *Amaryllidaceae*: Especies promisorias de metabolitos secundarios en América del Sur.

La familia *Amaryllidaceae* incluye a plantas cuya principal característica es la ornamentalidad, pero también sus propiedades farmacológicas debido a su promisoriosa productividad de alcaloides. Los géneros que presentan un mayor estudio debido a sus propiedades farmacológicas son: *Crinum*, *Amaryllis*, *Galanthus*, *Narcissus*, *Lycoris* y *Phaedranassa*

UCUENCA

últimamente, estos géneros son productores de alcaloides principalmente isoquinolínicos, como la galantamina, el cual es el único alcaloide exclusivo de la familia, siendo empleado como principio activo que inhiben la actividad de la acetilcolinesterasa, afrontando la clínica del sistema nervioso central ante la enfermedad de Alzheimer ya que posee la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, y así actuar directamente en el Sistema Nervioso Central (Chavarro et al., 2020; Montero Valencia, 2018).

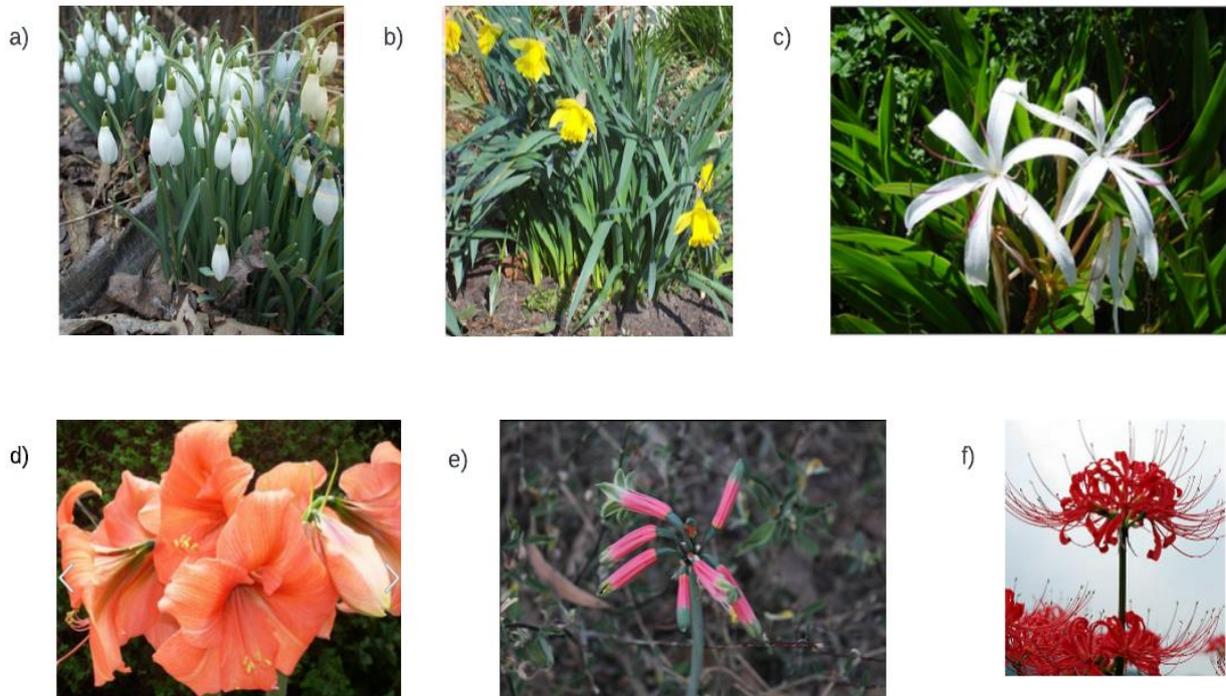


Figura 2. Géneros de *Amaryllidaceae*: a) *Galanthus*, b) *Narcissus*, c) *Crinum*, d) *Amarillys*, e) *Phaedranassa* y f) *Lycoris* (Androceo & Planta, 2008; Arriols, 2019; Lizama Bizama, 2018).

Amaryllidaceae es una familia con una amplia distribución, pues se desarrollan en un hábitat tropical y subtropical, en América del Sur se encuentran sobre todo el territorio de la región andina. Estas plantas ocupan hábitats diferentes como lugares secos y estacionales, chacras, selvas y también en ríos, es por esto que también tienen una amplia distribución de plantas endémicas (Oleas, 2017; Robles Jaramillo, 2019).

1.2.1. Género *Phaedranassa*

El género *Phaedranassa* pertenece a la familia *Amaryllidaceae*, es un género pequeño que fue establecido por Herbert en el año de 1845. Su distribución se da por los territorios de Ecuador, Colombia y Costa Rica. En el Ecuador se han descrito siete especies endémicas

UCUENCA

propias de este género, estas especies están agrupadas en poblaciones de bajo número, además se han descrito que en Colombia existen tres especies endémicas y en Costa Rica existe una endémica, en Ecuador las *Phaedranassas* que han sido descritas en peligro de extinción son cinco (*P. brevifolia*, *P. glauciflora*, *P. schizanta*, *P. tunguraguae*, *P. viridiflora*) y dos especies son catalogadas como vulnerables (*P. cinerea*, *P. cuencana*), esto por su limitada distribución (Baldeón Samaniego, 2018; Erazo Delgado, 2019).

Las especies reconocidas del género *Phaedranassa*, son plantas geófitas, por lo que en las poblaciones donde estas crecen las reconocen como cebollas falsas, papa lobo o cebolletas (Erazo Delgado, 2019; Tirira, 2016).

Entre las principales características de este género se detallan sus bulbos con coloración verde grisácea que están cubiertas por una membrana marrón y además poseen raíces contráctiles. En cuanto a las hojas, este género va a poseer una o dos de tipo pecioladas, cabe recalcar que la mayoría de especies, se van a encontrar ausentes en la floración. La membrana puede ser lanceolada o elíptica, con un agudo ápice y su base atenuada. La inflorescencia pseudo-umbrela, puede desarrollarse con 6 a 20 flores tubulares, estas flores son actinomorfas y cada flor presenta seis pétalos, estambres y tres filamentos. Por demás, el fruto contiene una cápsula en donde posee una gran cantidad semillas que tienen una forma plana (Baldeón Samaniego, 2018; Montero Valencia, 2018; Tirira, 2016).

1.2.1.1. *Phaedranassa cuencana*

Phaedranassa cuencana, fue detallada por vez primera en el 2015, en Sevilla de Oro - Azuay, se la conoce también como cebolla de cerro, urco cebolla o Amancay. La principal funcionalidad de esta planta es por su alto potencial ornamental. *P. cuencana* se puede localizar en la zona austral del Ecuador, específicamente en acantilados y vías terrestres entre la provincia de Azuay y Cañar (Jaramillo Díaz, 2019).

Phaedranassa cuencana, es una planta que posee un bulbo globoso de color blanco comprendido entre 5 a 6 cm de diámetro, el cuello presenta un ancho de 1 a 1.5 cm y de largo entre 3.5 y 6 cm, con un color característico marrón oscuro. Las hojas de *P. cuencana*, se caracterizan por ser entre 1 a 2 de tipo lanceoladas con una incrementación elíptica. En cuanto al tamaño de sus flores se caracteriza por tener un largo entre 4 a 6 cm y a veces entre 5.8 y 7.3 cm (Jaramillo Díaz, 2019; Minga et al., 2015).



Figura 3. *Phaedranassa cuencana* (Minga et al., 2015).

1.2.1.2. *Phaedranassa dubia*

Phaedranassa dubia es una hierba terrestre bulbosa más conocida como papa del lobo o cebolla de gallinazo es nativa de los Andes de Ecuador y Colombia, se la encuentra principalmente en valles interandinos secos y zonas con pendientes pronunciadas y húmedas. En Ecuador la podemos encontrar principalmente en las provincias andinas de Carchi, Imbabura, Napo y Pichincha a una altura desde los 2000 hasta los 4000 m.s.n.m. *P. dubia* se caracteriza por presentar bulbos de aproximadamente 6 x 4,5 cm, pecíolo de 10 cm de largo, 2 a 3 hojas las cuales raramente están presentes en antesis, cuentan con 4 flores de hasta 6 cm de largo, campanuladas y tubuladas diferenciándose del resto por ser de color rosa intenso con márgenes de color verde con amarillo, sus frutos son cápsulas con una longitud de 15 x 27 mm, sus semillas son de color negro brillante (Inca Benítez, 2017; León et al., 2021; Moreno et al., 2020).



Figura 4. *Phaedranassa dubia* (León et al., 2021).

1.2.1.3. *Phaedranassa tunguraguae*

Phaedranassa tunguraguae, es una especie endémica del Ecuador, el hábitat donde se desarrolla esta planta es en las zonas tropicales y subtropicales, se encuentra limitada en una área específica de los Andes ecuatorianos centrales-orientales pertenecientes a la provincia de Tungurahua como en la ciudad de Baños a una altura entre los 1500 y 2100 metros, también se la encuentra a lo largo de 20 Km del río Pastaza, en la carretera que une Baños con Puyo, en zonas aledañas a las laderas del volcán Tungurahua. Se debe tomar en cuenta que esta planta al estar presente en lugares con elevada deforestación se la encuentra en la Lista Roja de las especies en peligro de extinción (Montero Valencia, 2018; Soto Páramo & Yuquilema Yupangui, 2017).

P. tunguraguae, en los filamentos terminales estaminales tiene una coloración blanca, los pétalos presentan un color amarillo, conocido como la banda es la responsable de dividir en la porción distal y proximal de la planta, esta especie se caracteriza por no presentar las hojas en forma glauca (Montero Valencia, 2018; Soto Páramo & Yuquilema Yupangui, 2017).



Figura 5. *Phaedranassa tunguraguae* (Jorgensen & León-Yánes, 2020).

