



Revista Mexicana de Ciencias
Farmacéuticas

ISSN: 1870-0195

rmcf@afmac.org.mx

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
México

Enamorados-Rodríguez, Yulaisi; Ilyina, Anna; Silva-Belmares, Yesenia; Vargas-Segura, Alejandra Isabel; Martínez-Hernández, José Luis; Segura Cenicerros, Elda Patricia
Uso de plantas mexicanas con efecto inhibitorio sobre la enzima Acetilcolinesterasa como un posible tratamiento para la enfermedad de Alzheimer
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 48, núm. 4, octubre-diciembre, 2017, pp. 7-16
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
.png, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956617002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Revisión bibliográfica**Uso de plantas mexicanas con efecto inhibitorio
sobre la enzima Acetilcolinesterasa como un posible
tratamiento para la enfermedad de Alzheimer****Use of plants Mexican with an inhibitory effect on acetylcholinesterase enzyme as a
possible treatment for Alzheimer's disease**

Yulaisi Enamorados-Rodriguez, Anna Ilyina, Yesenia Silva-Belmares, Alejandra Isabel Vargas-Segura,
José Luis Martínez-Hernández, Elda Patricia Segura Cenicerros

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, México.

Resumen

La acetilcolinesterasa (AChE) es la enzima responsable de hidrólisis de la acetilcolina, la cual es un importante neurotransmisor involucrado en el mecanismo de algunos eventos cognitivos como la función de la memoria. Por lo que la inhibición de la acción de la AChE evita la formación de colina y acetato, de manera que ninguno de ellos separados tiene efecto transmisor importante. Así, los inhibidores de la enzima podrían tener un papel importante en el desarrollo de nuevos fármacos de origen natural para el tratamiento de algunas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. En el presente trabajo se hace una revisión actualizada del uso que tienen los extractos de diferentes plantas con efecto inhibitorio sobre la enzima acetilcolinesterasa.

Abstract

Acetylcholinesterase (AChE) is the enzyme responsible for the hydrolysis of acetylcholine, which is an important neurotransmitter involved in the mechanism of some cognitive events such as memory function. Thus, inhibition of the action of AChE avoids the formation of choline and acetate, so that none of them separated has significant transmitter effect. Thus, enzyme inhibitors may play an important role in the development of new drugs of natural origin for the treatment of some neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. In the present work, an updated review of the use of the extracts of different plants with inhibitory effect of the enzyme acetylcholinesterase.

Palabras clave: plantas medicinales, Enfermedad de Alzheimer, acetilcolinesterasa, inhibidores.

Key words: medicinal plants, Alzheimer's disease, acetylcholinesterase, inhibitors.

Correspondencia:

Dra. Elda Patricia Segura-Cenicerros
Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Autónoma de Coahuila
Blvd. Venustiano Carranza S/N
República Oriente, C.P. 25000
Saltillo, Coahuila, México
Correo electrónico: psegura@uadec.edu.mx

Fecha de recepción: 28 de junio de 2017

Fecha de recepción de modificaciones: 27 de octubre de 2017

Fecha de aceptación: 1 de noviembre de 2017

Introducción

La Enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurológico, que se caracteriza por la pérdida de la memoria, disfunción cognitiva, trastornos de la conducta y déficits en las actividades cotidianas.¹ Actualmente los fármacos basados en el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACHÉ) permiten controlar los niveles del neurotransmisor acetilcolina (ACh), el cual está involucrado en uno de los mecanismos de la memoria, cuyo efecto finaliza debido a la acción hidrolítica de la enzima acetilcolinesterasa AChE. Este efecto es importante en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer (EA) que muestran una disminución del número de células productoras de ACh.² El uso de los IACHÉ con el fin de mejorar la función colinérgica en el cerebro es la principal estrategia en el tratamiento de dicha enfermedad.^{3,4} La degeneración y pérdida de la innervación colinérgica del encéfalo basal es tomada en cuenta como una de las causas del deterioro cognitivo y la pérdida de memoria como síntomas de la enfermedad. Actualmente la estrategia en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer se basa en la *neurotransmisión colinérgica*, donde esta “hipótesis colinérgica” postula que los síntomas que presentan los pacientes son el resultado de la deficiente transmisión colinérgica y el déficit en el nivel de neurotransmisores principalmente ACh. Varios fármacos inhibidores de la AChE como la tacrina, donepezil, la rivastigmina y la galantamina, se encuentran disponibles para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, sin embargo; su éxito se ve limitado por su toxicidad hepática dependiente de la dosis y sus efectos secundarios adversos tales como la anorexia, diarrea, fatiga, náusea, calambres musculares, así como alteraciones gastrointestinales, cardiorrespiratorias, genitourinarias y del sueño.^{2,5} Por lo que actualmente hay una gran demanda por el descubrimiento de nuevas alternativas médicas para el tratamiento de la enfermedad.⁶ La presente revisión está orientada hacia la revisión actualizada del uso que tienen los extractos de diferentes plantas mexicanas con efecto inhibitorio sobre la enzima acetilcolinesterasa. Numerosos trabajos reportan resultados sobre estudios enfocados al efecto de extractos de diversas plantas mostrando la presencia de compuestos que poseen actividad inhibitoria sobre AChE y efecto benéfico de su aplicación en pacientes con Enfermedad de Alzheimer.³ Sin embargo, las plantas reportadas en la literatura no incluyen especies mexicanas; a pesar de que México es un país con una gran riqueza de especies de plantas pertenecientes a muchas familias taxonómicas, siendo éste el segundo lugar a nivel mundial con 4500 plantas registradas, después de China con 5000 plantas. De estas plantas registradas en México, sólo han sido estudiadas cerca de 500.⁷ De acuerdo a lo reportado en la literatura se podrán elegir especies de plantas mexicanas que

pertenezcan a la misma familia que aquellas plantas de otros países con antecedentes sobre la presencia de inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa.

