AVANCES FARMACOLÓGICOS

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento del Alzheimer

MARIÁN CARRETERO
Vocal de Distribución del COF de Barcelona.



La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso neurodegenerativo, lento y progresivo, que se caracteriza por un paulatino deterioro de las funciones cognitivas e intelectuales que se traduce en pérdida de memoria e incapacidad de la persona para realizar las actividades cotidianas, lo que puede generar, además, un cuadro de ansiedad y depresión.

La fase de inducción de una enfermedad es el período comprendido entre la exposición a la causa y el inicio de las lesiones en los órganos diana. El tiempo transcurrido entre la inducción y la detección de la enfermedad corresponde a su fase latente, que es cuando las lesiones van aumentando en intensidad aunque el individuo todavía no presente síntomas.

En el caso del Alzheimer, tanto la fase de latencia como la de inducción duran varias décadas, ya que el período asintomático es muy largo. Es probable que los factores de riesgo de la enfermedad actúen durante la fase de inducción y estén relacionados con la causa.

Es importante y difícil conocer esos factores de riesgo durante la fase de latencia de la enfermedad y el camino es el estudio combinado de varios factores combinados con análisis estadísticos.

En la actualidad se ha establecido un protocolo con fines diagnósticos y terapéuticos para definir el riesgo de desarrollar síntomas de Alzheimer cuando se tiene entre 30 y 40 años, momento en que comienza el depósito de amiloide beta en el cerebro que puede desarrollar síntomas de Alzheimer a partir de los 65 años. Existe un modelo matemático informatizado que sintetiza datos de historia familiar, genotipo y biomarcadores licuorales o plasmáticos, resultados de pruebas neuropsicológicas y de neuroimagen. Las personas sometidas voluntariamente a este test y cuyo resultado sea elevado se les puede ofrecer la posibilidad de ser los primeros candidatos a ensayos clínicos con agentes preventivos del proceso que impidan que aparezca un desequilibrio entre la producción y el aclaración de amiloide beta cerebral, base biológica de la enfermedad.

Factores de riesgo y de protección

La EA supone un grave problema de salud pública y tiende a ser una de las patologías más relevantes del mundo occidental en el siglo XXI. La EA es la tercera causa de mortalidad entre adultos mayores de 65 años en los países desarrollados, después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer y su problemática aumenta con la expectativa de vida media y con la edad.

Factores sociodemográficos

La edad es el factor de riesgo más importante para presentar EA. Se ha descrito la existencia de un aumento exponencial de las cifras de incidencia y prevalencia a medida que se cumplen años. La incidencia entre los 60 y 70 años es de un caso por año por cada mil; entre 70 y 80, un caso por año de cada 100, y entre 80 y 90, un caso por año de cada 10. Sin embargo, esta incidencia puede caer pasados los 90 años.

La prevalencia de la EA es mayor en las mujeres que en los varones, tal vez achacable a la deficiencia de estrógenos, aunque no existen pruebas concluyentes al respecto.

Un estudio ha demostrado la correlación de la capacidad lingüística en la juventud con la aparición de la enfermedad en la vejez.

Existen datos epidemiológicos que muestran la menor capacidad de desarrollar la enfermedad cuanto mayor sea el nivel educativo.

Otro estudio asume que las personas con niveles educativos más altos y posición económica más elevada están expuestas a menos agresiones repetidas de toda índole contra la salud, gozan de un estilo de vida más saludable y reciben cuidados médicos de mayor calidad. Todo ello, consigue que sus cerebros sean más sanos al acusar menos lesiones de pequeño vaso que tanto contribuyen a la aparición de la demencia.

La EA puede estar condicionada por factores ambientales que actúan durante la infancia e incluso en el momento de la concepción. El número y orden de nacimiento aumentan en un 8% para cada hijo que nace. Vivir en un medio rural hasta la adolescencia protege de la enfermedad.

La personalidad premórbida predice su curso sintomático conductual y psicológico. Hay familiares de pacientes que aseguran que la EA ya estaba presente en la manera de ser del paciente muchos años antes de su aparición.

No existen pruebas claras respecto a la influencia del estrés, de los acontecimientos vitales adversos, del estrés postraumático, de la prisión o de la participación en guerras que predispongan a la enfermedad.

Existe consenso general en relacionar una historia de depresión anterior que requirió medicación y ulterior desarrollo de EA.

