

DE UNA PLANTA NIVOSA DEL CÁUCASO A UN MEDICAMENTO CONTRA EL ALZHEIMER



Galantamina se aisló de la planta *Galanthus woronowii*¹, que crece entre la nieve en las estepas de Rusia, y las regiones montañosas del Cáucaso, Irán y el este de Turquía. Otra planta que prospera en las orillas del Mediterráneo, *Galanthus nivalis* [ver fotografía adjunta], también produce *galantamina*. En la actualidad la *galantamina* se obtiene a partir de *Leucojum aestivum*², relativamente común en Europa y América

del norte. A partir de 100g de la planta se obtienen entre 100mg y 2g de *galantamina* cristalizada³. Las propiedades de la planta se citan⁴ en la Odisea de Homero («las raíces eran negras y las flores blancas como la leche; los dioses la llamaban *moly*; solo ellos podían probarlas, no así los hombres, a quienes le estaba prohibido»). Otra célebre planta, *Datura stramonium*⁵, también tóxica tiene efectos antagónicos a *Galanthus nivalis*. Cada una de estas plantas se usaba para contrarrestar los efectos tóxicos de la otra.

Galantamina es una amina terciaria con estructura *fenantrénica*. La síntesis química se perfeccionó en el año 1960⁶. [Ver estructura química bidimensional más adelante en este mismo texto bajo el epígrafe “Aspectos cinéticos de la *galantamina* bromhidrato”].

En el año 1955 el investigador ruso (entonces soviético) *Mashkovskii*⁷ describió que la *galantamina* revertía la parálisis muscular inducida por el curare⁸. Algunos años más tarde,

¹ Proskurina NF, Yakovleva AP. Alkaloids of *Galanthus woronowii*. II. Isolation of a new alkaloid (abstract). Chem Abs 1953; 47:6959.

² Denominada en inglés «snow flake» (espuma de nieve).

³ Cristalizada, quiere significar «con elevado grado de pureza»

⁴ Plaitakis A., Duvoisin RC. Homer's *Moly* identified as *Galanthus nivalis* L.: physiologic antidote to stramonium poisoning. Clin Neuropharmacol 1983; 6: 1-15

⁵ *Datura stramonium* es una fuente importante de atropina, un alcaloide con propiedades anticolinérgicas.

⁶ Barton DHR., Kirby GW. The synthesis of Galanthamine. Proc Chem Soc 1960; 1:392-3

⁷ Mashkovskii MD. Effects of galanthamine on the acetylcholine sensitivity on skeletal musculature. Farmacol I Toksikol 1955; 18: 21-7.

⁸ Curare es un término genérico usado para los principios activos de una gran variedad de plantas que prosperan en las regiones selváticas de todo el mundo. Los indígenas las usaban para impregnar sus cerbatanas. Causan parálisis neuromuscular. Desde un punto de vista farmacéutico, los compuestos inspirados en estas sustancias naturales se usan durante el acto quirúrgico para producir relajación muscular.

Irwin y Smith⁹ dedujeron que las acciones de la *galantamina* eran debidas a su acción inhibitoria sobre la enzima «acetilcolinesterasa»¹⁰.

En el primer año del siglo XXI un trabajo seminal¹¹ describió que los compuestos con actividad agonista sobre el receptor nicotínico¹² podrían mejorar la función cognitiva. La *galantamina*, además de inhibir la actividad enzimática de tipo «acetilcolinesterasa», actúa, a concentraciones en el rango 1↔10mcM facilitando la unión del ligando fisiológico del receptor nicotínico, la acetilcolina.

Dos antagonistas específicos del receptor nicotínico (*metillicaconitina* y *α-bungarotoxina*¹³) no bloquean la activación del receptor por su ligando fisiológico, acetilcolina.

Un anticuerpo monoclonal contra el receptor nicotínico (FK1) anula las acciones bioquímicas de la *galantamina*, pero ello es debido a que el anticuerpo monoclonal envuelve el receptor, dejándolo inaccesible a su ligando, acetilcolina.

