



Revisión

Agonistas parciales, moduladores bioquímicos con múltiples aplicaciones

Iñigo Pallardo Fernández^{a,b,c,d}

^a Farmacéutico titular de oficina de farmacia y de laboratorio de elaboración de fórmulas magistrales en Avda. Palomneras N° 121, 28018 Madrid, España

^b Miembro de la Red de Farmacias Centinela de la Comunidad de Madrid, España

^c Colaborador certificado de la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid, España

^d Divulgador científico en materia de salud a través de radio, revistas y redes sociales, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de octubre de 2015

Aceptado el 1 de diciembre de 2015

Palabras clave:

Agonistas parciales
Buprenorfina
Vareniclina
Aripiprazol
Memantina

R E S U M E N

En general, los diferentes tratados de *farmacología* se organizan en torno a una *clasificación* anatómica-terapéutica-química. Los tratados de «química farmacéutica» suelen organizarse, además, poniendo énfasis en la naturaleza química de los fármacos, así como en los procesos bioquímicos involucrados en su acción. En otras ocasiones, cuando se contempla la fitoterapia desde un punto de vista botánico, como hace la «botánica medicinal», la exposición se realiza mediante un viaje a través de los diferentes taxones que contienen especies con relevancia terapéutica.

En cambio, en este artículo de revisión se va a hablar de un grupo de fármacos que, desde los enfoques expositivos anteriores, no tienen mucho que ver pero que, sin embargo, poseen mecanismos farmacodinámicos muy similares, a pesar de que actúen sobre diferentes receptores. Se trata de los agonistas (y antagonistas) parciales. Lógicamente no se revisarán todos en este artículo, sino aquellos que al autor le han parecido más curiosos e interesantes para ilustrar su relación mutua en cuanto al funcionamiento farmacodinámico: *vareniclina*, *buprenorfina*, *diazepinonas*, *aripiprazol*, *memantina*. Este es el objetivo de este artículo: la revisión de un grupo de fármacos desde un punto de vista novedoso, como es su mecanismo de acción farmacodinámico común.

Entre las conclusiones, está la indicación de este tipo de fármacos cuando se va a intervenir en sistemas bioquímicos y fisiológicos tan complicados que las funciones a tratar no deben ni inhibirse ni potenciarse desmedidamente, sino simplemente modularse. Este es el caso de muchas dolencias que afectan al sistema nervioso.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

Partial agonists: Biochemical modulators with multiple applications

A B S T R A C T

In general the different treatises of *pharmacology* are organised around an anatomical-therapeutic-chemical classification. Treatises about «medicinal chemistry» are organised, not only around this, but also emphasise the chemical nature of the drugs, as well as the biochemical processes involved in their action. Furthermore, when herbal medicine is contemplated from a botanical point of view, as does the «medical botany», exposure is performed by a journey through the different taxa containing species with therapeutic relevance.

Nevertheless, in this review article a group of drugs is discussed that, from the previous points of view, do not have anything to do with each other. However, they have very similar pharmacodynamic mechanisms, despite acting on different receptors. These are partial agonists (and antagonists). Obviously not all of these will be reviewed in this article, but those more interesting to illustrate their relationship in terms of pharmacodynamic performance: *varenicline*, *buprenorphine*, *diazepinones*, *aripiprazole*, *memantine*. This is the purpose of this article: A review of a group of drugs from a novel point of view, such as their common pharmacodynamic mechanism of action.

Keywords:

Partial agonists
Buprenorphine
Varenicline
Aripiprazole
Memantine

Correo electrónico: inigo-pallardo@cofm.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psiq.2015.12.001>

1134-5934/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

Among the conclusions, is the indication of these drugs to intervene in such complicated biochemical and physiological systems that functions to be treated should neither be inhibited nor enhanced, but simply modulated. This is the case of many diseases that affect the nervous system.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved.

Introducción

En general, los diferentes tratados de *farmacología*^{1,2} revisan los fármacos a través de una clasificación anatómico-terapéutica, muchas veces basada en la *clasificación ATC* –anatómica, terapéutica y química– de la Organización Mundial de la Salud. Igual ocurre con los tratados de «química farmacéutica», aunque, en este caso, poniendo énfasis en la naturaleza química de los fármacos, así como en los procesos bioquímicos involucrados en su acción. En otras ocasiones, cuando se contempla la farmacología fitoterapéutica desde un punto de vista botánico, como hace la «botánica medicinal», la exposición se realiza mediante un viaje a través de los diferentes taxones que contienen especies con relevancia terapéutica.

En cambio, en este artículo de revisión se va a hablar de un grupo de fármacos que, desde los enfoques expositivos de las clasificaciones anteriores, no tienen mucho que ver pero que, sin embargo, poseen mecanismos farmacodinámicos muy similares, a pesar de que actúen sobre diferentes receptores. Se trata de los agonistas (y antagonistas) parciales (AP). Lógicamente no se revisarán todos en este artículo, sino aquellos que al autor le han parecido más interesantes para ilustrar su relación en cuanto al funcionamiento farmacodinámico: vareniclina, buprenorfina, diazepam, aripiprazol, memantina. Este es el objetivo de este artículo: la revisión de un grupo de fármacos desde un punto de vista novedoso, como es su mecanismo de acción farmacodinámico.