Enzima Acetilcolinesterasa (AChE EC 3.1.1.7)

Desde su descubrimiento (1920), la AChE ha sido una de las enzimas más estudiadas en cuanto a su efecto fisiológico, mecanismo de acción, naturaleza de su centro activo, así como su distribución y localización en diferentes tejidos: pertenece a una familia de enzimas conocidas como colinesterasas, las cuales, son definidas como un grupo de esterasas de serina capaces de hidrolizar ésteres de colina, tales como la acetilcolina. Las colinesterasas tienen una distribución muy amplia, se han encontrado desde organismos unicelulares, plantas, invertebrados y en los vertebrados⁸ aparece desde etapas muy tempranas del desarrollo embrionario antes de la sinaptogénesis, lo cual sugiere que estas enzimas pueden tener diferentes funciones.⁹

La enzima acetilcolinesterasa es una proteína tetramérica, cuyo sitio activo incluye un grupo hidroxilo que realiza un ataque nucleofílico sobre el carbono carbonilo de la acetilcolina, desarrollando una transición tetrahédrica y el producto es la acetilación de la serina y la liberación de acetato y colina.¹⁰⁻¹² El sitio activo de esta enzima está formado por una tríada catalizadora que consiste en Ser 200, His 440 y Glu 327, como se observa en la Figura 1.^{9,12} Está considerada como una de las enzimas más eficaces ya que hidroliza 5000 moléculas de acetilcolina (ACh)/molécula de enzima/s.¹³

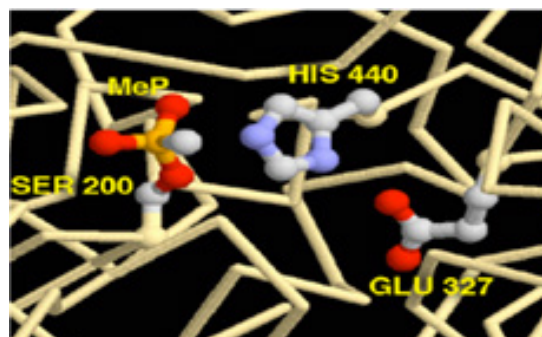


Figura 1. Estructura del sitio activo de la enzima AChE.¹²

La AChE es la responsable de regular la transmisión del impulso nervioso en la sinapsis colinérgica mediante la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina en ácido acético y colina.^{8,10} La Acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor presente en el sistema nervioso central y periférico de vertebrados e insectos, está involucrada en la mediación motora, en las funciones autonómicas y en el mecanismo de eventos cognitivos como la

función de la memoria.¹⁴ Este neurotransmisor es sintetizado por la acetilcolintransferasa (ChAT) de Acetil coenzima A,¹⁵ y degradada por la acetilcolinesterasa (AChE) en uniones neuromusculares y neuroefectoras.¹⁶ El papel principal de la Acetilcolinesterasa (AChE) es la terminación de la transmisión del impulso nervioso a la sinapsis colinérgica por la rápida hidrólisis de la Acetilcolina. La AChE se encuentra en el líquido sérico que hay entre cada sinapsis colinérgica, las cuales tienen una distancia reportada de 200 Å.⁸ Y es en ese sitio donde la enzima regula el impulso nervioso, eliminando al neurotransmisor y así terminar el impulso.

Aunque se tiene un equilibrio entre la velocidad con la que se lleva a cabo la reacción de AChE sobre la ACh y la cantidad de enzima y sustrato, existen algunas anomalías que se pueden presentar, por la ausencia de acetilcolina o algún otro trastorno relacionado con la misma. Una baja concentración de acetilcolina puede ocasionar diversas enfermedades, una de las más comunes y reportadas es la enfermedad de Alzheimer. Otras patologías que se relacionan con el efecto de la AChE son la miastenia gravis, esquizofrenia, trastornos de déficit de atención o déficit cognitivo, glaucomas y Parkinson.^{9,17-21}

Enfermedad de Alzheimer (EA)

La EA es conocida como demencia senil, debido a que aparece en pacientes de edad avanzada. Según el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en México existen más de 350,000 personas que se ven afectadas por esta enfermedad y más de 5 millones de personas padecen esta enfermedad tan solo en Estados Unidos, con un aumento de 13.8 millones en el año 2050. Los costos de atención de pacientes con EA y otras demencias en 2015 fue aproximadamente de \$ 226 mil millones de dólares, que se prevé aumentará más allá de un trillón de dólares de costo anual en el 2050 lo que supone un importante desafío económico, a menos que se desarrollen tratamientos modificadores de la enfermedad.^{22,23} Aproximadamente el 10 % de los pacientes son mayores de 65 años y un 47 % son mayores de 85 años. La EA es la causa más común de demencia, siendo un trastorno cerebral que ocasiona problemas relacionados con la memoria, el pensamiento y el comportamiento.^{18,24} Por lo general, el paciente empeora progresivamente, mostrando problemas perceptivos, de lenguaje y emocionales a medida que la enfermedad va avanzando.²⁵ Es un trastorno neurodegenerativo por lo que continúa afectando a la persona conforme pasa el tiempo, se presenta un déficit de neurotransmisores (acetilcolina), lo que ocasiona una baja transmisión colinérgica.²⁶ Se encontró también que, en el hipocampo y corteza cerebral de los pacientes, existe hasta en un 90 % disminuida la enzima colina acetiltransferasa, la cual cataliza la formación de acetilcolina,