Por otra parte el impulso eléctrico subsiguiente a la activación del receptor nicotínico solo abre algunos de los canales iónicos asociados a este receptor, pero no todos.

De los resultados anteriores se infiere que la *galantamina* facilita la transmisión colinérgica aumentando la biodisponibilidad de acetilcolina, al inhibir la enzima «acetilcolinesterasa».

Diversos experimentos han demostrado que, además de inhibir la actividad enzimática «acetilcolinesterasa», *galantamina* se une *per se* al receptor colinérgico nicotínico, potenciando la acción del ligando natural (acetilcolina).

La estrategia farmacológica de potenciación colinérgica se fundamenta en la observación de que la pérdida de neuronas colinérgicas en la corteza cerebral, núcleos basales e hipocampo está relacionada con el deterioro de la función cognitiva y pérdida de la memoria (sobre todo memoria reciente), síntomas patognomónicos de la enfermedad de alzhéimer.

Indicaciones

1. Enfermedad de alzhéimer en los estadios leve o moderado: la eficacia relativa fue demostrada en 5 ensayos clínicos controlados frente a placebo. La duración de los estudios fue entre 3 y 6 meses, y el criterio usado fueron los resultados de las escalas de valoración ADAS_{COG}¹⁴ y CIBIC-Plus¹⁵. *Galantamina* frena la progresión de la demencia en sus fases iniciales, pero no modifica el curso de la enfermedad.

⁹ Irwin RL., Smith HJ III. Cholinesterase inhibition by galanthamine and lycoramine. *Biochem Pharmacol* 1960; **3**: 147-8.

¹⁰ La CIM_{50%} era 2x10⁻⁵ M [CIM_{50%}: Concentración Inhibitoria Mínima del 50% de la actividad enzimática en distintos modelos experimentales]

¹¹ Lloyd GK., Williams M. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as novel drug targets. *J Pharmacol Esp Ther* 2000; **292**: 461-7.

¹² Receptor *nicotínico*, uno de los dos receptores colinérgicos, siendo el otro tipo el receptor *muscarínico*.

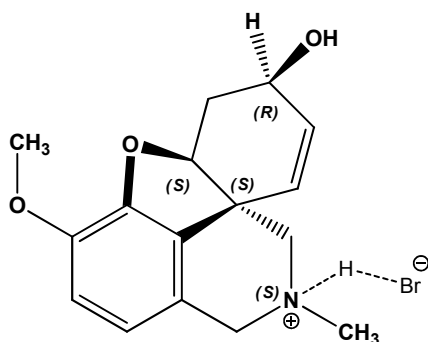
¹³ *Bungarotoxina-α* es un polipéptido del veneno de las serpientes rayadas de Taiwán (vulgarmente conocidas como *krait*).

¹⁴ ADAS_{COG}: *Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive*

¹⁵ CIBIC-Plus: *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*

2. Fallo cognitivo moderado no diagnosticado como enfermedad de alzhéimer: esta indicación no ha sido autorizada por la Agencia de Alimentos y Fármacos (F.D.A.) norteamericana debido a que un estudio clínico evidenció una mayor mortalidad en el brazo de estudio en relación al grupo placebo. El laboratorio fabricante (*Janssen Pharmaceutical*) tampoco ha solicitado la autorización en esta indicación.

Aspectos cinéticos de la *galantamina bromhidrato*



GALANTAMINA BROMHIDRATO (REMINYL®)
(4aS, 6R, 8aS)-3-metoxi-10-metil-4a,5,6,9,10,11-hexahidrobenzofuro[3,2]isoquinolin-6-ol

La concentración en plasma como en tejido cerebral está relacionada linealmente con la dosis administrada (ver gráfico 1).

