

fácil explicar la existencia de agonistas y antagonistas, ya que cualquier fármaco capaz de encajar en la «cerradura» debería ser capaz de desencadenar el mismo tipo de acción.

3. Un agonista parcial es capaz de comportarse por sí mismo como un agonista desencadenando un efecto. Sin embargo, en presencia de otro agonista de mayor actividad intrínseca se comporta como un antagonista.
4. La activación enzimática a través de procesos de fosforilación está relacionada con los cambios conformacionales derivados de la introducción de un grupo fosfato sobre un resto de tirosina de la enzima.
5. En las reacciones de acilación también tiene lugar la formación de un enlace covalente que, sin embargo, suele ser reversible (es el caso de las esterasas). En realidad, el carácter irreversible del enlace covalente se pone de manifiesto en las reacciones de alquilación.
6. El nombre de mostazas nitrogenadas deriva del llamado gas mostaza ($\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$), empleado con fines bélicos y altamente tóxico.
7. El cociente eudísmico nos da idea de la estereoselectividad del receptor frente a una pareja de enantiómeros. Un valor de $\text{CE}=1$ indicará la ausencia de enantioselectividad por parte del receptor, mientras que cuanto más elevado sea este valor mayor estereoselectividad presentará aquél.
8. El índice terapéutico es la relación entre la toxicidad y la actividad de un fármaco: $\text{DL}_{50}/\text{DE}_{50}$.

5

Procesos metabólicos en los fármacos

El metabolismo constituye un proceso de destoxificación por el que cualquier fármaco o molécula extraña al organismo (xenobiótico) experimenta diversas transformaciones químicas que tienden a incrementar su solubilidad en agua con objeto de facilitar su eliminación que, generalmente, tiene lugar por vía renal. Los procesos de metabolización tienen lugar principalmente en el hígado, aunque también pueden producirse biotransformaciones metabólicas en la mucosa intestinal, pulmones, riñones o plasma.

Solamente algunos xenobióticos son capaces de evitar los procesos de biotransformación metabólica como consecuencia de su falta de reactividad química (como ocurre en algunos gases anestésicos) o por su elevada polaridad, por lo que se eliminan inalterados en la orina. Este es el caso de algunos antiépticos urinarios que deben precisamente su utilidad terapéutica a este hecho.

En general, se distinguen dos fases en los procesos metabólicos:

Fase I: En la que se crean grupos polares a través de reacciones enzimáticas de oxidación, reducción o hidrólisis.

Fase II: En la que los grupos polares existentes en los xenobióticos o en sus metabolitos de Fase I experimentan procesos de conjugación con moléculas endógenas de elevada polaridad. De este modo se forman especies hidrosolubles que pueden eliminarse por vía renal.

En algunos casos, la transformación hepática de la molécula es muy extensa como consecuencia del llamado *efecto de primer paso*. Así, ciertos compuestos que se administran por vía oral acceden directamente al hígado desde el intestino a través del sistema porta y se metabolizan extensamente. En ocasiones, este efecto puede ser determinante para la utilidad terapéutica del fármaco.

Por último, es importante considerar que los metabolitos resultantes de los procesos de biotransformación se distribuyen en el organismo y pueden experimentar a su vez nuevas biotransformaciones. De este modo, es frecuente que a partir de un único fármaco se originen varios metabolitos distintos antes de su completa eliminación.

5.1. PROCESOS METABÓLICOS DE FASE I

5.1.1. Oxidaciones microsómicas

Los procesos de oxidación metabólica constituyen una de las rutas de biotransformación más comunes. En concreto, las oxidaciones microsómicas están catalizadas por oxidasas de función mixta ligadas a la membrana del retículo endoplásmico liso de las células hepáticas¹. Este sistema enzimático es una flavoproteína que tiene como cofactor el citocromo P_{450} , que contiene un átomo de hierro en un sistema porfirínico (Figura 5.1).

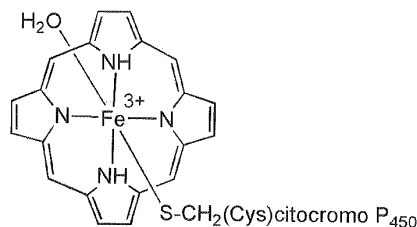
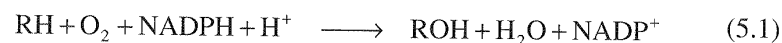


Figura 5.1. Sistema porfirínico del citocromo P_{450} .

En el proceso de oxidación, el Fe^{3+} se reduce a Fe^{2+} y la flavoproteína, denominada NADPH-citocromo P_{450} reductasa, actúa como transportador de electrones desde el NADH al citocromo P_{450} . El sistema enzimático también contiene un derivado de la fosfatidilcolina que facilita la transferencia de electrones desde la flavoproteína al citocromo P_{450} (Figura 5.2).

En términos globales, el proceso de oxidación microsómica de un fármaco RH puede representarse de acuerdo con la siguiente ecuación:



Desde el punto de vista de la reactividad química, la introducción de un grupo hidroxilo tiene lugar sobre aquellas posiciones más susceptibles de oxidación, las más ricas en electrones, así como sobre las posiciones capaces de estabilizar un radical intermedio. Los sistemas aromáticos son especialmente reactivos y, en particular, las posiciones alílicas y bencílicas.