Tabla 1. Características de *Phaedranassa* presentes en Ecuador (López Hernández & Borja Yáñez, 2021).

	<i>Phaedranassa cuencana</i>	<i>Phaedranassa dubia</i>	<i>Phaedranassa tunguraguae</i>
Ubicación	Azuay y Cañar	Cotopaxi, Tungurahua, Chimborazo y Bolívar	Tungurahua
Hábitat	Bosque piemontano	Bosque interandino	Bosque montañoso oriental
Tipo de conservación	Vulnerable	En peligro	En peligro
Referencia	Minga, C. Ulloa & Oleas.	Carl Sigismund Kunth	Ravenna

1.3. Potencial de los alcaloides de *Amaryllidaceae* sudamericanas en el tratamiento de Alzheimer

Los alcaloides de la familia *Amaryllidaceae* son metabolitos secundarios de gran interés ya que tienen una gran cantidad de usos. Hasta ahora, en esta familia de plantas se han podido aislar hasta 300 alcaloides que a su vez están clasificados en 9 grupos diferentes como:

galantamina, licorina, norbelladina, homolicorina, crinina, narciclasina, hemantamina, tazetina y montanina (Inca Benítez, 2017; Vinueza, 2015).

1.3.1. Biosíntesis de alcaloides

En la biosíntesis de los alcaloides se diferenciarán cuatro etapas. En la primera etapa se lleva a cabo la preparación enzimática mediante una descarboxilación que va a modificar mínimamente, de tirosina a tiramina y la fenilalanina se convierte en 3,4-dihidroxibenzaldehído (3,4-DHBA). Los aminoácidos tirosina y fenilalanina, son los precursores del anillo C y A respectivamente (Singh & Desgagné-Penix, 2015; Trujillo Chacón, 2019).

En la segunda etapa existe la fusión entre el 3,4-DHBA y la tiramina, mediante una base de Schiff, obteniendo como producto norbelladina, es una reacción de importancia ya que permite que los metabolitos primarios ingresen hacia la vía de los metabolitos secundarios. En la tercera etapa existe una metilación de la posición 4 orto del anillo A de la norbelladina (Singh & Desgagné-Penix, 2015; Trujillo Chacón, 2019).

Finalmente, en la cuarta etapa va a tener lugar una cadena de reacciones que va a iniciar una ciclación ejercida por la unión oxidativa de la O-metilnorbelladina que mediante tres rutas metabólicas van a formar diferentes estructuras, entre ellas:

- Orto-para: El acoplamiento fenol oxidativo O-P, es el resultado de la formación del esqueleto del grupo de la licorina.
- Para-para: Esta estructura viene de los alcaloides de tipo hemantamina y crinina, que además acontecen transformaciones para poder generar esqueletos de tipo montanina, tazetina y narciclasina.
- Para-orto: Estos se derivan con el núcleo característico dibenzofurano a los alcaloides de tipo galantamina (Singh & Desgagné-Penix, 2015; Trujillo Chacón, 2019).

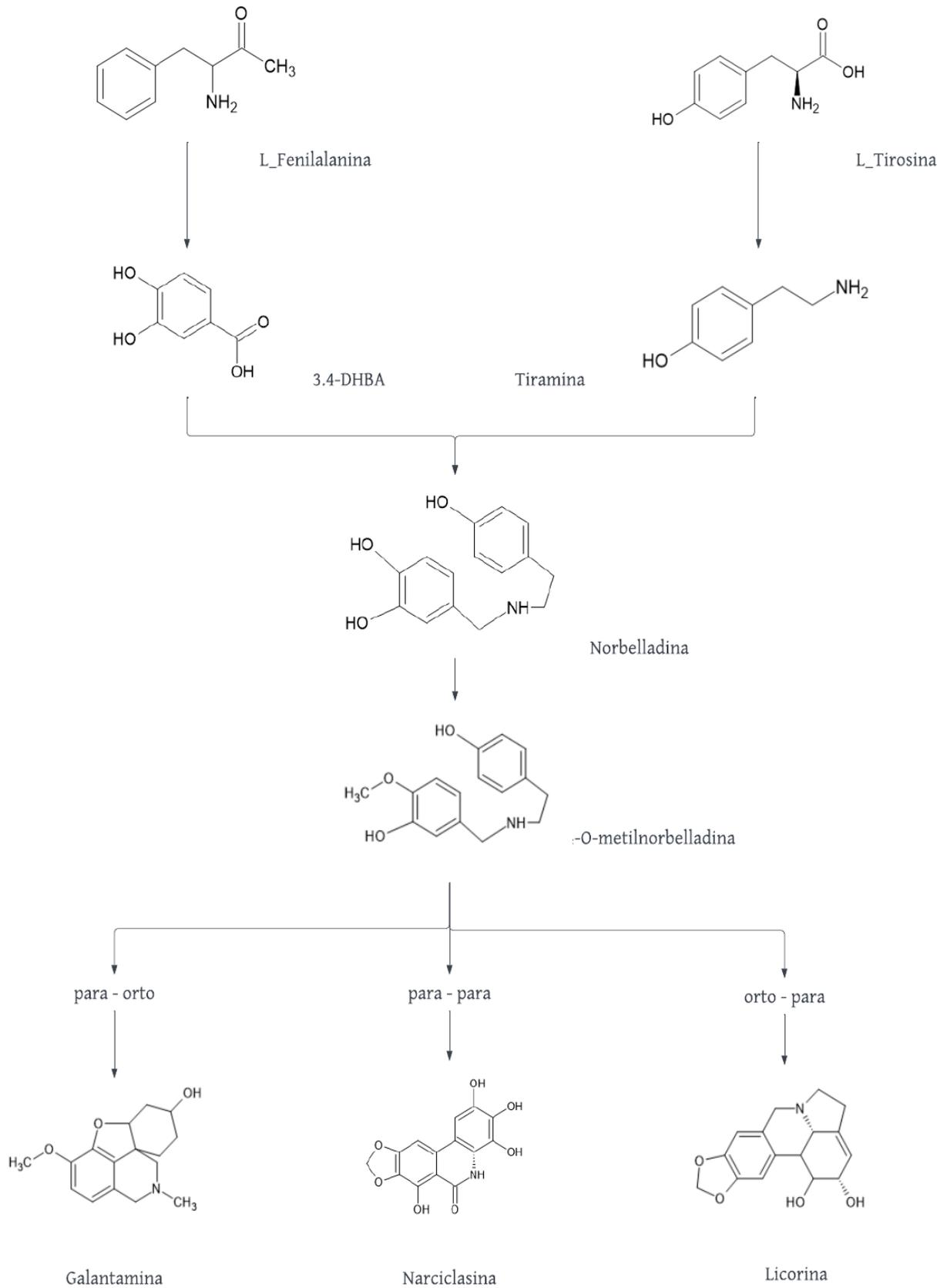


Figura 6. Ruta biosintética de alcaloides.

1.4. Fisiopatología y tratamientos para la Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por ser un proceso neurodegenerativo progresivo, considerada la causa más frecuente de demencia, presenta una elevada morbilidad y mortalidad sobre todo en pacientes de edad adulta, dando como resultado la pérdida progresiva e irreversible de las funciones cognitivas especialmente la memoria (Barragán Martínez et al., 2019; Navarro Merino et al., 2015).

La EA no depende únicamente de la edad avanzada (a los 65 años de edad la incidencia es de 1,5/1000 personas cada año y a partir de los 90 años de edad la incidencia aumenta considerablemente a 52,6/1000 personas al año, es decir la prevalencia se duplica cada 5 años) de los pacientes que la padecen si bien es el más significativo se ha demostrado que la edad por sí sola no es suficiente para desarrollar la enfermedad, debe existir la asociación de más factores que la predisponen, los cuales pueden ser genéticos o dependientes del individuo y ambientales o dependientes de su entorno, se ha determinado que menos del 1% de los casos de Alzheimer son producidos por factores genéticos, un 80% aproximadamente debido a factores ambientales y el resto a causas no determinadas (Barragán Martínez et al., 2019; Terrado Quevedo et al., 2018).

La fisiopatología de la enfermedad del Alzheimer, es muy compleja y aún con el pasar de los años no llega a ser tan clara. Lo que sí, en la mayoría de los casos reportados, reúnen características neuropatológicas como es la acumulación cerebral de la proteína β -amiloide y también de la proteína tau. Sin embargo, existen también hipótesis alternas que pueden estar dentro de la fisiopatología de la EA por mencionar algunas tenemos al estrés oxidativo, mecanismos inflamatorios y mecanismos vasculares (Álvarez Castillo et al., 2020; Barragán Martínez et al., 2019).

- Las placas seniles, llegan a ser sedimentos del péptido β -amiloide, esta proteína se produce por una irregular división proteolítica de la proteína precursora de amiloide (APP). La APP, se divide por medio de la secretasas α y β , la formación de los fragmentos β -amiloide 40 y β -amiloide 42, ya que la secretasa β degrada a la APP, en lugar de la α secretasa. Los fragmentos se agregan al pasar al LCR, formando fibras insolubles para después pasar a la formación de placas seniles. Se ha registrado que pacientes que poseen la isoforma APOE4, sostendrían un disminuido aclaramiento cerebral de β -amiloide (Barragán Martínez et al., 2019; Láinez Carballo, 2018).

UCUENCA

La β -amiloide puede expandirse a partes del cerebro que están involucradas en la memoria y en el aprendizaje. Las placas seniles se dan en el espacio extracelular, la aglomeración de β -amiloide se forma en los estadios iniciales de la enfermedad del Alzheimer (Barrio Hermida, 2019).

- La proteína tau, es perteneciente a la familia de las proteínas asociadas a microtúbulos, es codificada en un gen del cromosoma 17, además posee 6 isoformas, en la EA suele existir un mayor predominio de la isoforma 4 o 6. Una de las teorías del desarrollo de la EA es la asociación y la hiperfosforilación de los microtúbulos de la proteína tau, en base a esto se forman los ovillos neurofibrilares, lo que da lugar a la degeneración neurofibrilar (Álvarez Castillo et al., 2020).