por lo que esta considerable disminución, produce un déficit de acetilcolina.²⁷ De manera normal, al recibir la señal del impulso nervioso, la acetilcolina es liberada al líquido sérico en donde se encuentra con la AChE la cual cumple con su función normal degradando una parte de la acetilcolina liberada mientras que la otra termina el impulso llegando a la post-sinapsis. Sin embargo, en esta enfermedad no existe la concentración suficiente de acetilcolina por lo que la AChE degrada la acetilcolina y al haber un déficit de la misma, no se logra terminar el impulso nervioso. Los pacientes con Alzheimer presentan una pérdida progresiva de sinapsis colinérgica, en las regiones cerebrales relacionadas con grandes funciones mentales principalmente en el hipotálamo; en estos pacientes el elemento crítico para el desarrollo de la enfermedad consiste en la disminución de acetilcolina siendo este un importante neurotransmisor.

La adquisición y mantenimiento de la memoria es una función multicausal dependiente de factores individuales, colectivos, nutricionales, históricos, traumáticos y ambientales, los que se ven fuertemente influenciados cuando los procesos son acumulativos, degenerativos o simplemente por la edad de los individuos. Al conjunto de síntomas y signos que se desarrollan con la pérdida progresiva de la memoria se les clasifican como síndromes neurodegenerativos que son procesos patológicos del sistema nervioso central que aparecen con el paso del tiempo y que se caracterizan por desórdenes neurológicos que repercuten dañando las células cerebrales, deteriorando así la memoria y el movimiento. Entre ellos se destacan especialmente las enfermedades de Alzheimer (EA), Parkinson y Huntington.^{28,29} La enfermedad de Alzheimer se ha convertido en un problema social muy grave para millones de familias y para los sistemas nacionales de salud de todo el mundo, es una causa importante de muerte en los países desarrollados, por detrás de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Sin embargo, lo que hace que esta demencia tenga un impacto tan fuerte en el sistema sanitario y en el conjunto de la sociedad es, sin duda alguna, su carácter irreversible, la falta de un tratamiento curativo y la carga que representa para las familias de los afectados.²⁵ La enfermedad suele tener una duración media aproximada de 10-12 años, aunque ello puede variar de un paciente a otro.

El hallazgo más importante asociado con la pérdida de la memoria y habilidades motoras es la disminución del neurotransmisor acetilcolina (ACh), por aumento de los niveles de la enzima acetilcolinesterasa (AChE).³⁰ El proceso se complica conforme se reduce la síntesis de la ACh, el aumento de su destrucción, los procesos inflamatorios y la formación de placas – amiloides.^{28,29} Los tratamientos para este padecimiento son escasos y la mayoría se vinculan con la

inhibición de la AChE para disminuir la destrucción de ACh y garantizar mayores niveles en beneficio de la salud cerebral.³⁰ Se han investigado muchos compuestos con esta propiedad, pero aún no hay un fármaco de elección para este fin.³¹

Una de las estrategias terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) es contrarrestar el deterioro de la actividad colinérgica en el cerebro usando inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACHe),³² los cuales, aunque no curan ni previenen la enfermedad, estabilizan la cantidad de acetilcolina (ACh) en la sinapsis de la corteza cerebral al impedir su hidrólisis.³³ Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), fueron el primer medicamento aprobado para el tratamiento de la EA. Estudios post mortem de los cerebros de pacientes con EA revelaron niveles más bajos del neurotransmisor (ACh) y la acetiltransferasa. La escasez de acetilcolina en el cerebro muestra una fuerte correlación con la función cognitiva deteriorada en estos pacientes.³⁴ El desarrollo de fármacos para el tratamiento de los déficits cognitivos de la EA se ha centrado en agentes que contrarrestan la pérdida en las actividades colinérgicas. Es en este campo, donde las investigaciones han logrado los mayores avances terapéuticos en el tratamiento de la EA. La inhibición de la AChE permite una regulación de este sistema permitiendo que se lleve a cabo el impulso nervioso.

En la actualidad existen algunos inhibidores de la AChE aprobados por la Food and Drug Administration (FDA)^{35,36} que se han utilizado como medicamentos para el tratamiento de pacientes sintomáticos de esta enfermedad como son: Donepezilo, Rivastagmina, Galantamina y Tacrina entre