La elegancia de actuación de los AP es algo que llama poderosamente la atención: en primer lugar, producen su efecto terapéutico estimulando un determinado receptor, pero con un techo máximo de actividad inferior al de los *agonistas puros* (AT). Así, el paso de ese umbral, por ejemplo por sobredosis o abusando del AP, no es posible, ya que estos fármacos, a diferencia de los AT, poseen un techo de actividad bien definido y más modesto que el de estos, hecho que limita el valor psicológico del AP como objeto de abuso y reduce las consecuencias de una sobredosis. Además, en segundo lugar, el tratamiento con el AP limita las posibilidades de un exceso de estimulación empleando concomitantemente AT de ese receptor, ya que en caso de abuso de estos, actúa como antagonista, restándole efectividad y valor psicológico de abuso al AT.

Si consideramos, por ejemplo, que el AT es la *heroína* y el AP la *buprenorfina*, ya se puede entender que uno de los campos de interés de este tipo de fármacos es el tratamiento de adicciones: imagínese una droga terapéutica destinada a sustituir una droga de abuso, que produce un efecto asimilable a esta, reduciendo, por lo tanto, el riesgo de *craving* (deseo irresistible de consumir compulsivamente una determinada sustancia), y que, además, hace que la droga de abuso original pierda valor psicológico, ya que al ser consumida estando en tratamiento con el AP, sus efectos quedan muy mermados debido al comportamiento del AP como antagonista, en esta situación. Así, tenemos fármacos como la *buprenorfina*, empleada entre otras cosas en el tratamiento de la adicción a opiáceos, y la *vareniclina*, empleada en el deshabituamiento tabáquico.

Llegados a este punto, uno puede plantearse: *¿cuál es la ventaja de sustituir una droga de abuso (AT) por otra tipo AP?* La respuesta proviene de 4 características principales:

- En primer lugar, los AP interesantes son aquellos que son poseedores de una farmacocinética que posibilita una vida de la droga

en el organismo mayor que la de los AT, lo que permite una reducción de su dosis con un *síndrome de retirada o abstinencia* menor. Esto es especialmente útil en la fase de desintoxicación del tratamiento.

- En segundo lugar, los AP empleados en el tratamiento de adicciones son *fármacos autorizados* y, consecuentemente, de bajo coste, no siendo susceptibles de tráfico, delincuencia y adulteración, en la medida en que lo son las drogas de abuso (AT).
- En tercer lugar, el hecho de que se trate de fármacos autorizados y debidamente regulados hace que su *calidad* esté controlada y no posean efectos nocivos para la salud, como ocurre con las drogas de abuso a las que sustituyen, cuyos defectos de calidad son muchas veces responsables de la morbilidad y/o muerte del toxicómano.
- Además, su carácter de AP hace que la *sobredosis* sea menos grave y limita el desarrollo de *tolerancia* (necesidad de incrementar dosis para obtener el mismo efecto), ya que, a partir de un punto, a mayor administración no hay mayor efecto, debido a su techo terapéutico.

Sin embargo, el tratamiento de adicciones no es el único campo de interés de los AP, sino, en general, la estabilización y la modulación de cualquier sistema bioquímico complejo y de relevancia fisiológica, por ejemplo:

- Los derivados de *diazepam*, AP del receptor de serotonina 5-HT_{3A}, utilizados con ventaja sobre los antagonistas puros del receptor en el tratamiento del *síndrome del colon irritable* y de la *emesis* derivada del tratamiento antineoplásico.
- *Aripiprazol* (Abilify®), AP del receptor de dopamina D₂, entre otros, utilizado en el tratamiento de determinados trastornos psicóticos.

Hasta aquí hemos visto cómo los AP producen un efecto modesto sobre sus receptores, que aumenta con la concentración hasta llegar a un determinado umbral, a partir del cual ya no se produce un efecto adicional considerable, ni incrementando la dosis de AP ni estimulando concomitantemente con AT (siempre que el AP esté presente en suficiente concentración plasmática). Podemos preguntarnos ahora si es posible una acción inversa, es decir: una droga que impida el efecto de un AT que se encuentra en concentración reducida y que, a partir de un cierto umbral de concentración de este, permita su efecto estimulador sobre el receptor; esto sería un tipo de *antagonista parcial* (AnP). Tal droga existe, y es utilizada en el tratamiento de la *enfermedad de Alzheimer*; se trata de la *memantina*. Conceptualmente no sería un AnP *stricto sensu*; sin embargo, presenta una analogía tan grande con el tipo de farmacodinamia que se está tratando en este artículo, que he considerado interesante hablar de ello en el epígrafe correspondiente.

En el epígrafe de resultados se hablará brevemente de los AP aludidos en esta introducción.

Material y métodos

Se ha revisado diversa documentación constituida principalmente por las publicaciones internacionales más recientes y relevantes sobre los fármacos de los que se está hablando.

La tipología de la documentación revisada está constituida principalmente por «artículos» y «revistas científicas», tanto en español como en inglés. Toda la documentación revisada para este artículo es posterior a 2001, con especial atención a aquella posterior a 2010. Las bases de datos consultadas para localizar artículos han sido, principalmente y entre otras: el catálogo Cisne, UCM-AECID, SciELO, PubMed, el catálogo de revistas extranjeras Bucea, y Google Scholar.

A continuación se presentan los resultados de la revisión realizada, orientados a la consecución del objetivo planteado para este artículo.