Existe un incremento de la forma fosforilada en la EA, por un desequilibrio entre la fosforilación y desfosforilación, esta hiperfosforilación hace que se produzcan dificultades en el plegamiento y en la estabilidad de los microtúbulos. La proteína tau se vuelve insoluble, lo que produce una carencia de afinidad por los microtúbulos, de la misma manera que con los oligómeros β -amiloide, las acumulaciones llegan a ser citotóxicos, lo que causa daños colaterales en la cognición (Álvarez Castillo et al., 2020; Barrio Hermida, 2019).

De las hipótesis mencionadas que tratan de describir la fisiopatología de la EA, se llega a una correlación que se va a producir un déficit progresivo el neurotransmisor acetilcolina (ACh) y por ende la pérdida de las funciones cognitivas, por lo que sobre esta hipótesis colinérgica se ha puesto en marcha investigaciones de principios activos que logren detener el déficit progresivo de la ACh, con lo cual se ha llegado a obtener una terapéutica para los cuidados paliativos de la EA (Alzheimer's Association, 2022).

Los fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la EA son 5 principios activos, entre ellos encontramos a: Donepezilo, Galantamina, Memantina, Rivastigmina y Aduncanumab (Alzheimer's Association, 2022).

Es importante mencionar que Aduncanumab, es un fármaco que recién se aprobó para el tratamiento de la EA, por lo que mucha bibliografía se enfoca solo en dos grupos farmacológicos como son los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IACE) y los inhibidores de glutamato (Gómez et al., 2020).

UCUENCA

- IACE: Conocidos también como anticolinesterásicos, estos fármacos ejercen su acción en la acetilcolinesterasa de manera inespecífica ya que algunos de ellos también cumplen su función sobre la butirilcolinesterasa, provocando un aumento en la concentración de acetilcolina en la sinapsis. Este grupo farmacológico es utilizado para la terapéutica sintomática, dado que atenúan la falla colinérgica (Tuneu et al., 2015).
- Inhibidores de glutamato: En el cerebro el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio, uno de los principales receptores postsinápticos que son estimulados por el glutamato son los del tipo N_metil_D_aspartato (NMDA), que actúan en el desarrollo de la memoria. Los inhibidores de glutamato, cuidan a las células nerviosas por medio de una organización del glutamato, que se vincula directamente con la conexión neuronal (Gómez et al., 2020).

El objetivo del tratamiento es prevenir la degradación de acetilcolina por medio de la enzima acetilcolinesterasa con lo cual se logrará un aumento en los niveles del neurotransmisor en la sinapsis colinérgica mejorando la comunicación entre neuronas, de esta manera se logra disminuir los síntomas de la deficiencia cognitiva como son la pérdida de memoria, el pensamiento, lenguaje y razonamiento. Sin embargo, no se logra disminuir la progresión ni el resultado de la enfermedad (Cavallaro, 2015).

Las características específicas de cada fármaco se describen en la tabla 2:

Tabla 2. Tabla resumen de las características de los inhibidores de acetilcolinesterasa e inhibidores de glutamato (Cavallaro, 2015; Gómez et al., 2020; Tuneu et al., 2015).

	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
Grupo farmacológico	Inhibidor de la acetilcolinesterasa	Inhibidor de la acetilcolinesterasa	Inhibidor de la acetilcolinesterasa	Inhibidor NMDA
Mecanismo de acción	Inhibe de forma selectiva, reversible y no competitiva la acetilcolinesterasa, enzima responsable de la destrucción de la acetilcolina.			Es un antagonista no competitivo, además depende del voltaje y la moderada afinidad de los receptores NMDA del ácido glutámico, reduciendo la excesiva entrada de calcio al interior neuronal.
Metabolismo	Hepático	Renal y periférico	Hepático y renal	Renal
Selectividad IACE	AChE > BuChE	AChE > BuChE	AChE > BuChE	-
Vida media	70 horas	2 a 10 horas	7 a 8 horas	60 a 100 horas
Frecuencia	QD	BID	QD	QD
Reacciones Adversas	Náuseas, diarrea, vómito, anorexia.	Náuseas, diarrea, vómito, anorexia.	Náuseas, diarrea, vómito, anorexia.	Taquicardia, psicosis.
Tipo EA	Todas las etapas	Todas las etapas	Leve a moderada	Moderada a grave

1.5. Metabolitos secundarios de *Phaedranassa* (*Amaryllidaceae*) como fármacos potenciales para el tratamiento de Alzheimer

Hasta la actualidad la EA no posee tratamiento farmacológico para su curación, mucho menos para estabilizar de forma permanente su progresión, sin embargo, su terapéutica está direccionada a retardar su aparición y evolución, además, disminuir ciertos síntomas que se pueden presentar, de esta manera se logra una mejoría en el estilo de vida como el nivel de cognición, las actividades de la vida cotidiana y el rendimiento (Serrano, 2017).

El objetivo principal para mejorar la clínica del paciente en todo el proceso de la patología de la EA, es establecer un diagnóstico temprano. El tratamiento farmacológico deberá ser iniciado con un diagnóstico afirmativo y, sobre todo, cuando se identifique que el cuidador del paciente controle la forma de dosificación. Posterior, se deberá realizar un seguimiento farmacoterapéutico en el que se monitoree si existe o no una respuesta hacia el mismo, también hacer un control de la progresión de la enfermedad, esto será parte fundamental para seguir con la terapéutica indicada (Locanto, 2015).

Se ha determinado que el sistema colinérgico juega un rol importante en la afección de la cognición, es por ello que el objetivo terapéutico es inhibir a la acetilcolinesterasa la misma que está encargada de catalizar la degradación de acetilcolina en las sinapsis colinérgicas provocando la inactivación de la acetilcolina dando como resultado una disminución en la transmisión del impulso nervioso (Berkov et al., 2020; Robles Jaramillo, 2019; Serrano, 2017).

El mecanismo de acción de la galantamina se basa en lograr un aumento del neurotransmisor acetilcolina en las hendiduras sinápticas por medio de la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa de forma selectiva, reversible y competitiva, además actúa por medio de la modulación alostérica de los receptores nicotínicos presinápticos como también de los postsinápticos, de esta manera aumenta la actividad de la acetilcolina sobre este tipo de receptores, además, genera un aumento de la densidad de unión de la nicotina hacia los receptores nicotínicos de la corteza al hipocampo, así se logra una protección de las neuronas hacia la acumulación del péptido β -amiloide y hacia la toxicidad del glutamato (Berkov et al., 2020; Robles Jaramillo, 2019; Serrano, 2017).

La galantamina es considerado el alcaloide isoquinolínicos más importante debido a su potente actividad farmacológica, fue aprobado por la FDA como el medicamento de elección para el tratamiento de la EA, logrando una mejoría en la cognición, ya que además de poseer

las propiedades antes mencionadas, posee propiedades neuroprotectoras, antioxidantes y antiapoptóticas.

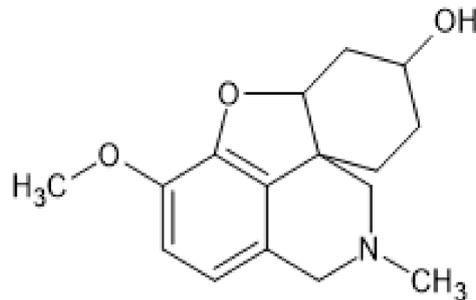


Figura 7. Estructura molecular de galantamina.

Una vez que se logra la inhibición de la AChE, se logra aumentar los niveles de ACh y contrarrestar su déficit cerebral, mejorando sus efectos tanto nicotínicos como muscarínicos, produciendo la mejoría de la cognición, empieza la estimulación de los receptores muscarínicos, se produce un descenso en la producción de β -amiloide con lo cual se logra disminuir la toxicidad. Además, debido a que posee actividad sobre los receptores nicotínicos confiere una elevada neuroprotección. Por ello la galantamina en pacientes con EA de leve a moderada ha demostrado ser efectiva y sobre todo bien tolerada ya que retrasa el deterioro cognitivo y funcional de los pacientes (Trujillo Chacón, 2019; Velázquez García, 2017).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño y tipo de estudio

Esta investigación consistió en una revisión bibliográfica sobre la relevancia del género *Phaedranassa* como fuente promisoría de metabolitos bioactivos, como nuevas fuentes para el tratamiento ante la Enfermedad de Alzheimer. Se aplicó un diseño de tipo descriptivo, que permitió el análisis de información científica actualizada para cumplir los objetivos planteados en el presente estudio.

2.2. Recolección de datos

Se llevó a cabo la búsqueda de bibliografía según la necesidad de cumplir con el objetivo de recopilar información acerca de la bioactividad de los metabolitos secundarios de *Phaedranassa dubia*, *Phaedranassa cuencana* y *Phaedranassa tunguraguae*, como tratamiento ante la Enfermedad del Alzheimer. La información fue recopilada mediante literatura de tesis de grado, posgrado, artículos y revisiones científicas de literaturas que se encontraron en bases digitales: Scielo, ScienceDirect, PubMed y Redalyc. Las palabras claves aplicadas en la búsqueda de información fueron: Alzheimer, *Amaryllidaceae*, *Phaedranassa*, acetilcolina, acetilcolinesterasa, butirilcolinesterasa, neurodegenerativa, galantamina. Además, se utilizaron operadores booleanos lógicos como AND, OR y NOT.