otros.^{12,17,18,22,30,37-39} Existen evidencias de la eficacia clínica de los IACHe en el tratamiento de la EA, ensayos clínicos doble-ciegos controlados con placebo, empleando donepezilo, galantamina y rivastigmina,³⁹⁻⁴² demostraron que esta medicación puede ayudar a preservar funciones de la vida diaria y reducir problemas del comportamiento produciendo beneficios sostenidos por un periodo superior a dos años o más,⁴¹⁻⁴⁴ sin embargo; éstos compuestos pueden causar efectos secundarios adversos,⁴⁴ encontrándose entre los más comunes la anorexia, diarrea, fatiga, náuseas, calambres musculares, así como alteraciones gastrointestinales, cardio-respiratorias, genito urinarias y trastornos del sueño.^{25,45} Dada la efectividad limitada y los posibles efectos adversos de la medicación actual, existe un interés creciente por utilizar remedios a base de plantas medicinales como terapia complementaria para la EA, aunque las plantas medicinales se han empleado desde hace miles de años con fines medicinales, actualmente la ciencia ha volcado su atención sobre estas, interesados en su posible eficacia para favorecer ciertos padecimientos, en la Tabla 1 se enlistan algunas plantas medicinales usadas como una alternativa para tratar dicha enfermedad,⁴⁶⁻⁴⁹ éstas no actúan como inhibidores de la acetilcolinesterasa su mecanismo de acción es estimulando los receptores nerviosos, dilatación de los vasos sanguíneos logrando con esto un mejor flujo sanguíneo en las células cerebrales; estas observaciones se presentan con la reserva de no tener una veracidad científica; lo que podría no tener ninguna propiedad sanadora y caer en la pseudociencia; sin embargo, desde el punto de vista de la herbolaria se recomiendan como un tratamiento alternativo. De igual manera, se tienen plantas medicinales con efecto inhibitorio sobre la acetilcolinesterasa como un

Tabla 1. Listado de plantas medicinales sin evidencia científica de la presencia de inhibidores de la acetilcolinesterasa usadas en la medicina alternativa (herbolaria) para el tratamiento de Alzheimer.

Planta	Metabolitos presentes	Origen	Usos ^{41,42}
Gingko biloba	Flavonas lactonas terpénicas y fitosteroles	Japón	Mejora el flujo sanguíneo y la actividad cerebral, favorece una buena memoria, y agilidad mental. Utilizada en la Medicina tradicional china
Uña de gato	alcaloides oxindoles, glicósidos, polifenoles, terpenos y esteroides	Perú	Cáncer, Alzheimer, dilata los vasos sanguíneos
Giseng	Ácido cítrico, fumárico, paraxanos, betacarotenos, ginsenósidos, vitaminas	Siberia, Cina y Corea	Diabetes, resfriados, cáncer, Alzheimer
Cúrcuma	Derivados fenólicos, péptidos, proteínas y residuos de metionina con propiedades antioxidantes	India, China, Oriente medio	Antiinflamatorio, Alzheimer
Zarzaparrilla		Amazonia	Acné, Alzheimer, artritis, asma, cálculos renales, cáncer, entre otros.

tratamiento para el Alzheimer, principalmente pertenecientes a las siguientes familias: *Apiaceae*, *Lamiaceae*, *Magnoliaceae* y *Tiliaceae*.⁵⁰

Inhibidores de la Acetilcolinesterasa

La biodiversidad es una fuente de moléculas esperando ser descubiertas para el desarrollo de nuevos productos para el bienestar humano. Estudios realizados en otras partes del mundo demuestran que la biodiversidad puede ser una fuente de moléculas para contrarrestar los síndromes degenerativos, principalmente en lo que respecta a su actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa (IACE).⁵¹ En la actualidad, la ciencia ofrece información contrastada sobre los efectos beneficiosos que las especias pueden suponer en determinadas patologías y las bondades médicas que se apuntan en el horizonte de la ciencia. El uso de las plantas medicinales (PM) se remonta a los inicios de la civilización humana; culturas antiguas como la China, la India y la Norefricana han proporcionado evidencia sobre el uso de este recurso con fines curativos. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), una planta medicinal es aquella que contiene sustancias que pueden ser empleadas para propósitos terapéuticos y/o pueden servir como principios activos o como precursores para la semi-síntesis de nuevos fármacos, y estima que más del 80 % de la población mundial las utiliza de manera rutinaria para satisfacer sus principales necesidades de salud.^{53,54} Así, culturas orientales, como la India o la China, llevan años incorporando experiencias en esta línea de estudio.^{46,47} Las hierbas chinas son particularmente prometedoras y han sido objeto de múltiples ensayos clínicos. Sin embargo, la mayoría de estos estudios utilizaron fundamentalmente fórmulas (es decir, combinaciones de varias plantas) en lugar de valorar la eficacia de las plantas de forma individual. Desde el punto de vista científico, es importante entender las propiedades farmacológicas de la hierba de forma aislada, así como sus compuestos químicos activos. En la farmacopea herbolaria africana⁴⁸ numerosas plantas se han utilizado para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo la inflamación y trastornos neurofarmacológicos. Así la medicina alternativa complementaria se está haciendo cada vez más popular en muchos países desarrollados; el 48 % de la población de Australia, 70 % en Canadá, 42 % en Estados Unidos, 38 % en Bélgica y 75 % en Francia han usado ésta⁶⁴ principalmente homeopatía y acupuntura. El mercado mundial para remedios a base de hierbas usadas en la medicina tradicional ahora se estima en US \$ 60,000 millones.¹¹ La venta de hierbas y suplementos nutricionales a base de plantas se ha incrementado en 101 %.⁵⁵ Los productos más populares incluyeron el ginseng (*Ginkgo biloba*), ajo (*Allium sativum*), *Echinacea* spp. y St. John's wort (*Hypericum perforatum*), la

Medicina Tradicional y la medicina alternativa complementaria están ganando más y más respeto de gobiernos nacionales y de proveedores de salud.