Resultados y discusión

Según lo expuesto en la introducción, surgen preguntas como: ¿cuáles son las características farmacodinámicas y farmacocinéticas que debe tener un AP para que pueda ser empleado con éxito en el tratamiento de adicciones?

1. Que su *potencia sea elevada*. La potencia de un AP alude a la afinidad sobre su receptor. De este modo podrá desplazar fácilmente de su unión con el receptor a la droga de abuso original. Por ejemplo, la *buprenorfina* (AP) es 25 veces más potente que la morfina (AT)³.
2. Que su *eficacia intrínseca* (la eficacia intrínseca alude a la magnitud del efecto máximo que el agonista puede producir sobre el receptor) sobre el receptor, ϵ , sea *moderada*:
 - ni muy alta, para evitar el abuso, el desarrollo de tolerancia y los efectos derivados de una posible sobredosis,
 - ni muy baja, para que sea capaz de contrarrestar la tendencia al *craving* de la droga de abuso a la que sustituye.
3. Que su *eliminación sea lenta*, por ejemplo, debido a una alta unión a proteínas, a una alta liposolubilidad, a una baja actividad enzimática de su metabolización y/o eliminación, etc. Este hecho, una semivida prolongada en el organismo, es lo que va a posibilitar la reducción de dosis en el tratamiento de desintoxicación, con un *síndrome de abstinencia* menor que en otro caso.
4. Que se pueda obtener fácilmente, de un modo *económico*. Esto evitará los problemas de tráfico, delincuencia, elevados costes de los tratamientos, adulteración, etc.
5. Que tenga un *reducido espectro de interacciones farmacológicas*, ya que muchos de los pacientes que la utilizarán estarán polimedcados debido al daño colateral producido por la adicción que se está tratando. En este sentido, la *buprenorfina* lo tiene muy reducido, más incluso que la *metadona*⁴, principal fármaco sustitutivo empleado en España en la sustitución de la adicción a opiáceos ilegales, denominada «de mantenimiento», para posterior desintoxicación. De hecho, el nivel de interacciones de la *metadona* es sustancial; esto debe ser tenido muy en cuenta, ya que un nivel elevado de interacciones en una terapia sustitutiva constituye un riesgo de abandono del tratamiento y vuelta a la droga ilegal⁵.

A continuación se van a revisar algunos de los fármacos AP que al autor le han parecido más interesantes para cumplir los objetivos de este artículo de revisión.

Vareniclina (Champix®)

Fármaco descubierto y desarrollado por Pfizer para el deshabituamiento tabáquico, diseñado a partir de un compuesto líder (sobre compuestos líder), que es un alcaloide denominado *citisina*⁶, producido por especies de la familia *Fabaceae*, como es *Calia secundiflora* (fig. 1). En 2006 fueron autorizadas especialidades que



Figura 1. *Calia secundiflora*.

contienen *vareniclina* por las agencias del medicamento de Europa y Estados Unidos.

Como ocurre con la mayoría de las drogas de abuso, la estimulación que produce la *nicotina* sobre sus receptores trae consigo, en último término, la liberación de *dopamina* en el *núcleo accumbens* y la *corteza prefrontal*, lo que explica la «recompensa» de su consumo y lleva al deseo irresistible de consumir compulsivamente una determinada sustancia, conocido como *craving*^{7,8}. *Vareniclina* es un AP de los receptores de *acetilcolina* (ACh) $\alpha 4\beta 2$, cuya estimulación también lleva a la liberación de *dopamina* en las regiones anatómicas indicadas, lo que reduce el *craving* por el consumo de tabaco. Por otro lado, su condición de AP hace que los AT como la *nicotina* sean antagonizados cuando se consumen durante el tratamiento con *vareniclina*, disminuyendo el valor de la recompensa asociada al consumo de este^{7,9}.

Vareniclina es un agonista muy específico en el que, para entender su acción, es necesario considerar el plegamiento de la molécula al entrar en contacto con el receptor, de modo que produce un fármacóforo muy similar a la nicotina (fig. 2).

Se ha identificado un espectro considerable de reacciones adversas de *vareniclina*, que puede consultarse en la publicación de Caffaratti et al.⁸. Sin embargo, su efectividad en tratamientos de hasta 3 meses, medida a través de la tasa de abstinencia, ha quedado demostrada en diversos ensayos clínicos¹⁰, habiendo superado incluso a *bupropion*. No obstante, recientemente se ha publicado algún estudio que pone en duda esta mejora en la efectividad que supone *vareniclina* frente a otros tratamientos si se consideran plazos de más de 3 meses¹¹. Sin embargo, el hecho de que haya sido únicamente un estudio aislado, así como de que se trate de un estudio transversal, de menor potencia estadística que un ensayo clínico, hace que sea necesaria investigación

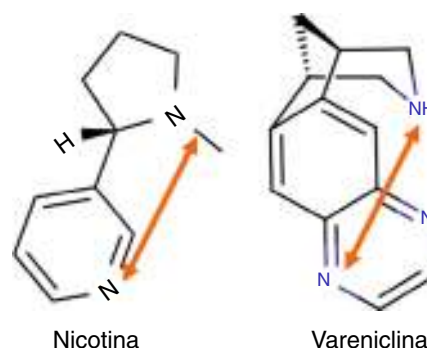


Figura 2. Similitud entre vareniclina-nicotina. Elaboración propia.