2.3. Criterios de Inclusión y Exclusión

El material bibliográfico recolectado fue seleccionado de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- **Criterios de inclusión:**

- Tesis de pregrado, postgrado, artículos, documentos y estudios relacionados con la caracterización, aislamiento de extractos de los compuestos bioactivos, y actividad biológica de *Phaedranassa dubia*, *Phaedranassa cuencana*, *Phaedranassa tunguraguae*, que estén publicados dentro de los años 2015 al 2021 y que además estén publicados en el idioma; español, inglés, portugués y francés.

- **Criterios de exclusión:**

- En esta investigación se excluyeron toda documentación incompleta o que sea resumen y no tengan una relación con el tema de interés, que no sean relacionados con género *Phaedranassa* (*Amaryllidaceae*) como fuente promisorio de metabolitos bioactivos ante la enfermedad de Alzheimer.
- Documentación que esté fuera del rango establecido del 2015 al 2021 y que no sea de fuentes científicas.

2.4. Evaluación de la información del material bibliográfico

El material bibliográfico que cumplió los criterios de inclusión descritos en 2.3. fue analizado de manera detallada, con el fin de extraer la información relevante y alineada con los objetivos del presente estudio. La información fue registrada en tablas comparativas enfocadas en la extracción de la parte alcaloidea y la actividad biológica de *Phaedranassa dubia*, *Phaedranassa cuencana* y *Phaedranassa tunguraguae*.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Resultados

3.1.1. Material bibliográfico empleado para la revisión de literatura sobre el género *Phaedranassa* como fuente de alcaloides bioactivos ante la Enfermedad de Alzheimer

La revisión de literatura científica permitió analizar 11 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión sobre las especies de *Phaedranassa* y su bioactividad ante la EA. *P. dubia* es la especie más estudiada, ya que esta especie se encuentra también en Colombia. *P. tunguraguae* como también *P. cuencana* son especies con menor cantidad de literatura científica disponible, evidenciando la necesidad de incrementar la investigación en estas especies promisorias.

Para el análisis específico de la actividad biológica como también de la extracción de la parte alcaloidea de *Phaedranassa dubia*, *Phaedranassa cuencana* y *Phaedranassa tunguraguae*, se realiza una comparación de cuatro revisiones de literatura científica, mediante dos métodos *in vitro* e *in silico*.

Del análisis de información se desprende la necesidad de estudiar a profundidad la distribución, etnobotánica y actividad biológica del género *Phaedranassa* en Ecuador, pues existe la posibilidad de encontrar especies no reportadas hasta el momento (Oleas, 2017).

3.1.2. Métodos de extracción de alcaloides de especies de *Phaedranassa*.

De la información analizada en el presente estudio, se reporta un método estándar de obtención de un extracto alcaloideo a partir de los bulbos de las especies estudiadas. La maceración del material vegetal en metanol, acompañada de regulación de pH permite obtener un extracto enriquecido, el cual es adecuado tanto para la identificación del perfil de alcaloides y la bioactividad de las especies en estudio (Inca Benítez, 2017; Vergara Zurita, 2020). El procedimiento para la extracción de alcaloides se presenta en la Figura 8.

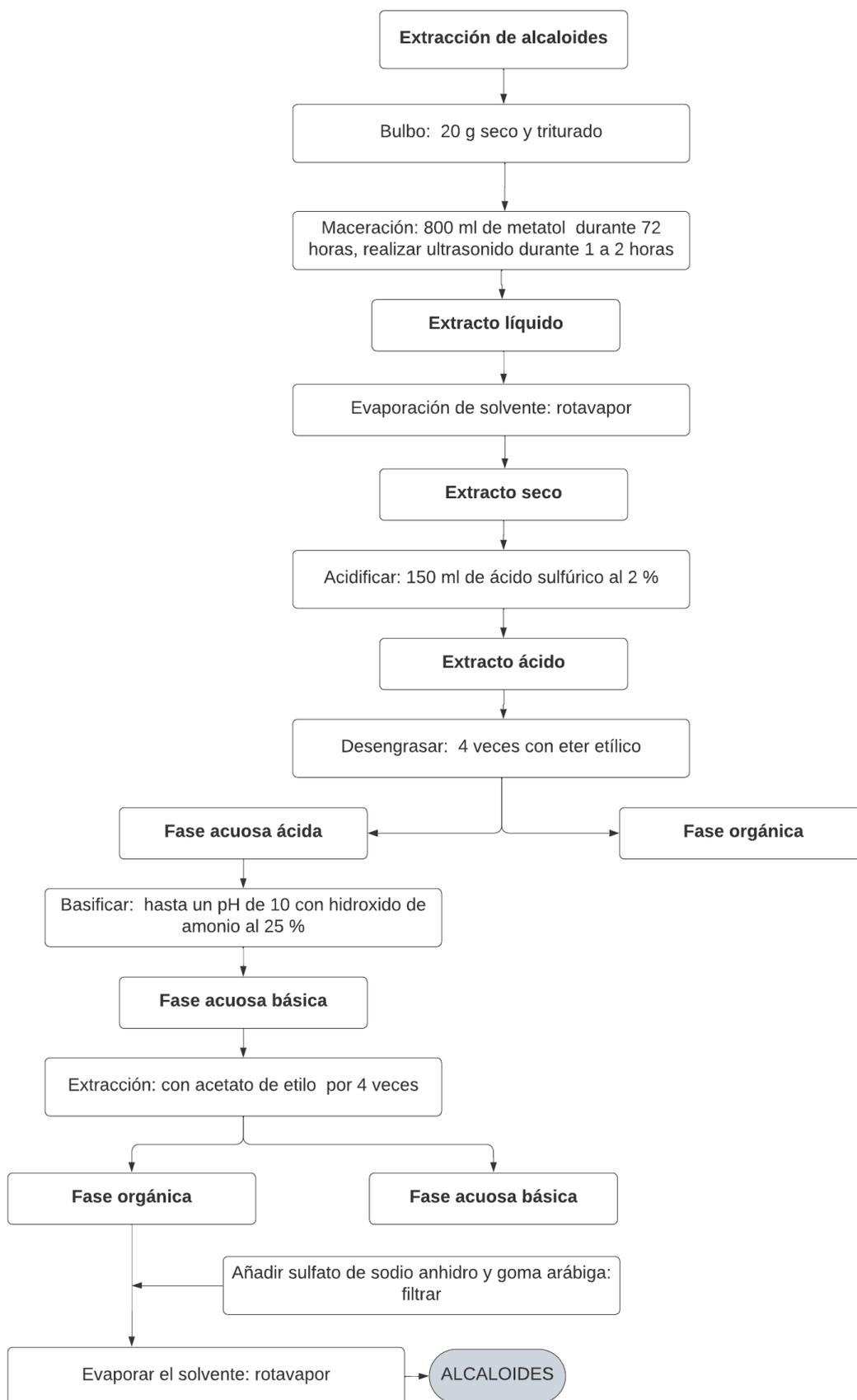


Figura 8. Método de extracción de alcaloides (Inca Benítez, 2017).

3.1.3. Evaluación de la actividad inhibitoria de las enzimas acetil y butirilcolinesterasa

Para evaluar la actividad inhibitoria de las enzimas AChE y BuChE que son las que intervienen en la EA, hemos revisado dos métodos. Moreno et al., 2020, en su estudio reporta el análisis de la actividad inhibitoria mediante la estrategia *in silico*, por el método de acoplamiento molecular. Este método analiza la interacción existente entre el alcaloide y el sitio activo de la enzima, es decir se prueba la interacción molecular existente entre enzima y sustrato. Al tratarse de un estudio que aplica herramientas de modelado molecular y química computacional, el alcance es predictivo y permite guiar investigaciones experimentales posteriores.

Inca, 2017; Montero, 2018 & Jaramillo 2019, emplearon para el análisis de la actividad inhibitoria de AChE y BuChE un método *in vitro* que fue reportado por Ellman et al., en 1961. Esta técnica ha sido ligeramente modificada y adaptada a las nuevas tecnologías de espectrofotometría, pero es necesario referirse al trabajo original que establece la metodología de base. Este es un método colorimétrico que es considerablemente sensible, siendo el método de elección ya que es específico para la determinación enzimática de acetilcolinesterasa, además permite determinar la actividad inhibitoria de AChE y BuChE empleando una pequeña cantidad de enzima (Carrasco Ruiz, 2017; Jaramillo Díaz, 2019; Moreno et al., 2020).

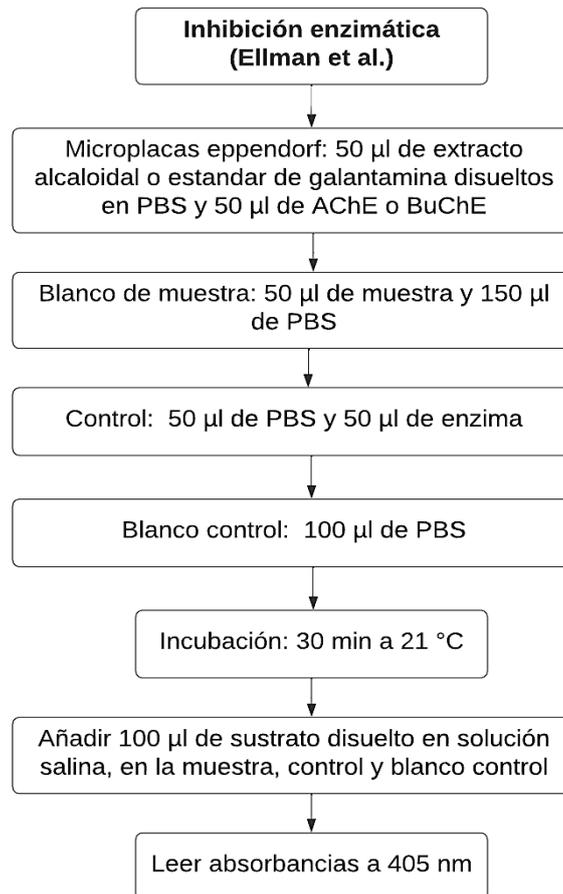


Figura 9. Método de inhibición enzimática de AChE y BuChE, según Ellman

Los resultados de este ensayo se expresan como porcentaje de inhibición, de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\%I = 100 - \frac{M-BM}{C-BC} \times 100$$

Donde:

M: Lectura de absorbancia de muestra

C: Lectura de absorbancia de control

BM: Lectura de absorbancia de blanco de muestra

BC: Lectura de absorbancia de blanco control

- **Concentración de inhibición media (IC50):** La actividad inhibitoria de las enzimas AChE y BuChE es también expresada como IC₅₀. Este parámetro expresa la concentración a la cual se inhibe el 50 % de la actividad enzimática. Para este cálculo se evalúa un grupo de soluciones de concentración conocida de un alcaloide de

referencia, generalmente, galantamina. Estas soluciones son sometidas a la reacción de Ellman, generando porcentajes de inhibición enzimática. La relación de concentración de galantamina vs. porcentaje de inhibición genera un modelo lineal descrito por la ecuación de la recta. El porcentaje de inhibición de extractos alcaloidales se calcula por medio de la extrapolación aplicando el modelo lineal obtenido (Inca Benítez, 2017; Jaramillo Díaz, 2019).