El uso de plantas medicinales para curar algunos malestares de la salud es una práctica muy común en muchos países. En México, los conocimientos sobre herbolaria se han transmitido en la población, principalmente de generación en generación, de acuerdo con cifras de la Secretaría de Salud, al menos el 90 % de la población usa plantas medicinales; de ese 90 %, la mitad usa exclusivamente las “yerbas” para atender sus problemas de salud; el otro 50 %, además de las hierbas medicinales, usa la medicina alópata.⁵⁶ México es un país de una gran riqueza biológica,^{57,58} posee una gran variedad de plantas útiles para el hombre: plantas que producen medicinas, combustibles, vestimenta, refugio, entre otras. México ocupa el cuarto lugar entre los países considerados con megadiversidad biológica y posee cerca del 10 % del total de las especies conocidas. En el ámbito mundial, con respecto al número de especies de plantas, ocupa el quinto lugar, y se estiman en alrededor de 7,000 las especies con algún tipo de uso. Se han identificado y registrado 4,000 especies con atributos medicinales (15 % de la flora total mundial); entre 3,500 a 4,000 son empleadas por la población mexicana; 3,600 se recolectan de forma silvestre; 1,500 son utilizadas regularmente sin procesar; 370 se cultivan en el huerto familiar o de manera comercial; y 35 especies se encuentran amenazadas por factores externos. La validación química, farmacológica y biomédica sólo se ha llevado a cabo en un 5 % de las especies; esto marca un campo de estudio importante.

Según la Organización Mundial de la Salud, el 80 % de las personas en regiones menos desarrolladas emplean la medicina tradicional usando plantas para el cuidado de la salud. Este conocimiento popular está basado en la eficacia; es decir, se acepta y adopta lo que sirve, sin embargo, un problema de la fitoterapia es la dificultad de llevar un control sobre la dosis y la calidad del producto, dando lugar a riesgos y daños a la salud. Muchos de los remedios tradicionales son fabricados a partir de poblaciones silvestres cuyo contenido químico varía debido a razones genéticas o ambientales. Además, no existe suficiente información sobre la abundancia y distribución de todas las plantas medicinales, mucho menos sobre el rango de variabilidad de las especies.⁵⁹

Estudios realizados en los últimos años han demostrado que algunas especies vegetales pueden presentar moléculas que tienen actividad inhibitoria de la AChE (IACHe), los cuales han servido de base para el desarrollo de medicamentos que pueden usarse para prevenir o retrasar el desarrollo de EA o bien disminuir la severidad de los síntomas,⁴⁸⁻⁵²

particularmente mediante la droga galantamina aislada de varias especies de la familia *Amaryllidaceae*.^{48,57,59,60} Lo anterior debido a que la Enfermedad de Alzheimer está asociada a la disminución de los niveles del neurotransmisor acetilcolina, como consecuencia del aumento de la acetilcolinesterasa; así los tratamientos se centran en fármacos que aumentan los niveles de la Acetilcolina por la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa. Estudios en distintas partes del mundo han descrito algunos metabolitos secundarios vegetales como posible fuente para inhibir la actividad de la enzima.⁶¹⁻⁶²

Barbosa y col.,^{3,61} llevaron a cabo una selección de plantas empleadas en diversos estudios a lo largo de la historia en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer, entre las cuales destacan las familias de plantas *Amaryllidaceae*, *Apiaceae*, *Asteraceae*, *Fabaceae* y *Fumariaceae*.

Trevisan (2003)⁴⁹ realizaron un estudio con plantas originarias de Brazil encontrando excelentes resultados en especies de *Amburana cearensis*, *Lippia sidoides*, *Paullinia cupana*, *Plathymiscium floribundum* y *Solanum asperum* como inhibidores de la acetilcolinesterasa. De igual manera, Feitosa y col. (2011)⁴⁹ evaluaron extractos de plantas medicinales pertenecientes a las familias *Convolvulaceae*, *Crassulaceae*, *Euphorbiaceae*, *Leguminosae*, *Malvaceae*, *Moraceae*, *Nyctaginaceae* y *Rutaceae* encontrando que: *Ipomoea asarifolia*, *Jatropha curcas*, *Jatropha gossypifolia*, *Kalanchoe brasiliensis* y *Senna alata* son las especies más activas como inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Akhondzadeh y col.,^{51,52} han observado que el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con extractos acuosos de la planta *Melissa officinalis* podría tener un efecto moderado positivo en la memoria.

Adams y col. (2007)⁵⁸ emplearon plantas de la familia *Zygophyllaceae* para ayudar a la memoria. Mientras que la planta de *Vervena officinalis*, empleada en la medicina tradicional como suplemento alimenticio para el tratamiento de disentería, amenorrea y depresión puede tener actividades citoprotectoras de las células del sistema nervioso central.⁵⁷ Siendo las anteriores solo algunas de las tantas investigaciones en este campo de estudio. Como se puede observar en varios trabajos se reportan resultados de estudios enfocados en el efecto de extractos de diversas plantas mostrando la presencia de compuestos que poseen actividad inhibitoria sobre acetilcolinesterasa como enzima que interfiere en el control de la EA.^{59,60} Sin embargo, la

mayoría de los trabajos se refiere a plantas de otros países (Brasil, Colombia, Perú) con escasa o casi nula información sobre plantas de origen mexicano; en la Tabla 2, se presenta un listado de plantas medicinales de origen mexicano que pertenecen a las mismas Familias de las plantas de otros países que han sido estudiadas como inhibidores de la acetilcolinesterasa; estas plantas fueron seleccionadas por ser usadas en la medicina alternativa (herbolaria) para el tratamiento de ciertos padecimientos, y por su disponibilidad y fácil adquisición en nuestro país; sin embargo, a pesar de la gran biodiversidad que presenta nuestro país, no se tienen reportes científicos sobre plantas de origen mexicano como inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACHE).