Tabla 1
Análisis comparativo de buprenorfina con otros opioides agonistas puros

Aspecto	Buprenorfina sublingual	Metadona oral	Heroína iv	Morfina iv
Duración media (h)	6 a 8	4 a 6	3 a 6	3 a 6
Semivida (h)	3 a 5	15 a 24	0,1	2 a 3
Unión a proteínas plasmáticas (%)	96	80	35	35
Afinidad comparativa	25	≈± 1	> 2	1
Eficacia (efecto máximo)	Moderada	Sin techo	Sin techo	Sin techo

Dada la dispersión de los valores encontrados en Flórez Beledo², Álvarez y Farré³ y Roncero et al.⁴, se ha utilizado una mediana de estos. Así, por ejemplo, en el caso de la metadona, la gran variabilidad interindividual de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos⁵ ha traído consigo que existan diferentes valores publicados. Esta variabilidad interindividual, por otro lado, hace que el seguimiento y la individualización de la dosis de metadona sean claves en los tratamientos con ella.

adicional para apoyar esta supuesta carencia de ventaja comparativa de *vareniclina* en el largo plazo.

Buprenorfina

Opioide semisintético derivado de la *oripavina*, que es un metabolito de la *tebaína* presente en *Papaver somniferum*. La *buprenorfina* se utiliza tanto como analgésico general como en los tratamientos de sustitución de la adicción a opioides ilegales para una posterior desintoxicación. En este caso, generalmente se emplea a dosis altas, de 8–12 mg/día.

Buprenorfina satisface los requisitos indicados anteriormente como deseables en los AP, como se puede ver en la *tabla 1*.

Estas características posibilitan, como se ha indicado en la introducción: un desarrollo más lento de *tolerancia* a la droga³ en relación con los opioides de abuso, con las ventajas que esto supone en cuanto a su manejo clínico; un *síndrome de retirada* menor que con los opioides de abuso, lo que permite reducciones progresivas de dosis en la fase de desintoxicación, así como menores riesgos y consecuencias de sobredosis y abuso de la sustancia.

Para entender la acción AP de este fármaco desde el punto de vista químico-farmacéutico baste indicar que en su estructura existe un *ciclopropilmetilo* (en azul en la *fig. 3*) que presenta un grado de libertad que le permite el giro en torno a su eje de unión con el N. Este giro posibilita tanto un efecto antagonista como agonista moderado en función de su interacción química con una u otra región de las indicadas en la figura citada. Si se quisiera impedir esta rotación para obtener, por ejemplo, un antagonista puro, se limitaría ese grado de libertad mediante la inclusión de un grupo como OH en la región indicada en naranja, que impediría estéricamente el giro indicado, anclándolo en posición antagonista.

Actualmente, en España, por ejemplo en los programas de sustitutivos opiáceos de la Agencia Antidroga de la Comunidad de

Madrid, en los que participo como farmacéutico, el sustitutivo opiáceo de elección que se está utilizando es la *metadona*.

Diazepinonas

El tratamiento de la *emesis* producida por los quimioterápicos, así como del *síndrome del intestino irritable*, incluye la inhibición de los receptores de *serotonina* 5-HT₃. Este grupo de receptores es el único de *serotonina* que no está acoplado a proteínas G, consistiendo, por el contrario, en un canal iónico. Los receptores 5-HT₃ que nos interesan en este caso son autorreceptores cuya estimulación incrementa la secreción de *serotonina* en una espiral de feedback positivo. Se encuentran repartidos anatómicamente en las siguientes ubicaciones: (i) área postrema del encéfalo; (ii) vías aferentes vagales del sistema nervioso entérico, y (iii) células enterocromafines intestinales. La mayoría de la *serotonina* secretada por el organismo con estos fines proviene de las células enterocromafines, existiendo mecanismos reguladores basados en la existencia de transportadores para la recaptación de la *serotonina*. El desequilibrio de estos mecanismos trae consigo la sintomatología asociada a las afecciones indicadas anteriormente. Así, la estimulación de los receptores 5-HT₃ situados en (i) y (ii) es capaz de inducir el reflejo del vómito a nivel central y periférico, respectivamente. Por lo tanto, su antagonización mediante antagonistas puros como *ondansetrón* reduce el reflejo emético en estos casos. Como quiera que la estimulación de estos receptores también potencia los movimientos peristálticos, acelerando el flujo intestinal, los antagonistas puros de estos, como *alosetrón*, también son utilizados en el tratamiento del síndrome del intestino irritable diarreico.

En ambos usos se puede producir como efecto secundario un estreñimiento muy severo¹². Es por ello que actualmente se está llegando a la conclusión de que si bien es importante reducir la espiral de feedback positivo de *serotonina*, que desencadena los síntomas y afecciones indicados, *emesis* y síndrome del intestino irritable diarreico, también es importante asegurar que exista un mínimo residual de actividad de *serotonina* que permita un desarrollo de las funciones fisiológicas básicas asociadas a este receptor, esto es: la solución terapéutica indicada en el tratamiento de estas dolencias sería modular o estabilizar la estimulación serotoninérgica de los receptores 5-HT₃ en un nivel bajo. Según se ha visto en la introducción, un modo de conseguirlo es mediante el empleo de AP poseedores de un techo de eficacia suficientemente limitado (actividad máxima limitada), así:

- En caso de un exceso patológico de secreción de *serotonina*, esta será antagonizada por el AP, manteniéndose el umbral límite de estimulación marcado por el AP que, como se ha visto, debe ser reducido. Así se rompería la espiral de feedback positivo.
- En caso de disminución de los niveles de *serotonina* por el motivo que fuere, el AP estimulará el receptor asegurando ese nivel mínimo de base. Además, se reducen los riesgos del tratamiento con una cantidad excesiva de AP, puesto que el AP estimula los receptores 5-HT₃ hasta un determinado umbral.

