



Revisión

## Agonistas parciales, moduladores bioquímicos con múltiples aplicaciones

Iñigo Pallardo Fernández<sup>a,b,c,d</sup>

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

<sup>b</sup> Miembro de la Red de Farmacias Centinela de la Comunidad de Madrid, España

<sup>c</sup> Colaborador certificado de la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid, España

<sup>d</sup> 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

On-line el xxx

*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](mailto: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*<sup>1,2</sup> 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<sub>3A</sub>, 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 D<sub>2</sub>, 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 estimulatorio 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.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5722518>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5722518>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)