3.1.4. *Phaedranassa cuencana*: perfil alcaloideo y actividad biológica.

La información referente al perfil de alcaloides, producción de galantamina y evaluación de actividad biológica de *P. cuencana*, se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Perfil alcaloideo y actividad frente a acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa de *Phaedranassa cuencana*.

Referencia	(Jaramillo Díaz, 2019)	(Moreno et al., 2020)	
Perfil alcaloideo	<i>Principales alcaloides</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Licorina: 56,68 % • Codeína: 17,17 % • Sanguinina: 7,25 % • 1-O-acetil-licorina: < 1% • 11,12-dehidroanhidrolicorina: < 0,1% 	<ul style="list-style-type: none"> • Licorina: 59,48 % • 1-O-acetil-licorina: 1,35 % • Sanguinina: 9,54 % • 11,12-dehidroanhidrolicorina: 1,25 %
	% Galantamina	18.90	25.41
	Actividad biológica	<i>Método de determinación de actividad inhibitoria de AChE y BuChE</i>	Ellman et al., 1961
<i>IC50 AChE</i>		1,12 ± 0,05. R2: 0,99	0,88 ± 0,11 µg/ml
<i>IC50 BuChE</i>		21,53 ± 1,64 R2: 0,99	18,89 ± 0,21 µg/ml

3.1.5. *Phaedranassa tunguraguae*: perfil alcaloideo y actividad biológica.

El perfil de producción de alcaloides para la especie *P. tunguraguae*, así como la producción de galantamina y actividades inhibitorias de AChE y BuChE, se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Perfil alcaloideo y actividad biológica frente a acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa de *Phaedranassa tunguraguae*.

	Referencia	(Montero Valencia, 2018)	(Moreno et al., 2020)
Perfil alcaloideo	<i>Principales alcaloides</i>	<ul style="list-style-type: none"> Licorina: 49,67 % Codeína: 20,61 % Galantina: 2,42 % 8-O-dimetilmaritidina: 1,26 % 	<ul style="list-style-type: none"> Licorina: 46,40 % Codeína: 9,60 % Cantabricina: 3,23 %
	% Galantamina	0.36	1.89
Actividad biológica	<i>Método de determinación de actividad inhibitoria de AChE y BuChE</i>	Ellman et al., 1961	Acoplamiento molecular (in <i>silico</i>)
	<i>IC50 AChE</i>	11,12 ± 1,87 µg/ml. R2: 0,99	3,74 ± 0,49 µg/ml.
	<i>IC50 BuChE</i>	64,49 ± 1,39 µg/ml. R2: 0,99	20,89 ± 2,42 µg/ml.

3.1.6. *Phaedranassa dubia*: perfil alcaloideo y actividad biológica.

Los alcaloides principales, porcentaje de galantamina e inhibición de las enzimas AChE y BuChE del extracto de *P. dubia* se recopilan en la Tabla 5.

Tabla 5. Perfil alcaloideo y actividad frente a acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa de *Phaedranassa dubia*.

Referencia	(Inca Benítez, 2017)	(Moreno et al., 2020)	
Extracto alcaloideo	<i>Principales alcaloides</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Licorina: 54.10 % • Codeína: 6.07 % • Assoanina: 13.77% • 11,12-dehidroanhidrolicorina: 3.31 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Licorina: 75.67 % • Anhidrolicorina: 3.40 % • 11,12- dehidroanhidrolicorina: 3.31 %
	% <i>Galantamina</i>	4.54	6.92
	<i>Método de determinación de actividad inhibitoria de AChE y BuChE</i>	Ellman et al.	Acoplamiento molecular (<i>in silico</i>)
<i>IC50 AChE</i>	25.48 ± 0.39 µg/ml. R2: 0,99	2.60 ± 0,10 µg/ml.	
<i>IC50 BuChE</i>	114.96 ± 4.94 µg/ml. R2: 0,99	14.26 ± 2,71 µg/ml.	

Como resultado de la revisión de literatura, se presenta la información sistematizada en tres cuadros informativos y una infografía. En estos recursos gráficos se muestra la ubicación, estatus de conservación, el principal perfil alcaloideo y también se muestra la actividad biológica de inhibición de enzimática del género con las tres especies estudiadas.

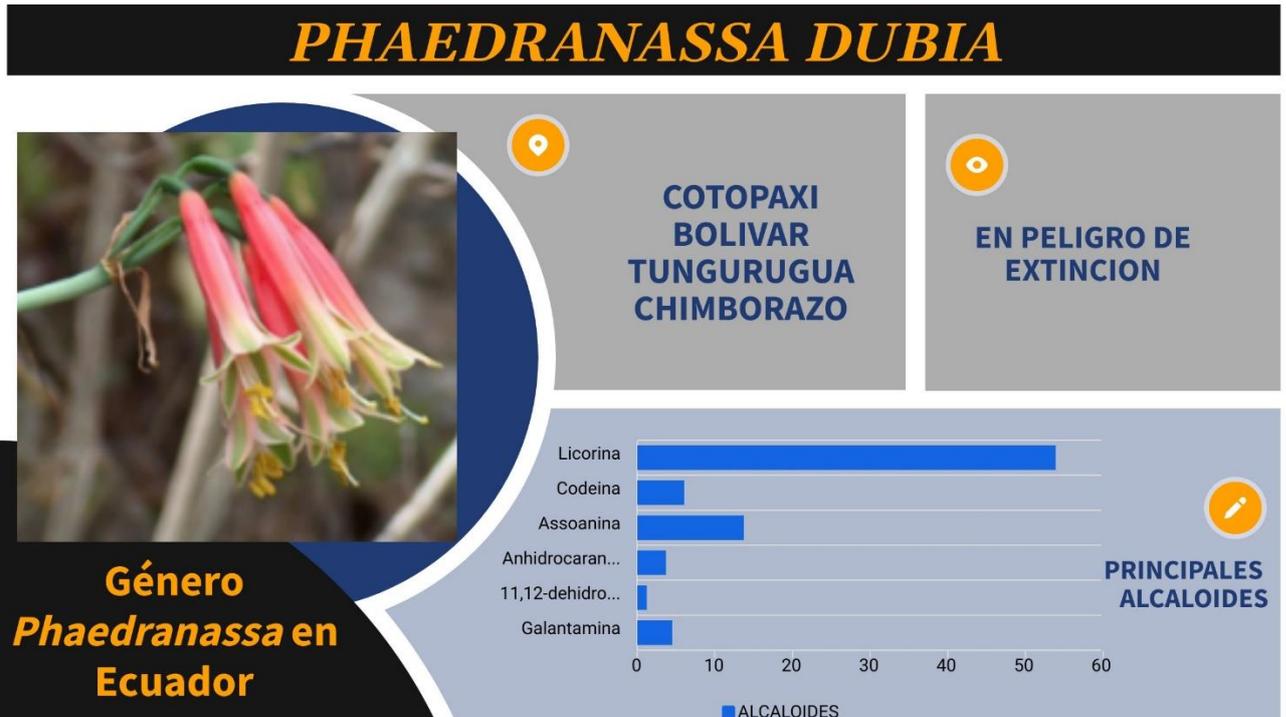


Figura 10. Infografía sobre *Phaedranassa dubia*.