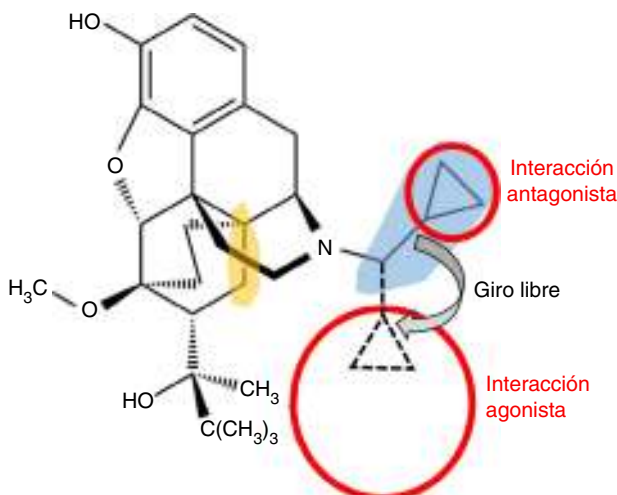


Figura 3. Mecanismo AP de buprenorfina. Elaboración propia a partir de Gibbons y Mann¹⁰.

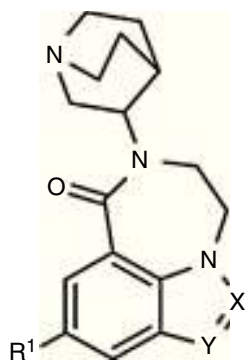


Figura 4. Diazepinona.

De este modo se habría estabilizado la actividad de *serotonina* en un valor mínimo, necesario para un correcto desempeño fisiológico, pero suficientemente bajo para que se reduzcan los síntomas eméticos o diarreicos fisiopatológicos indicados con anterioridad. Para ello debe diseñarse un AP con las características indicadas en la introducción: alta afinidad por el receptor, reducida actividad sobre este, etc. Las *diazepinonas* (fig. 4) que actualmente se están ensayando presentan una afinidad alta por el receptor (de orden nanomolar) y actividades intrínsecas que están entre el 7 y el 87%¹².

Aripiprazol

El tratamiento de las psicosis, entre ellas la esquizofrenia, es de gran complejidad debido tanto al desconocimiento de su etiología como a las diferentes regiones encefálicas involucradas (áreas *mesolímbica* y *mesocortical*) y a la complejidad de retroalimentación de los circuitos neuronales implicados, que, además, incluyen gran variedad de neurotransmisores: dopamina (DA), serotonina, glutamato (Glu) e, incluso, ACh y GABA^{4,13}:

- La DA se considera la causante última de los síntomas psicóticos: un defecto primario de esta a nivel *mesocortical* es responsable de los «síntomas negativos» (apatía, anhedonia, asociabilidad, falta de afectividad) y un exceso a nivel *mesolímbico*, derivado y secundario al defecto primario, vía falta de estimulación de autorreceptores inhibidores de DA D₂, es el responsable de los «síntomas positivos» (alucinaciones, extravagancias, delirios).
- Las vías de Glu ejercen una función reguladora mediante la inhibición dopaminérgica. Esta tiene lugar por medio de la secreción terminal colinérgica de las vías de Glu, que, mediante receptores muscarínicos situados en las neuronas dopaminérgicas, inhibe sus potenciales de acción.
- La serotonina también ejerce un efecto regulador a través de sus receptores 5-HT_{2A}, al actuar como inhibidora dopaminérgica por medio de estimulación gabaérgica inhibidora de neuronas dopaminérgicas. Un detalle terapéutico importante de este mecanismo es su acción prioritaria sobre la región *mesocortical*, debido a la distribución anatómica de los receptores 5-HT_{2A}.

El tratamiento se complica aún más si se tiene en cuenta que la actuación farmacológica sobre algunos de los receptores indicados produce una respuesta fisiológica adaptativa consistente en una mayor o menor expresión de estos, induciendo un dinamismo temporal en la respuesta terapéutica.

Tradicionalmente la esquizofrenia se ha tratado mediante la inhibición de receptores dopaminérgicos a través de principios activos como *clorpromazina*, *pimozida*, *clotiapina*, etc., presentes en los *antipsicóticos de primera generación*. De lo dicho anteriormente puede concluirse que lo que se trataba de este modo eran las manifestaciones positivas de la esquizofrenia, muchas

veces a costa de empeorar las negativas debido a que la inhibición dopaminérgica también afectaba al área *mesocortical*, que, como se ha indicado, presenta déficit de DA en la esquizofrenia. Además, ese antagonismo también tenía efecto sobre el área *tuberoinfundibular*, desencadenando hiperprolactinemia, y sobre las regiones *nigroestriales* (ganglios basales), con la consiguiente inducción de efectos secundarios de tipo parkinsoniano. Ello es porque la enfermedad parkinsoniana se caracteriza por un defecto de DA en determinadas vías *nigroestriales* (realmente a un desequilibrio de ella frente a la ACh); como quiera que la antagonización dopaminérgica producida por los tratamientos indicados también afecta a la vía *nigroestriatal*, aparecen determinados síntomas parkinsonianos secundariamente a los tratamientos indicados.