El comportamiento cinético de la *galantamina* se ajusta a un modelo *bicompartimental*: compartimento central y compartimento periférico. No obstante, el fármaco se distribuye rápidamente del primer a segundo compartimento. La concentración de *galantamina* en los tejidos renal y hepático oscilan entre x6 y x10 la concentración en plasma. La concentración *intracerebral* es aproximadamente doble de la concentración plasmática. Y tanto la

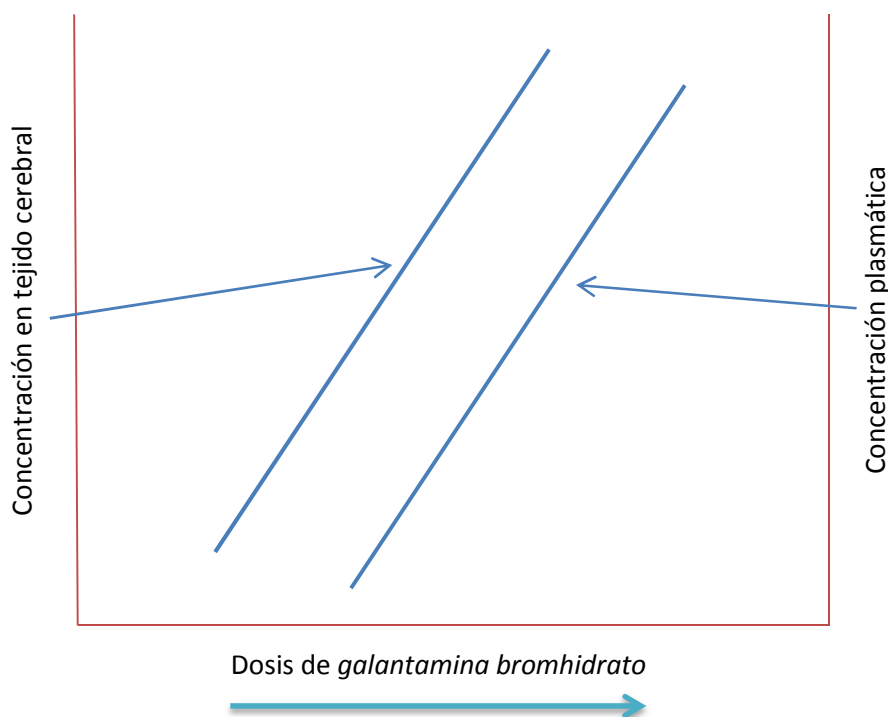


Gráfico 1: relación entre la dosis de *galantamina bromhidrato* y las concentraciones plasmáticas e *intracerebrales*.

El porcentaje de inhibición de la actividad acetilcolinesterasa cerebral es una función sigmoidea de la concentración plasmática (ver gráfico 2).

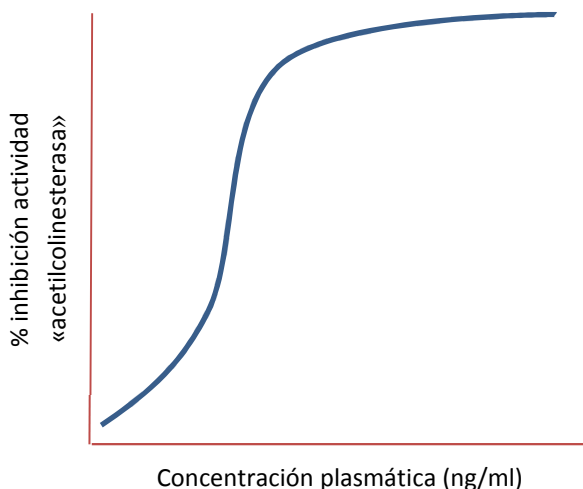


Gráfico 2: función matemática entre la concentración plasmática de galantamina y el % de inhibición de la enzima «acetilcolinesterasa».

Galantamina se metaboliza a: *O-desmetilgalantamina*, *N-desmetilgalantamina* y *epigalantamina*. Las reacciones de metabolización son catalizadas por la isoenzima 2D6 del citocromo P450¹⁶ (abreviadamente CYP2D6).