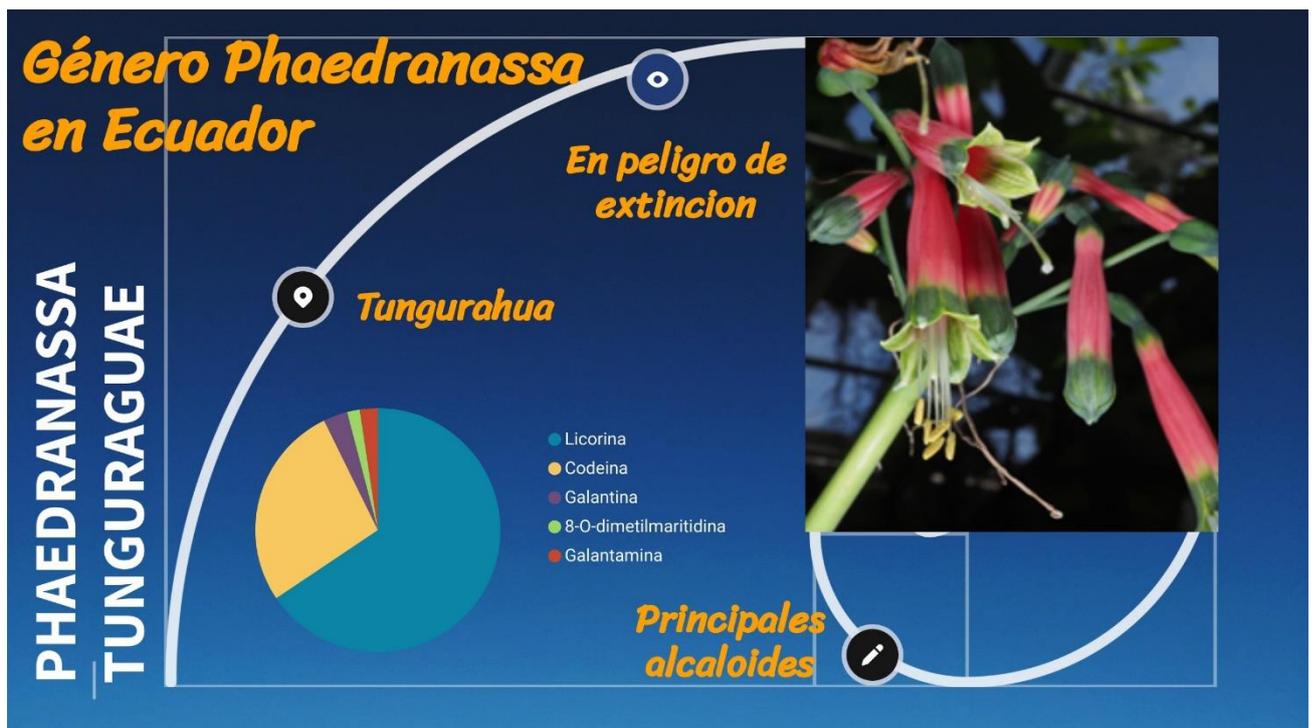


Figura 11. Infografía sobre *Phaedranassa tunguraguae*.



Figura 12. Infografía sobre *Phaedranassa cuencana*.

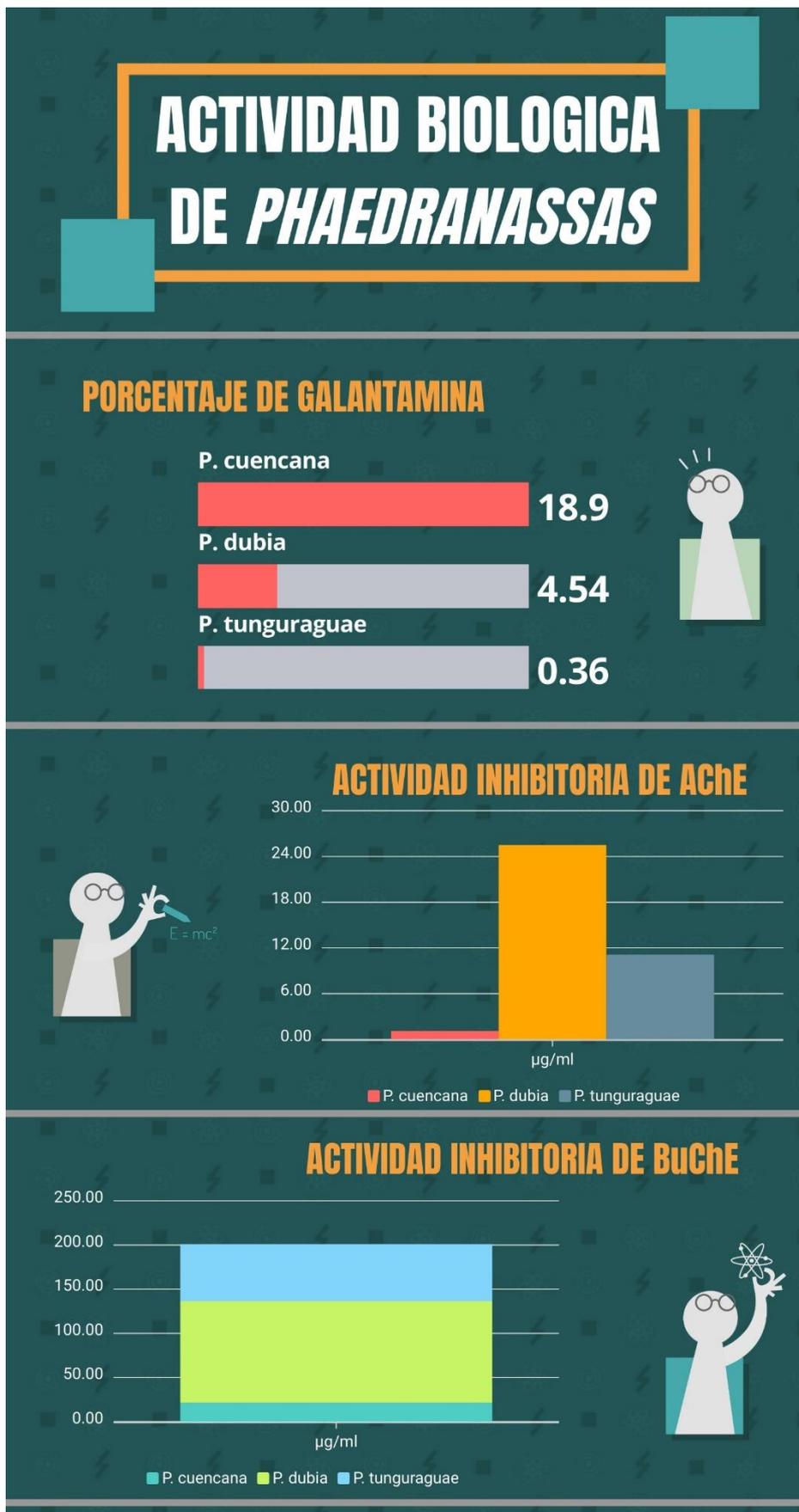


Figura 13. Infografía sobre actividad biológica de *Phaedranassa*.

3.2. Discusión

En el presente estudio se ha extraído información relevante sobre el género *Phaedranassa* en especies latinoamericanas. El enfoque se centra en la revisión de alcaloides bioactivos, y su potencial como moléculas guía para el desarrollo de fármacos aplicables en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

Galantamina es el fármaco de elección en el tratamiento de esta dolencia. En la bibliografía referente a las plantas analizadas, se observa diferente nivel de producción de este alcaloide bioactivo. *Phaedranassa tunguraguae* produce galantamina en rangos que oscilan entre 0,36 y 2,33 % (Montero, 2018, Moreno et al., 2020). A pesar de la baja producción de galantamina se determinó que esta especie presentaba un potente efecto inhibitor de la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa. (Montero Valencia, 2018).

Phaedranassa cuencana es una especie reportada en el año 2015 por Minga y colaboradores, en El Descanso y Sevilla de Oro (Azuay). En cuanto a la cantidad de alcaloides, que posee, Jaramillo 2019, en su investigación, establece que, mediante la extracción de alcaloides, se pudo diferenciar a siete grupos, lo que concuerda con la mayoría de los compuestos alcaloideos descritos por Moreno y colaboradores (2020). Muchos de estos alcaloides han demostrado ser inhibidores enzimáticos, analgésicos, eméticos y hasta estimulantes respiratorios. En esta especie se reporta una elevada concentración del alcaloide galantamina (18,90 %). (Jaramillo Díaz, 2019; Minga et al., 2015; Moreno et al., 2020).

Phaedranassa dubia es una especie distribuida en Tungurahua, Latacunga, Cotopaxi y Pichincha. En cuanto a la diversidad de alcaloides biosintetizados por esta especie, nueve alcaloides fueron reportados por Inca, 2017, de los cuales los más representativos fueron licorina (54,10 %) seguido por assoanina (13,77 %), galantamina (4,54 %) y anhidrolicorina (3,71 %). Este reporte es consistente con la investigación realizada por Moreno et al., 2020.

Las especies incluidas en este estudio presentaron actividad inhibitoria frente a AChE y BuChE en diferentes intensidades. *Phaedranassa cuencana* presenta la mayor actividad frente a AChE. Este hallazgo se debe a que *P. cuencana* presenta una mayor concentración de galantamina en comparación con las demás. Las especies del género *Phaedranassa*, ordenadas por su nivel de producción de galantamina de mayor a menor son: *P. cuencana* (18,90 %), *P. dubia* (4,54 %) y *P. tunguraguae* (0,36 %).

UCUENCA

La actividad inhibitoria de la enzima AChE está relacionada con la productividad de galantamina y el posible sinergismo con el resto de alcaloides producidos. *P. cuencana* presenta la menor IC_{50} (1,12 $\mu\text{g/ml}$), siendo la especie más prolifera en galantamina. *P. tunguraguae* genera una inhibición promisoriosa, (11,12 $\mu\text{g/ml}$) usualmente asociada a la presencia de alcaloides tipo galantamina como galantina, singuanina, etc. *P. dubia* genera una actividad enzimática modesta, (25,48 $\mu\text{g/ml}$), asociada a su producción de galantamina. La actividad inhibitoria de BuChE también es variada entre las especies en estudio, las cuales, ordenadas desde la mayor a menor capacidad inhibitoria de BuChE son: *P. cuencana* (21,53 $\mu\text{g/ml}$), *P. dubia* (114,96 $\mu\text{g/ml}$) y *P. tunguraguae* (64,49 $\mu\text{g/ml}$). La mayor actividad de *P. cuencana* en comparación a las demás especies se debe a su alta concentración y diversidad de perfil de alcaloides. Adicionalmente a galantamina se reporta licorina, sanguinina, O-acetil-licorina los mismo que potencian su efecto inhibitorio contra AChE y BuChE (Inca Benítez, 2017; Jaramillo Díaz, 2019; Montero Valencia, 2018; Moreno et al., 2020) .