La solución, pasando por el desarrollo de muchos otros fármacos denominados «antipsicóticos atípicos» o «de segunda generación», ha traído consigo nuevos fármacos tan interesantes como el *aripiprazol*, que, en sí mismo, agrupa las siguientes acciones, que incluyen comportamientos como AP en determinados receptores clave¹⁴:

1. *Agonismo parcial D₂*. Ya se indicaron antes los problemas de la antagonización de la DA inducida por los antipsicóticos clásicos o de primera generación: parkinsonismo, hiperprolactinemia y empeoramiento de los *síntomas negativos* de la enfermedad. Ya se ha visto con anterioridad cómo los AP posibilitan una reducción de la actividad del neurotransmisor que se expresa en exceso en una enfermedad, permitiendo a su vez una actividad mínima residual, que es el techo de actividad del AP. En este caso, el beneficio en el tratamiento de la enfermedad es claro: se estabilizan los niveles de DA en concentraciones reducidas, de modo que se mejora la sintomatología psicótica, sin producir los graves efectos secundarios de la farmacología de primera generación, ya que se mantiene un nivel mínimo residual de DA.
2. *Antagonismo 5-HT_{2A}*. En este punto la distribución anatómica de este receptor juega del lado del mecanismo terapéutico ya que, por su distribución, su antagonismo va a desencadenar un aumento de secreción de DA que únicamente se deja notar en las regiones *mesocorticales*, con la consiguiente mejora de la *sintomatología negativa* de la esquizofrenia, no tratada por los «antipsicóticos de primera generación».
3. *Agonismo parcial 5-HT_{1A}*, de efecto ansiolítico moderado mediante mecanismos similares a los de *bupiriona*; efecto que, aunque no antipsicótico directo, coadyuva en el tratamiento de esta afección.

Hay que decir que algunos de los fármacos «antipsicóticos atípicos» indicados anteriormente, como la *clozapina* (Leponex®), incluyen una serie de efectos secundarios nuevos como son la ganancia de peso y alteraciones en la composición sanguínea, que pueden llegar a ser graves.

Memantina

Fármaco empleado en el tratamiento de la *enfermedad de Alzheimer*. Existen una serie de factores que hacen muy complicado el tratamiento de esta enfermedad:

- En primer lugar, los fenómenos de *adaptación* del organismo frente a xenobióticos. El organismo presenta una robustez basada en mecanismos fisiológicos y bioquímicos, que hacen que reaccione frente a cualquier fármaco que se utilice, restándole eficacia y haciendo que esta no sea constante a lo largo del tiempo. Por ejemplo, la moderada eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa empleados en el tratamiento de la *enfermedad de*

Alzheimer (galantamina, donepezilo, etc.) se debe a que el organismo reacciona expresando más cantidad de acetilcolinesterasa para contrarrestar parcialmente el efecto de estos fármacos.

- La compleja *multicausalidad* de la enfermedad, que hace que su etiología se mantenga aún sin desvelar, confundida entre tantas causas interrelacionadas.
- En tercer lugar, la *importancia de los procesos fisiológicos involucrados en la enfermedad* hace que haya que actuar con sumo cuidado sobre ellos, modulándolos siempre dentro de sus umbrales fisiológicos para evitar efectos secundarios. Un ejemplo son los efectos secundarios inaceptables de otros antagonistas de NMDA que poseen un mecanismo de acción diferente a la *memantina*, de los que se hablará más adelante.

Como se puede apreciar, esta situación es totalmente análoga a las demás presentadas en este artículo, que finalmente han desembocado en el desarrollo y la utilización de los AP, si bien la *memantina* no es un AnP «al uso». Por ello la enfermedad de Alzheimer ha de tratarse utilizando escasas concentraciones plasmáticas de un abanico amplio de fármacos de acción parcial, entre los cuales se encuentra la *memantina*. De este modo, no se harán notar los mecanismos compensatorios de adaptación (alteraciones en la expresión de receptores, etc.), ya que las acciones son parciales; además, se estará tratando la enfermedad desde los diversos frentes que requiere una dolencia multicausal y, finalmente, se reducirán los efectos secundarios al asegurar que las acciones de los fármacos utilizados respetan unos umbrales fisiológicos.

Como se ha indicado, la enfermedad de Alzheimer es multicausal, siendo uno de los mecanismos involucrados el disparo constante y continuo de potenciales de acción en las vías de Glu¹³, que no responden a un estímulo, sino que son espontáneas. Las vías de Glu son responsables de potenciales postsinápticos excitatorios clave en la fisiología del sistema nervioso:

1. En primer lugar, están relacionados con procesos tan importantes como la plasticidad neuronal, responsable de funciones como son el aprendizaje y la memoria, al facilitar las sinapsis de determinados circuitos mediante los cambios fisiológicos que en estas vías produce el entrenamiento mediante sucesivos potenciales de acción. Este es el caso de potenciales excitatorios glutamatérgicos regulares y ordenados en el tiempo, que producen un refuerzo de las vías glutamatérgicas implicadas¹³.
2. En segundo lugar, también son responsables procesos de excitotoxicidad, que llevan a la apoptosis y la necrosis mediada por la concentración excesiva de calcio en las neuronas, que están presentes en la mayoría de las enfermedades de degeneración neuronal¹³. Hay que recordar que el receptor de Glu es un canal iónico que, al estimularse, facilita la entrada de calcio. El exceso de calcio, importante segundo mensajero y cofactor enzimático, es responsable de numerosos procesos fisiológicos que llevan a la muerte celular. Es el caso de la enfermedad de Alzheimer¹⁵:

- La muerte celular apoptótica de las neuronas involucradas, siendo las más sensibles las de ACh situadas en el *hipocampo*, relacionadas con determinadas funciones de la memoria. La causa es la entrada excesiva de calcio al interior de la célula.
- El exceso de calcio, importante cofactor, induce un incremento en la fosforilación de la proteína *tau*, una de las responsables de la formación de ovillos neurofibrilares que forman parte de la enfermedad.
- El exceso de «ruido», debido a la continua excitación de las vías de Glu, enmascara y confunde los auténticos potenciales de acción excitatorios, que son clave en los procesos de memoria y aprendizaje, impidiendo su desarrollo.

De estos comentarios se sigue la importancia de la antagonización de la transmisión glutamatérgica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La dificultad estriba en que solo los potenciales patológicos han de antagonizarse, dejando fluir los fisiológicos, como ha demostrado la experimentación con fármacos antagonistas puros que, al no poder diferenciar entre estas 2 casuísticas de potenciales, quedaban invalidados para su uso por la gravedad de sus efectos secundarios. Y es que, como se ha indicado anteriormente, los potenciales glutamatérgicos son clave, como demuestra el hecho de que es el neurotransmisor más abundante del sistema nervioso, agregando el 40% de sus sinapsis. La *memantina* es un fármaco que sí que ha conseguido discernir entre estos 2 tipos de potenciales. Para entender su funcionamiento es necesario explicar brevemente la bioquímica de transmisión glutamatérgica, cuyo mecanismo se detalla a continuación.

La *memantina* es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA de Glu, de baja afinidad y selectividad¹⁵, características que configuran un perfil de acción al que podría aludirse como AnP, veremos por qué.

En la transmisión glutamatérgica que nos interesa en este caso están involucrados los receptores de Glu AMPA y NMDA. Al ligar el Glu con el receptor, se produce una estimulación inmediata de los AMPA, lo que trae consigo una cierta despolarización de la membrana y un aumento de calcio intracelular. Estos 2 procesos traen consigo que los cationes magnesio que bloquean los canales NMDA inicialmente en reposo sean expulsados de estos gracias a cambios conformacionales del canal debidos a la despolarización de la membrana, y a que el calcio intracelular desplaza al magnesio. La consecuencia es la apertura del canal NMDA, siendo entonces cuando se conforma un auténtico potencial de acción con significado fisiológico, en el que se basan los procesos de aprendizaje y memoria. En la situación patológica del Alzheimer la activación del canal de NMDA se produce demasiado fácilmente, no siendo capaz de filtrar un excesivo ruido excitatorio debido al exceso de Glu extracelular presente en la enfermedad; esto incrementa aún más la concentración de Glu extracelular en un círculo vicioso.

La *memantina* en esta situación se comporta como un bloqueador del canal NMDA más eficaz que el magnesio, filtrando el ruido excitatorio debido al exceso de Glu y liberando el canal únicamente cuando se trata de un proceso estimulador de este con una determinada persistencia, como lo es el estímulo fisiológico y no el patológico.

Nota: sobre la curiosa estructura química de la *memantina*, común en los fármacos dedicados a bloquear canales. Este es el caso de la *amantadina*, de estructura similar a la *memantina*, que bloquea el canal iónico M2 de la vacuola viral en la que se introduce el virus al penetrar en la célula, impidiendo de este modo la replicación de este¹⁶. (fig. 5)

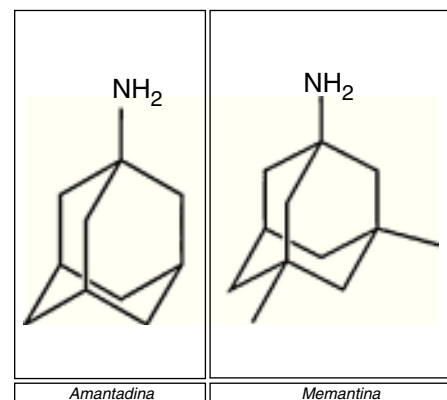


Figura 5. Similitud química entre amantadina-memantina.

Otro mecanismo de la *amantidina* es actuar como buffer de esa vacuola, impidiendo el ambiente ácido que posibilita a la *hemaglutinina* viral fusionar la membrana viral con la del endosoma en el que va incluida¹⁶.

Conclusiones

A continuación se resumen las conclusiones y los puntos más importantes de la revisión.