<i>Resumen farmacocinético en humanos tras administración per os</i>	
Parámetro farmacocinético	Valor (promedio)
T _{1/2} (horas)	5,20
C _{MÁX} (ng/ml)	49,2
T _{MÁX} (horas)	0,75
V _D (Volumen Aparente Distribución)	4,2
AUC (mcg/hora/minuto) [<i>Area Under Curve</i>]	4,77
MRT (h) [<i>Mean Residence Time</i>]	5,93

Posología de la galantamina

La *galantamina* se formula en comprimidos de 8, 12 y 16mg; así como una formulación líquida de 100mg preparada para la administración de dosis de 4mg.

Ajuste de la dosis:

Se inicia con la administración de 4mg *b.i.d.*¹⁷ Al cabo de 4 semanas, se puede incrementar hasta 8mg *b.i.d.* (según algunos expertos la dosis máxima eficaz). No obstante, hay quien considera que la dosis de 12mg *b.i.d.* puede aportar alguna mejora.

Galantamina se debe administrar junto con alimento al objeto de disminuir los efectos adversos gastrointestinales (véase más adelante bajo el epígrafe “efectos adversos”).

¹⁶ P450, hace referencia a que el espectro infrarrojo de la fracción del centrifugado de extracto hepático con dicha actividad enzimática muestra un máximo (pico) a una longitud de onda de 450nm.

¹⁷ *b.i.d.*: *bis in die* (dos veces al día)

Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, éste ha de reanudarse partiendo de la dosis más baja, siguiendo el protocolo indicado antes.

Galantamina se comercializa como *Reminyl*® y diversos preparados farmacéuticos genéricos.

Efectos adversos

La *galantamina* se formula como bromhidrato (véase estructura química en este mismo texto). Aproximadamente un paciente de cada cinco sufre alguno, o varios, de los siguientes efectos adversos¹⁸: náusea, vómito, diarrea, anorexia y ganancia ponderal. Para minimizar el impacto de estas reacciones adversas, se recomienda administrar los preparados farmacéuticos de *galantamina bromhidrato* junto con alimento.

Su uso está contraindicado en la insuficiencia hepática grave¹⁹.

No se debe prescribir en pacientes con insuficiencia renal terminal²⁰.

Galantamina, al igual que cualquier fármaco que potencia la actividad colinérgica, incrementa la secreción ácida del estómago. Se debe tener en cuenta en pacientes con historial de úlcera gástrica, o que estén siendo tratados con «anti-inflamatorios no-esteroides». Por idéntica razón (aumento de la actividad colinérgica), *galantamina* hay que administrarla con precaución en pacientes asmáticos y/o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Así mismo, a consecuencia del aumento de la actividad colinérgica se puede producir un síncope por aumento del tono del nervio vago (10° par craneal) resultado de la bradicardia y el bloqueo de la transmisión aurícula-ventrículo. Este efecto adverso suele restringirse a pacientes con anomalías de la conducción *supraventricular*, y aquellos que son tratados con las dosis más elevadas de *galantamina bromhidrato*.

Consideraciones de prescripción

Galantamina está indicado en el tratamiento sintomático los estadios leve a moderado de la enfermedad de alzhéimer. Su utilización principal es en pacientes que todavía viven en sus domicilios o en residencias.

Cuando la situación clínica del paciente precisa un ingreso hospitalario, la utilidad de la *galantamina* (junto a otros fármacos «inhibidores de la acetilcolinesterasa»²¹) es muy limitada.

Zaragoza, 25 de diciembre de 2014

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza

¹⁸ La incidencia de los efectos adversos duplica la observada en los grupos placebo durante los ensayos clínicos.

¹⁹ Insuficiencia hepática grave: puntuación según la escala *Child-Plough* entre 10 y 15.

²⁰ Aclaramiento renal ≤ 9 ml/minuto.

²¹ *Donepezilo* y *Rivastigmina*.