Del presente estudio se desprende que los Andes Sudamericanos son el nicho de especies promisorias del género *Phaedranassa*. Estas especies se ven amenazadas por el cambio de uso de suelo, la extracción de sus flores con fines ornamentales y actividades antrópicas extractivas como la minería. El inconmensurable valor de los miembros de este género hace necesario orientar dos líneas de investigación urgentes: la primera direccionada a la geolocalización de poblaciones de *Phaedranassa* y restauraciones ambientales para conservar su hábitat. La segunda línea de investigación se enfoca a la producción de alcaloides bioactivos ante las enzimas diana en el desarrollo de nuevas alternativas de tratamiento de Alzheimer. Para evitar la extracción intensiva y posible extinción de las especies en hábitats naturales, las estrategias de producción de material vegetal “in vitro” y la expresión genética de rutas metabólicas de alcaloides son alternativas válidas para continuar con el estudio del potencial de este género por su elevada y variada producción de alcaloides bioactivos.

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. Conclusiones

Al finalizar esta revisión bibliográfica podemos concluir que el género *Phaedranassa* (*Amaryllidaceae*), reviste gran importancia por la variedad de metabolitos (alcaloides) biosintetizados por ciertas de sus especies, especialmente *P. cuencana*, *P. dubia* y *P. tunguraguae*.

Al registrar la información sobre la obtención de extractos y caracterización de compuestos bioactivos de *Phaedranassa dubia*, *Phaedranassa cuencana*, *Phaedranassa tunguraguae*, se encuentra que el método estándar de obtención de extracto enriquecido en alcaloides utiliza una maceración con metanol y posteriormente los alcaloides son caracterizados mediante cromatografía de gases acoplada a espectrofotometría de masas (CG-EM).

Al analizar la información obtenida, de las tres especies de *Phaedranassa*, se concuerda que *Phaedranassa cuencana* es la especie con mayor potencial de galantamina, señalándola como promisoría en el desarrollo de nuevas alternativas en el tratamiento de Alzheimer. Además, es necesario mencionar que se buscan nuevas alternativas de obtención de galantamina de manera natural, ya que la producción sintética es muy compleja y también representa un alto valor económico.

La información sobre el género *Phaedranassa*, tiene una gran limitante ya que este género solo ha sido estudiado en el Ecuador, por lo que existe poca información publicada. Se estableció como modelo estándar la extracción de la parte alcaloidea y también el método modificado de Ellman para evaluar la actividad inhibitoria de AChE y BuChE.

4.2. Recomendaciones

En base a esta revisión de literatura se recomienda realizar estudios experimentales de la fracción alcaloidea y de la actividad biológica de especies de *Phaedranassa*, identificadas en un plan de bioprospección para este género en Ecuador. Con esta estrategia se logrará identificar a un mayor número de especies que al momento no han sido reportadas, y que se encuentran en Sierra Sur Ecuatoriana.

Adicionalmente, se recomienda explorar estrategias para incrementar la productividad de metabolitos secundarios en las especies productoras de galantamina, como la ingeniería metabólica, generación de biomasa mediante biorreactores, entre otras. Así se obtendrá este importante metabolito bioactivo evitando incrementar el estatus de riesgo de las especies señaladas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Álvarez Castillo, A., Rodríguez Alfaro, J. M., & Salas Boza, A. (2020). Influencia de la enfermedad de Alzheimer en los sistemas de neurotransmisión sináptica | Revista Medica Sinergia. *Revista Médica Sinergia.*, 5(4).
<https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/442/805>
- Alzate, F., Lesmes, M., Cortés, N., Varela, S., & Osorio, E. (2019). Sinopsis de la familia Amaryllidaceae en Colombia. *Biota Colombiana*, 20(1), 2–20.
<https://doi.org/10.21068/c2019.v20n01a01>
- Alzheimer's Association. (2022). *Tratamientos para Alzheimer*. Alzheimer's Association.
<https://www.alz.org/alzheimer-demencia/tratamientos>
- Andrea Choez, Betsy Rodríguez, Irma Parrales, J. C. (2020). El Alzheimer, la epidemia del siglo. *Polo Del Conocimiento*, 5(6), 956–967. <https://doi.org/10.23857/pc.v5i6.2280>
- Androceo, E., & Planta, F. (2008). Clivia. *Westcott's Plant Disease Handbook*, 809–809.
https://doi.org/10.1007/978-1-4020-4585-1_1764
- Arriols, E. (2019, March 11). *Planta AMARILIS o AMARYLLIS: Cuidados y Reproducción*. Planta Amarilis o Amaryllis: Cuidados. <https://www.ecologiaverde.com/planta-amarilis-o-amaryllis-cuidados-1850.html>
- Baldeón Samaniego, V. S. (2018). *Evaluación de la actividad inhibitoria del extracto alcaloidal de Phaedranassa glauciflora sobre acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa*. [Escuela Superior Politécnica de Chimborazo].
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/8819>
- Barragán Martínez, D., García Soldevilla, M. A., Parra Santiago, A., & Tejeiro Martínez, J. (2019). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(74), 4338–4346. <https://doi.org/10.1016/J.MED.2019.03.012>
- Barrio Hermida, M. del R. (2019). El Alzhéimer como enfermedad de transmisión priónica. [Universidad Complutense]. In *Universidad Complutense*.
<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARIA DEL ROCIO BARRIO HERMIDA.pdf>
- Berkov, S., Osorio, E., Viladomat, F., & Bastida, J. (2020). Chemodiversity, chemotaxonomy and chemoecology of Amaryllidaceae alkaloids. *The Alkaloids. Chemistry and Biology*, 83, 113–185. <https://doi.org/10.1016/BS.ALKAL.2019.10.002>
- Carrasco Ruiz, A. F. (2017). *Determinación de la actividad inhibitoria de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa del extracto de alcaloides de Crinum x amabile*. [Escuela Superior Politécnica de Chimborazo].
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/7925/1/56T00741.pdf>
- Marcelo Esteban Inga Criollo / Lenin Ismael Maldonado Mejía

- Cavallaro, V. (2015). *Plantas de la región como fuente potencial de metabolitos secundarios inhibidores de colinesterasa* [Universidad Nacional del Sur].
<https://repositoriodigital.uns.edu.ar/handle/123456789/2486>
- Chavarro, C. F. G., Gutiérrez, M. C., Blanco, V. C. P., & Ruiz, X. M. C. (2020). Amaryllidaceae: Potential Source of Alkaloids. Biological and Pharmacological Activities. *Ciencia y Agricultura*, 17(3), 78–94.
<https://doi.org/10.19053/01228420.V17.N3.2020.11379>
- Cortes, N., Posada-Duque, R., Cardona-Gómez, G. P., Bastida, J., & Osorio, E. (2020). Amaryllidaceae alkaloids and neuronal cell protection. *Pathology: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*, 135–144. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815972-9.00013-5>
- Deshpande, P., Gogia, N., & Singh, A. (2019). Exploring the efficacy of natural products in alleviating Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 14(8), 1321.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.253509>
- Dos Santos, T. C., Gomes, T. M., Pinto, B. A. S., Camara, A. L., & De Andrade Paes, A. M. (2018). Naturally occurring acetylcholinesterase inhibitors and their potential use for Alzheimer's disease therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 9(OCT), 1192.
<https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.01192/BIBTEX>
- Erazo Delgado, C. G. (2019). *Evaluación de la actividad inhibitoria del extracto de alcaloides de Phaedranassa viridiflora sobre acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa*. [Escuela Superior Politécnica de Chimborazo].
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/13442>
- Gómez, J., Hernández, C., & Iparraguirre, A. (2020). Tratamientos paliativos en la Enfermedad de Alzheimer. *Revista 16 de Abril*, 59(275), 1–6.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/abril/abr-2020/abr20275h.pdf>
- Inca Benítez, S. A. (2017). *Determinación de la actividad inhibitoria de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa del extracto de alcaloides de Phaedranassa dubia*. [Escuela Superior Politécnica de Chimborazo].
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/7927>
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2010). *INEC*.
<https://www.ecuadorencifras.gob.ec/estadisticas/>
- Jaramillo Díaz, T. K. (2019). *Determinación de la actividad inhibitoria de la fracción alcaloidal de Phaedranassa cuencana, sobre las enzimas acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa*. [Escuela Superior Politécnica de Chimborazo].
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/10629>
- Jorgensen, P., & León-Yánes, S. (2020, December 24). *Phaedranassa tunguraguae* Rávena | *Plantas del Mundo Online* | *Ciencia de Kew*. Patronato de Los Jardines Botánicos Reales, Kew. <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:192151-2>
- Marcelo Esteban Inga Criollo / Lenin Ismael Maldonado Mejía