Método de Análisis

Se realizó una búsqueda exhaustiva sobre el uso plantas medicinales como inhibidores de la acetilcolinesterasa usados como un posible tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Los portales científicos principales que se consultaron incluyeron: Scopus, PubMed, Science Direct, Springer-Link, Wiley, Redalyc, Latin Index, Google Académico, utilizando las palabras clave “*Inhibidores*”, “*Enfermedad Alzheimer*”, “*Acetilcolinesterasa*” y “*Plantas medicinales*”, sin limitar los elementos de búsqueda, el número total de publicaciones consultadas fue de aproximadamente 80.

Conclusiones

Actualmente México ocupa el cuarto lugar entre los países considerados con una mega-diversidad biológica ya que posee cerca del 10 por ciento del total de las especies conocidas en el ámbito mundial, con respecto al número de especies de plantas, ocupa el quinto lugar, y se estiman en alrededor de 7,000 las especies con algún tipo de uso. Sin embargo, solo se han identificado y registrado 4,000 especies con atributos medicinales (15 % de la flora total mundial); entre 3,500 a 4,000 son empleadas por la población mexicana; 3,600 se recolectan de forma silvestre; 1,500 son utilizadas regularmente sin procesar; 370 se cultivan en el huerto familiar o de manera comercial; y 35 especies se encuentran amenazadas por factores externos.⁷ A pesar, de ésta gran biodiversidad que tiene nuestro país, los conocimientos generados sobre la herbolaria y su aplicación en la medicinal alternativa, es preocupante que la mayoría de las plantas estudiadas con efecto inhibitorio sobre la enzima acetilcolinesterasa para ser usadas como un posible tratamiento en la Enfermedad de Alzheimer no incluyen especies de plantas medicinales mexicanas.

Tabla 2. Listado de plantas mexicanas con evidencia científica de potencial presencia de inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Nombre común	Nombre científico	Familia	Distribución en el país	Uso en medicina herbolaria de México ^{7,45, 61}	Observaciones y Referencias
Anís verde	<i>Pimpinella anisum</i>	<i>Apiaceae</i>	Centro de México	Aromático, antiespasmódico, digestivo y diurético.	Babosa y col. (2006) evaluaron plantas de la familia <i>Apiaceae</i> empleadas en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer.
Salvia	<i>Salvia officinalis</i>	<i>Lamiaceae</i>	Centro de México	Contra depresión, vértigo, Alzheimer.	Barbosa y col, (2006) reportan el uso la familia de plantas <i>Lamiaceae</i> con la planta <i>Salvia miltiorrhiza</i> como tratamiento de la enfermedad del Alzheimer.
Melisa	<i>Melissa officinalis</i>	<i>Lamiaceae</i>	Centro de México	Antiséptico, para mejorar memoria, contra estrés.	Akhondzadeh y col., (2006) reportan que extractos acuosos de <i>Melissa officinalis</i> muestran un efecto moderado positivo en la memoria de pacientes de EA.
Gobernadora	<i>Larrea tridentada</i>	<i>Zygophyllaceae</i>	Sonora-Chihuahua	Analgésico, contra hinchazones, dolor de cabeza, resfriados, antimicótico.	Adams y col., (2007) emplean plantas de la familia <i>Zygophyllaceae</i> para ayudar a la memoria, así mismo para el eczema, enfisema y el asma.
Valeriana	<i>Valeriana edulis</i>	<i>Valerianaceae</i>	Sonora	Diurético, calmante, para mejorar memoria.	Adams y col., (2007) <i>Valeriana celtica</i> ayuda a personas que padecen fuertes dolores de cabeza, deterioro del cerebro y la memoria
Magnolia	<i>Magnolia officinalis</i>	<i>Magnoliaceae</i>	Guerrero	Contra tos, problemas cardiacos y Alzheimer.	Barbosa y col, (2006) reportan efectos de la familia de plantas <i>Magnoliaceae</i> para el caso de <i>Magnolia kobus</i> aplicada en pacientes con EA.
Tila	<i>Tilia mexicana</i>	<i>Tiliaceae</i>	Veracruz	Antiespasmódico, somnífero y relajante.	Barbosa y col, (2006) destacan el uso de la familia de plantas <i>Tiliaceae</i> en particular la planta <i>Corchorus aestuans</i> como tratamiento de EA.
Menta	<i>Mentha piperita</i> var <i>officinalis</i>	<i>Lamiaceae</i>	Veracruz	Antiespasmódico, antiséptico y analgésico.	Barbosa y col, (2006) reportan que la familia de plantas <i>Lamiaceae</i> como el caso de la planta <i>Mentha arvensis</i> muestra efectos sobre EA.
Verbena	<i>Verbena officinalis</i>	<i>Verbenaceae</i>	Veracruz	Antiespasmódico, antiséptico, analgésico y relajante.	Lai y col., (2006) mencionan que <i>Verbena officinalis</i> tiene actividades citoprotectoras de las células del sistema nervioso central.