Fármaco	Resumen
AP y AnP en general	En general, este tipo de fármacos están indicados cuando se va a intervenir en sistemas bioquímicos y fisiológicos tan complicados que las funciones a tratar no deben ni inhibirse ni potenciarse desmedidamente, sino simplemente modularse. Como se ha visto, muchos de estos sistemas bioquímicos aluden al sistema nervioso central, pero también a otros, como el sistema digestivo, controlado neurológicamente, entre otros, por el sistema nervioso entérico, poseedor de un número de neuronas del mismo orden de magnitud que las que hay en la médula espinal.
Características específicas deseables, en general, en un AP y AnP	Hay algunas características que, a nivel general, son deseables en este tipo de fármacos, especialmente en el caso de los destinados al tratamiento de adicciones: <ol style="list-style-type: none"> 1. Potencia elevada (alta afinidad por su receptor). 2. Eficacia intrínseca moderada. 3. Eliminación lenta. 4. Obtención fácil y económica. 5. Reducido espectro de interacciones.
Vareniclina	Aunque posee un espectro considerable de efectos secundarios, su mayor efectividad frente a otras alternativas terapéuticas ha quedado demostrada en tratamientos de hasta 3 meses de duración. Sin embargo, es necesaria más investigación que concluya sobre su efectividad comparativa en horizontes mayores, para poder diseñar el tratamiento o la combinación de tratamientos más efectiva durante toda la vida del exfumador.
Buprenorfina	La <i>buprenorfina</i> como tratamiento de mantenimiento en sustitución de opiáceos de abuso presenta bajas posibilidades de desarrollo de tolerancia, reducidos riesgos derivados del abuso y la sobredosis, así como baja intensidad de síndrome de abstinencia, lo que facilita el manejo clínico de la reducción progresiva de dosis en drogodependientes. Su perfil de interacciones con otros medicamentos es muy bajo, más incluso que el de la <i>metadona</i> . Esto es muy importante debido al abanico de tratamientos farmacológicos concurrentes que suele utilizar este tipo de pacientes.
Diazepinonas	Frente a fármacos clásicos como <i>ondansetrón</i> o <i>alosetrón</i> , que antagonizan completamente la actividad de la <i>serotonina</i> sobre ciertos receptores, produciendo estreñimientos severos, las <i>diazepinonas</i> aseguran cierta actividad mínima residual de <i>serotonina</i> sobre esos receptores, no ocasionando esos severos efectos secundarios.

Fármaco	Resumen
Aripiprazol	Sobre los antipsicóticos de primera generación presenta la ventaja de suprimir algunos de sus efectos secundarios, como son el <i>parkinsonismo</i> y la <i>hiperprolactinemia</i> , mejorando, además, los <i>síntomas negativos</i> de la enfermedad.
Memantina	La <i>memantina</i> ha supuesto el desarrollo de un novedoso <i>antagonista parcial</i> , capaz de intervenir de un modo seguro sobre unas vías neurológicas tan relevantes por la amplitud de funciones sobre las que intervienen como son las vías <i>glutamatérgicas</i> .

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Velázquez. Farmacología básica y clínica. 17.^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 230–1, 344–348, 297–304.
2. Flórez Beledo J. Farmacología humana. 6.^a ed. Capítulo 26. Barcelona: Elsevier Masson; 2013.
3. Álvarez Y, Farré M. Farmacología de los opioides. Adicciones. 2005;17:21–40.
4. Roncero C, Sáez-Francàs N, Castells X, Casas M. Eficacia y manejo clínico de la buprenorfina. Trastornos Adictivos. 2008;10:77–87.
5. Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E. Methadone–Metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Res. 2004;50:551–9.
6. Zatoński W, Zatoński M. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. N Engl J Med. 2015;372:1072.
7. Lettieri CN, Medina RA, Ríos RR. Uso de vareniclina en la cesación del hábito tabáquico. Rev posgrado Via Cátedra Med. 2007;175:13–6.
8. Caffaratti M, Lascano V, Mazzieri MR. Vareniclina: advertencias sobre síntomas neuropsiquiátricos graves. Córdoba: Centro de Información de Medicamentos (CIME) de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba; 2008.
9. Asensio L, Aza M, Buisán MJ, Carcas C, Casañal G, Celaya MC, et al. Farmakon. Vareniclina. Teruel: INSALUD, Servicio Aragonés de Salud, Dirección de Coordinación Asistencial; 2007.
10. Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. Am J Psychiatry. 2013;170:1460–7.
11. Zhu SH, Cummins SE, Gamst AC, Wong S, Ikeda T. Quitting smoking before and after varenicline: A population study based on two representative samples of U.S. smokers. Tob Control [internet]. 2015 [cited 2015 Nov 20]. Epub 2015 Aug 17. Disponible en: <http://tobaccocontrol.bmj.com/content/early/2015/07/28/tobaccocontrol-2015-052332.abstract>
12. Manning DD, Guo C, Zhang Z, Ryan KN, Naginskaya J, Choo SH, et al. The discovery of diazepamone-based 5-HT₃ receptor partial agonists. Bioorg Med Chem Lett. 2014;24:2578–81.
13. Schmidt WJ, Reith MEA. Dopamine and glutamate in psychiatric disorders. Totowa, NJ: Humana Press; 2005. 153–180, 447–474, 569–576.
14. Stip E, Tourjman A. Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder: A review. Clin Ther. 2010;32 Suppl 1:S3–20.
15. Zheng H, Fridkin M, Youdim M. From single target to multitarget/network therapeutics in Alzheimer's therapy. Pharmaceuticals (Basel). 2014;7:113–35.
16. Patrick GL. An introduction to medicinal chemistry. 5th ed New York: Oxford University Press; 2013. p. 638–48, 498–500.