- Láinez Carballo, A. (2018). *Alzheimer , virus y aportaciones de las plantas medicinales como antivirales* [UNIVERSIDAD COMPLUTENSE].
<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ALICIA LAINEZ CARBALLO.pdf>
- León, K. A., Inca, A., Tallini, L. R., Osorio, E. H., Robles, J., Bastida, J., & Oleas, N. H. (2021). Alkaloids of *Phaedranassa dubia* (Kunth) J.F. Macbr. and *Phaedranassa brevifolia* Meerow (Amaryllidaceae) from Ecuador and its cholinesterase-inhibitory activity. *South African Journal of Botany*, 136, 91–99.
<https://doi.org/10.1016/J.SAJB.2020.09.007>
- Lizama Bizama, I. del R. (2018). *Quimiotaxonomía de Amaryllidaceae chilenas alcaloides como marcadores taxonómicos* [Universidad de Concepción].
<https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/3293508>
- Locanto, O. L. (2015). Pharmacological therapy of Alzheimer's disease and other dementias. *Arch Med Interna*, 37(1), 61–67.
- López Hernández, O. D., & Borja Yáñez, R. E. (2021). *Revisión bibliográfica de especies vegetales del Ecuador que son fuentes naturales de alcaloides y sus posibles usos* [Universidad Técnica de Ambato.].
<https://repositorio.uta.edu.ec/handle/123456789/33654>
- Minga, D., Ulloa, C. U., Oleas, N., & Verdugo, A. (2015). A new species of *Phaedranassa* (Amaryllidaceae) from Ecuador. *Phytotaxa*, 192(1), 50–53.
<https://doi.org/10.11646/phytotaxa.192.1.6>
- Montero Valencia, E. J. (2018). *Evaluación de la actividad inhibitoria de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa del extracto alcaloidal de Phaedranassa tunguraguae*. [Escuela Superior Politécnica de Chimborazo].
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/8826>
- Moreno, R., Tallini, L. R., Salazar, C., Osorio, E. H., Montero, E., Bastida, J., Oleas, N. H., & León, K. A. (2020). Chemical Profiling and Cholinesterase Inhibitory Activity of Five *Phaedranassa* Herb. (Amaryllidaceae) Species from Ecuador. *Molecules* 2020, Vol. 25, Page 2092, 25(9), 2092. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25092092>
- Navarro Merino, E., Conde Sendin, M. A., & Villanueva Osorio, J. A. (2015). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(72), 4306–4315. <https://doi.org/10.1016/J.MED.2015.01.002>
- Oleas, N. (2017). Especies de Amaryllidaceae. In S. . R. León-Yáñez, N. Valencia, L. Pitmam, C. Endara, Ulloa Ulloa, & H. Navarrete (Eds.), *Libro Rojo de Plantas Endémicas del Ecuador*. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
<https://bioweb.bio/floraweb/librorojo/ListaEspeciesPorFamilia/500019>
- Robles Jaramillo, J. L. (2019). *Determinación de la actividad inhibitoria de la fracción alcaloidal de Phaedranassa brevifolia, sobre las enzimas acetilcolinesterasa y*
- Marcelo Esteban Inga Criollo / Lenin Ismael Maldonado Mejía

butirilcolinesterasa. [Escuela Superior Politécnica de Chimborazo].

<http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/10630>

Salas Olivet, E., Sánchez-Milán, D. de la C., Mangas Marin, R., Arencibia, J. A., & Garcia Beltran, J. A. (2020). Estudio farmacognóstico de *Hymenocallis caribaea* (Amaryllidaceae) - Estudio farmacognóstico de *Hymenocallis caribaea* (Amaryllidaceae) en JSTOR. *Revista Del Jardín Botánico Nacional*, 41, 109–117.

<https://www.jstor.org/stable/26975233>

Serrano, Á. V. (2017). *Galantamina Y Enfermedad Del Alzheimer* [Universidad De Sevilla]. <https://idus.us.es/handle/11441/64911>

Singh, A., & Desgagné-Penix, I. (2015). Biosynthesis of the Amaryllidaceae alkaloids. *Plant Science Today*, 1(3), 114–120.

<https://horizonpublishing.com/journals/index.php/PST/article/view/41/26>

Soto Páramo, P. J., & Yuquilema Yupangui, P. R. (2017). *Establecimiento de un protocolo óptimo para la introducción en cultivo in vitro de las especies endémicas: Phaedranassa schizantha y Phaedranassa tunguraguae, en peligro de extinción*. [Escuela Superior Politécnica de Chimborazo].

<http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/7011>

Terrado Quevedo, S. P., Durán, C. S., Galano Guzmán, Z. G., Betancourt Pulsán, A., & Castro Morgado, M. I. J. de. (2018). Enfermedad de Alzheimer, algunos factores de riesgo modificables. *Revista de Informacion Científica*, 97(5), 1031–1042.

www.medigraphic.com/pdfs/revinfcie/ric-2018/ric185l.pdf

Tirira, D. G. (2016). *LIBRO DE RESÚMENES I CONGRESO NACIONAL DE MANEJO DE VIDA SILVESTRE III CONGRESO ECUATORIANO DE MASTOZOLOGÍA I CONGRESO NACIONAL DE MANEJO DE VIDA SILVESTRE III CONGRESO ECUATORIANO DE MASTOZOLOGÍA* (L. V. Tufiño (ed.); Vol. 1). Editorial Murciélago Blanco .

https://www.researchgate.net/publication/316173127_LIBRO_DE_RESUMENES_I_CONGRESO_NACIONAL_DE_MANEJO_DE_VIDA_SILVESTRE_III_CONGRESO_ECUATORIANO_DE_MASTOZOLOGIA_I_CONGRESO_NACIONAL_DE_MANEJO_DE_VIDA_SILVESTRE_III_CONGRESO_ECUATORIANO_DE_MASTOZOLOGIA

Trujillo Chacón, L. M. (2019). *Metabolitos secundarios de algunas especies de Amaryllidaceae chilenas promisorias para el posible tratamiento de la enfermedad de Alzheimer*. [Universidad de Concepción]. <http://repositorio.udec.cl/handle/11594/748>

Tuneu, L., Rojas, M., Sardans, M., Paredes, E., & Caona, A. (2015). Guía De Seguimiento Farmacoterapéutico De Los Pacientes Con Alzheimer. In *Correo Farmaceutico*.

http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ALZHEIMER.pdf

Velázquez García, B. (2017). *INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA Y OTROS*

Marcelo Esteban Inga Criollo / Lenin Ismael Maldonado Mejía

FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER [UNIVERSIDAD COMPLUTENSE]. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/BELEN VELAZQUEZ GARCIA.pdf>

Vergara Zurita, E. M. (2020). “DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA FRACCIÓN ALCALOIDAL DE *Hymenocallis* sp. SOBRE LAS ENZIMAS ACETILCOLINESTERASA Y BUTIRILCOLINESTERASA” [ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO].

<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/13803/1/56T00909.pdf>

Vinueza, Á. (2015). Tamizaje fitoquímico e identificación de alcaloides de *phaedranassa schizantha baker*. *Escuela Superior Politécnica de Chimborazo*, 1, 1–55.

<http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/3546?mode=full>

ANEXOS

Anexo 1. Tabla resumen de los artículos seleccionados

Artículos	Especie	Método de extracción	Método de Identificación de alcaloides	Metabolitos secundarios	% Galantamina	Método de actividad inhibitoria
(Inca Benítez, 2017)	<i>Phaedranassa dubia</i>	Maceración con metanol y luego el uso de solventes orgánicos	CG-EM	Codeína Assoanina 2-hidroxihomolicorina Galantamina	4.54	Ellman et al. con modificaciones
(Carrasco Ruiz, 2017)	<i>Crinum x amabile</i>	Maceración con metanol y luego el uso de solventes orgánicos	CG-EM	Galantamina Sanguinina Anhidrolicorina Caranina Augustina	0.68	Ellman et al. con modificaciones
(Montero Valencia, 2018)	<i>Phaedranassa tunguraguae</i>	Maceración con metanol y luego el uso de solventes orgánicos	CG-EM	Licorina Codeína Galantamina Cantabricina	0.36	Ellman et al. con modificaciones

(Baldeón Samaniego, 2018)	<i>Phaedranassa glauciflora</i>	Maceración con metanol y luego el uso de solventes orgánicos	CG-EM	Codeína Galantamina Hemantamina Licorina Sternbergina	0.1	Ellman et al. con modificaciones
	<i>Phaedranassa lehmannii</i>			Licorina Galantamina Hemantamina	4.53	
(Trujillo Chacón, 2019)	<i>Rhodophiala pratensis</i>	Maceración con metanol con evaporación a presión reducida y luego el uso de solventes orgánicos	CG-EM	Licorina Homolicorina Galantamina Hemantamina Tazetina	0.27	Ellman et al. con modificaciones
	<i>Phycella australis</i>			Licorina Homolicorina Galantamina Montanina	0.05	
	<i>Rhodolirium speciosum</i>			Licorina Galantamina Narciclasina	0.09	
(Jaramillo Díaz, 2019)	<i>Phaedranassa cuencana</i>	Maceración con metanol y luego el uso de	CG-EM	Licorina Galantamina Sanguinina	18.90	Ellman et al. con modificaciones

		solventes orgánicos (éter etílico y acetato de etilo)				
(Erazo Delgado, 2019)	<i>Phaedranassa viridiflora</i>	Maceración con metanol y luego el uso de solventes orgánicos (dimetilsulfóxido)	CG-EM	Hemantamina Tazetina Galantamina Licorina	18.84	Ellman et al. con modificaciones
(Robles Jaramillo, 2019)	<i>Phaedranassa brevifolia</i>	Maceración con metanol y luego el uso de solventes orgánicos	CG-EM	Galantamina Codeína Crinina 11-hidroxivittatina	0.1	Ellman et al. con modificaciones
(Vergara Zurita, 2020)	<i>Hymenocallis sp.</i>	Maceración con metanol y luego el uso de solventes orgánicos	CG-EM	Tazetina Licorina Hemantamina Licoramina	-	Ellman et al. con modificaciones
	<i>Phaedranassa cinera</i>			Galantamina Montanina Licorina	15.99	
(Moreno et al., 2020)	<i>Phaedranassa cuencana</i>	Maceración con metanol y luego el uso de solventes orgánicos	CG-EM	Licorina Galantamina Sanguinina Anhidrolicorina	48.60	Acoplamiento molecular
	<i>Phaedranassa dubia</i>			Licorina Galantamina	7.16	

				Deshidroanhidrolicorina		
	<i>Phaedranassa glauciflora</i>			Licorina		
				1-O-acetilcaranina	2.30	
				Galantamina		
				Mesembrina		
	<i>Phaedranassa tunguraguae</i>			Dihidrolicroina		
				Hemantamina	2.33	
				Galantamina		
				Homolicorina		
	<i>Phaedranassa dubia</i>			Licorina		
				Anhidrolicorina		
				Hemantamina	23.31	
				Galantamina		
(León et al., 2021)		Maceración con metanol	CG-EM	2-hidroxihomolicorina		Ellman et al. con modificaciones
	<i>Phaedranassa brevifolia</i>			Licorina		
				Crinina	3.36	
				Galantamina		
				Pancratinina		