La incidencia geográfica es más alta en los países del noroeste de Europa que en los del sur.

Factores genéticos y familiares
La historia familiar entendida como la constatación de un diagnóstico de EA en al menos un familiar de primer grado es un factor de riesgo importante.

En 1992, el grupo de Allen Roses demostró una marcada asociación entre la EA y el status del gen *APOE* e4 positivo.

Factores de riesgo cardiovascular
Hay disparidad de criterios respecto a la influencia sobre la EA de la patología vascular y la hipertensión arterial, pero sí existe unanimidad respecto al efecto protector de las estatinas en el desarrollo de esta enfermedad.

Hábitos de vida
Ser fumador o haberlo sido multiplica por cinco el riesgo de presentar EA. Contrariamente, el uso moderado de vino tinto reduce el riesgo de presentar la enfermedad debido a sus propiedades antioxidantes.

La influencia de la dieta sobre la EA no ha sido estudiada a fondo aunque se considera prudente mantener el agua potable tan baja en aluminio como sea posible. Es beneficioso el consumo de vitamina E, así como el consumo frecuente de manzanas, fresas, zanahorias, frutos cítricos, brócoli, coliflor, frutos secos, ajo, cebolla, verduras, uva, tomates o calabazas, considerados alimentos antioxidantes.

Una actitud existencial positiva aleja el peligro de presentar la enfermedad, así como el mantenimiento de actividades intelectuales, sociales y físicas.

Acetilcolinesterasa

El papel primordial de la acetilcolinesterasa (AchE) es la hidrólisis rápida del neurotransmisor Ach en las sinapsis colinérgicas. La reacción de hidrólisis procede por ataque nucleófilo al grupo carbonilo, acilación de la enzima y liberación de Ch. Posteriormente, se hidroliza la enzima acilada dando ácido acético, regenerándose la enzima.

Los inhibidores que actúan sobre el centro activo de la enzima impiden la unión de una molécula de sustrato o su hidrólisis, mediante el bloqueo del sitio por su alta actividad reaccionando irreversiblemente con la serina próxima al centro catalítico.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se clasifican en cuatro categorías:

– Inhibidores pseudoirreversibles.
– Inhibidores irreversibles.
– Inhibidores tipo-análogos de estados de transición.
– Inhibidores reversibles.

Inhibidores pseudoirreversibles
El prototipo de los inhibidores pseudoirreversibles es fisostigmina, que fue el primer inhibidor de la AchE clínicamente estudiado para el tratamiento de la EA. A partir de él se han desarrollado una gran cantidad de moléculas relacionadas: los carbamatos de segunda generación, entre los que se incluyen eptastigmina, quilostigmina y rivastigmina.

Más recientemente se han desarrollado los carbamatos de tercera generación que combinan una acción prolongada con una fuerte selecividad en la inhibición de AchE tales como fenserina y tolserina.

Inhibidores irreversibles
El representante de los inhibidores irreversibles es metrifonato, que no ha sido aprobado por la FDA debido a problemas detectados en el sistema respiratorio y en el músculo.

Inhibidores tipo-análogos de estados de transición
Entre los inhibidores tipo-análogos de estados de transición está el yoduro de trifluoroacetofenona, que ha sido superado por zifrosilona.

Inhibidores reversibles
Los inhibidores reversibles interaccionan con la enzima cerca del sitio catalítico sin producir complejos covalentes. Este grupo está compuesto por tres grandes familias: tacrinas, con numerosos análogos (velnacrina, suronacrina y 7-metoxitacrina y amiridina), las N-bencilpiperidinas (donecepilo) y los alcaloides (galantamina y huperzina A).

Terapia combinada

A pesar de los grandes avances realizados para el tratamiento de la EA, no se ha tenido un reflejo práctico y positivo en los pacientes que presentan la enfermedad. La hipótesis colinérgica ha generado buenos resultados y ha mejorado la calidad de vida del paciente y su capacidad intelectual en cortos espacios de tiempo, 6-12 meses además de disminuir efectos colaterales. Pero estos efectos se han revelado modestos y acompañados de efectos secundarios frecuentes.

La EA es compleja y multifactorial por lo que una terapia combinada suele ser la mejor solución. Existe evidencia de que la acción combinada de agentes colinérgicos y monoaminérgicos puede ser muy eficiente restaurando aspectos de las funciones cognitivas a escala cortical. □