Referencias

- Konrath S, Fuhrel F, Lou A, Brown S. Motives for Volunteering Are Associated With Mortality Risk in Older Adults. *Health Psychol.* 2012;31(1):87–96.
- Jamerson K, Webber M, Bakris G, Dahlöf B, Pitt B, Dhi V. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Eng J Med.* 2008;359(23):2417–2428.
- Barbosa F, Medeiros P, Diniz M, Batista L, Athayde F, Silva M. Natural products inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase. *Rev Bras Farmacogn.* 2006;16(2):258–285.
- Ortiz D, Valdez A, López L, Gaitán I, Paz M, Cruz S. Actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa por extractos de 18 especies vegetales nativas de Guatemala usadas en el tratamiento de afecciones nerviosas. *Revista Científica-IIQB.* 2013;23(1):17–25.
- Obulesu M, Lakshmi M. Apoptosis in Alzheimer's Disease: An Understanding of the Physiology, Pathology and Therapeutic Avenues. *Neurochem Res.* 2014;39(12):2301–2312.
- Oran K, Sunho L, Soonhyun B, Jooyeon J, Doo, Eun HL. Effects of the Combination Herbal Extract on Working Memory and White Matter Integrity in Healthy Individuals with Subjective Memory Complaints: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Korean J. Biol Psychiatry.* 2015;22(2):63–77.
- Muñetón P. Plantas medicinales: un complemento para la salud de los mexicanos. Entrevista con el Dr. Erick Estrada Lugo. *Revista Digital Universitaria.* 2009;10(9):1067–1076.
- Johnson G, Moore S. The Peripheral Anionic Site of Acetylcholinesterase: Structure, Functions and Potential Role in Rational Drug Design. *Curr. Pharm. Des.* 2006;12(2):217–225.
- Sánchez G, Salceda R. Enzimas polifuncionales: el caso de la acetilcolinesterasa. *Revista de Educación Bioquímica.* 2008;27(2):44–51.
- Mosquera O, Niño J, Correa Y. Detección in vitro de inhibidores de la acetilcolinesterasa en extractos de cuarenta plantas de la flora colombiana mediante el método cromatográfico de Ellman. *Scientia et Technica.* 2004;10(26):155–160.
- Llorens M, Jurado J, Hernández F, Ávila J. GSK-3 β , apivotalkinase in Alzheimer disease. *Front. Mol. Neurosci.* 2014;7(46):1–11.
- Shaikh. Current Acetylcholinesterase-Inhibitors: A Neuroinformatics Perspective. *CNS & Neurological Disorders – Curr. Drug Targets.* 2014;13(3):391–401.
- Horiuchi Y, Kimura R, Kato N, Fuji T, Seki M, Endo T. Evolutional study on acetylcholine expression. *Life Sci.* 2003;72(15):1745–1756.
- Shuvaey W, Laffont I, Serott JM, Fujii J, Taniquchi N, Siest G. Increased protein glycation in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2001;22(3):397–402.
- Lu SH, Wu JW, Liu HL, Zhao JH, Liu KT, Chuang CK. The discovery of potential acetylcholinesterase inhibitors: A combination of pharmacophore modeling, virtual screening, and molecular docking studies. *J. Biomed. Sci.* 2011;18:8.
- Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Alzheimer Disease. *Dis Mon.* 2010;56(9):484–546.
- Brambati S, Degroot C, Kullmann B, Strafella A, Lafontaine AL, Chouinard S. Regional Brain Stem Atrophy in Idiopathic Parkinson's Disease Detected by Anatomical MRI. *Plos. One.* 2009;4(12):1–4.
- Neumann M, Sampathu D, Kwong L, Truax A, Micsenyi M, Chou T. Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Sci.* 2006;314:130–133.
- López OL. Clasificación del deterioro cognitivo leve en un estudio poblacional. *Rev. Neurología.* 2003;37(2):140–144.
- Toledo JB, Arnold M, Kastenmüller G, Chang R, Baillie RA, Han X. Metabolic network failures in Alzheimer's disease—A biochemical road map. *Alzheimer's and Dementia.* 2017;13(9):965–984.
- Bateman RJ. The DIAN-TU Next Generation Alzheimer's prevention trial: Adaptive design and disease progression model. *Alzheimer's and Dementia.* 2017;13(1):8–19.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia.* 2011;7(3):280–292.
- Pierce AL, Bullain SS, Kawas CH. Late-Onset Alzheimer Disease. *Neurologic Clinics* 2017;35(2):283–293.
- Merchan DR, Vargas LY, Kouznetov VV. Nuevos agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa con fragmentos estructurales de lignanos. *Revista Salud UIS.* 2008;40(2):166–168.
- Houghton PJ, Ren Y, Howes MJ. Acetylcholinesterase inhibitors from plants and fungi. *Nat Prod Rep.* 2006;23(2):181–199.
- Rubinstein DC. The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration. *Nature.* 2006;443:780–786.
- Pinar A, Mahir C, Hakan Y, Remise G, Esma A,

- Sena O. The efficacy of donepezil administration on acetylcholinesterase activity and altered redox homeostasis in Alzheimer's disease. *Biomed. Pharmacother.* 2017;90:786–795.
28. Chopra K, Misra S, Kuhad A. Current perspectives on pharmacotherapy on Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(3):335-350.
29. Salles MT, Viana FV, Van de Meent M, Rhee IK, Verpoorte R. Screening for acetylcholinesterase inhibitors from plants to treat Alzheimer disease. *Quím. Nova* 2003;26:1-17.
30. Mukherjee PK, Kumar V, Mal M, Houghton PJ. Acetylcholinesterase inhibitors from plants. *Phytomedicine.* 2007;14(4):289-300.
31. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review progress. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:137-147.
32. Marco L, Carreiras C. Galanthamine. A natural product for the treatment of Alzheimer's disease. *Recent Patents in CNS. Drug Discovery.* 2006;1:105
33. Baquero TM. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Medicine.* 2007;9(77):4936-4943.
34. Martin ML, Jurado J, Hernández F, Ávila J. GSK-3 β a pivotal kinase in Alzheimer disease. *Front. Mol. Neurosci.* 2014;7(46):1-11.
35. Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, Masterman DL, Cummings JL. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2005;2:131-136.
36. Birks JS. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006: CD005593. John Wiley & Sons, Ltd.
37. Birks J, Flocke L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews- Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group* January 2003: CD000442
38. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. [update of Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD001747]. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001747.
39. Keith A W. Alzheimer's Disease: The pros and cons of Pharmaceutical, nutritional, botanical and stimulatory therapies with a discussion of treatment strategies from the perspective of patients and practitioners. *Altern. Med. Rev.* 2010;15(3):223-244.
40. Chattipakorn S, Pongpanparadorn A, Pratchayasakul W, Pongchaidacha A, Ingkaninan K, Chattipakorn N. Tabernaemontana divaricate extract inhibits neuronal acetylcholinesterase activity in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2006;110(1):61-68.
41. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, Vauth C, Willich S. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2010;10:14.
42. Ming Z, Zhen D, Zhong Y, Shi X, Ya L. Effects of Ginkgo biloba extract in improving episodic memory of patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Journal of Chinese Integrative Medicine.* 2012;10(6):628-634.
43. Ortiz D, Valdez A, López L, Gaitán I, Paz M, Cruz S, Álvarez L y Cáceres A. Actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa por extractos de 18 especies vegetales nativas de Guatemala usadas en el tratamiento de afecciones nerviosas *Revista Científica.* 2013;23(1).
44. Feitosa C, Freitas R, Luz N, Bezerra M and Trevisan M. Acetylcholinesterase inhibition by some promising Brazilian medicinal plants. *Braz. J. Biol.* 2011;71(3):783-789
45. Herrero MT, Terradillos MJ, Ramírez MV, Capdevila LM, López A, Riera K. Especies, hierbas medicinales y plantas. Usos en medicina: Revisión de la bibliografía científica (Medline). *Medicina Balear.* 2013;28 (2):35-42.
46. Akhondzadeh, S, Abassi, S. Herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease. *Am J of Alzheimer's Dis. Other Dementias.* 2006;21:113-118
47. Howes MJ, Perry E. The role of phytochemicals on the treatment and prevention of dementia. *Drugs Agind.* 2011;28:439-468.
48. Jimenez V. Inhibidores de Acetilcolinesterasa en el tratamiento de la Enfermedad Alzheimer. *Rev. Méd. de Costa Rica Centroamérica.* 2009;66(588):203-206
49. Kim J, Lee HJ, Lee KW. Naturally occurring phytochemicals for the prevention of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2010;112:1415-1430.
50. Perry E, Howes MJR. Medicinal plants and dementia therapy: Herbal hopes for brain ageing. *CNS Neurosci. Ther.* 2010;17:1-16.
51. Wilkinson D. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Psychiatry.* 2007;7:9-14.
52. Marco L, Carreiras CC. Galanthamine a natural product for the treatment of Alzheimer's disease, *Recent. Pat CNS Drug Discov.* 2006;1(1):105-111.
53. Adams M, Gmünder F, Hamburger M. Plants traditionally used in age related brain disorders- A survey of ethnobotanical literature. *J. of Ethnopharmacol.* 2007;111:363-381.
54. Yang YH, Wu SL, Chou MC, Lai CL, Chen SH, Liu CK. Plasma concentration of donepezil to the therapeutic response of Alzheimer's disease in Taiwanese. *J. Alzheimer's Dis.* 2011;23(3):391-397.
55. Jayasri MA, Radha A, Mathew TL. Alfa-amylase and α -glucosidase inhibitory activity of *Costus pictus. donin*

- the management of diabetes. J. Herbal Med. Toxicol. 2009;3(1):91-94.
56. Hornberger M, Wong S, Tan R, Irush M, Kril J, Hodges JR. In vivo and post-mortem memory circuit integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Brain. 2012;135(10):3015-3025.
 57. Kwon O, Lee S, Ban S, Im J, Lee D, Lee E, Kim J, Lim S, Kang I, Kim K, Yoon S. Effects of the Combination Herbal Extract on Working Memory and White Matter Integrity in Healthy Individuals with Subjective Memory Complaints: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Korean J Biol Psychiatry. 2015;22(2):63-77
 58. Howes M, and Perry E. The role of phytochemicals in the treatment and prevention of dementia. Drugs Aging. 2011;28, 439-468.
 59. Kim J, Lee H, and Lee K. Naturally occurring phytochemicals for the prevention of Alzheimer's disease. J. Neurochem. 2010;112:1415-1430.
 60. Jiménez M, García I, Rojas S. Potencial biológico de especies medicinales del género *Cnidocolus* (Euphorbiaceae) Rev. Mex. Cienc. Farm. 2014;45(4):1-6
 61. Loraine S, Mendoza J. Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México. Rev. Mex. Cienc. Farm. 2010;41(4):18-27
 62. Lai S, Yu M, Yuen W, Chang R. Novel neuroprotective effects of the aqueous extracts from *Verbena officinalis* Linn. Neuropharmacology. 2006;50(6):641-650