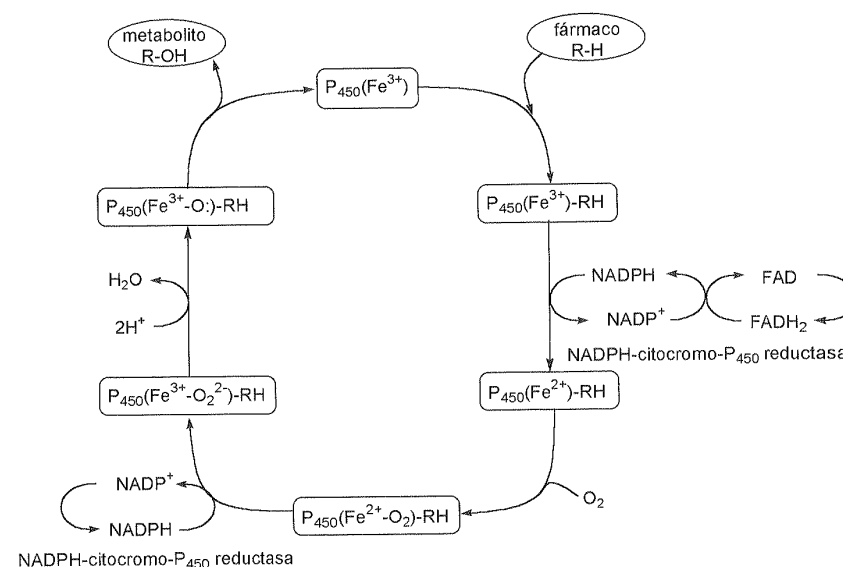


Figura 5.2. Mecanismo de oxidación mediado por el citocromo P_{450} .

Hidroxilación aromática: Conduce a la introducción de un grupo hidroxilo sobre un anillo aromático. En derivados sustituidos, la reacción tiene lugar mayoritariamente en la posición con menor impedimento estérico, generalmente la posición *para* respecto al sustituyente, si bien también hay que considerar factores electrónicos. Así, los sustituyentes dadores de electrones facilitan la oxidación, mientras que los atrayentes la desfavorecen. En el metabolismo de la *clorpromazina* la hidroxilación aromática tiene lugar en el anillo que no está sustituido por el átomo de cloro, cuyo efecto global es atrayente de electrones (Figura 5.3).

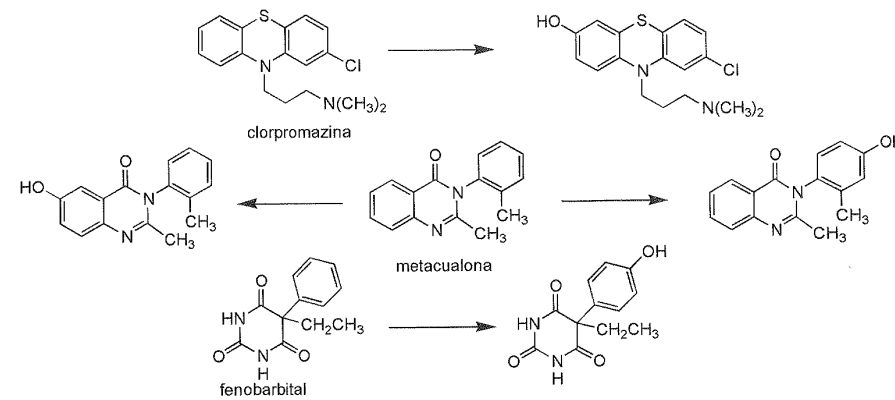


Figura 5.3. Ejemplos de hidroxilación aromática.

Aunque formalmente esta transformación metabólica es asimilable al ataque por parte de una especie electrófila tal como $O^{\delta+}$, el proceso transcurre a través de un óxido de areno intermedio (Figura 5.4).

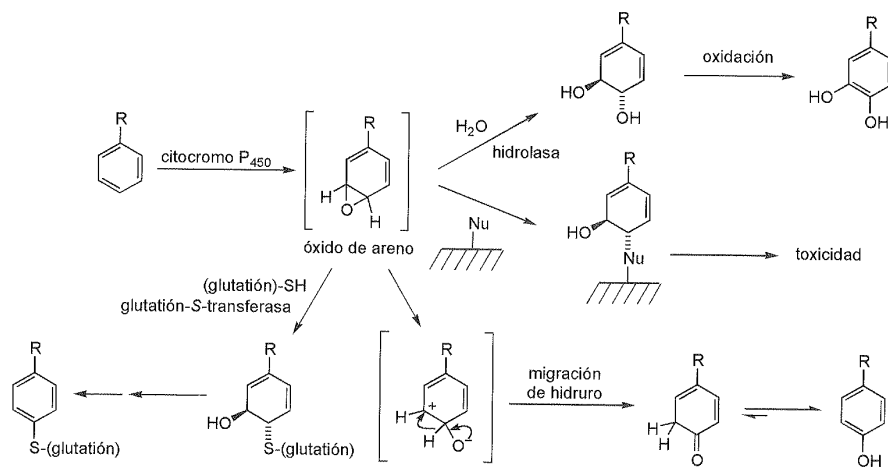


Figura 5.4. Mecanismo de la hidroxilación aromática.

La elevada reactividad de este óxido de areno permite explicar los diversos metabolitos de oxidación de los sistemas aromáticos. Es interesante destacar que el metabolito más abundante, el resultante de la monohidroxilación en posición *para* respecto al sustituyente, implica una migración de un hidruro a partir del carbocatión alílico formado por apertura del óxido de areno. Por otra parte, el metabolito de dihidroxilación sería el resultado de la hidrólisis del óxido de areno seguida de oxidación. Asimismo, gran parte de los procesos tóxicos asociados a los sistemas aromáticos están relacionados con la alquilación inespecífica de centros nucleófilos por parte del óxido de areno intermedio, que es un electrófilo potente. En este sentido, cabe destacar el papel citoprotector del tripéptido *glutatión* (Glu-Cys-Gly) como captador inespecífico de electrófilos a nivel celular. Por reacción con el óxido de areno intermedio, puede competir con los procesos de alquilación inespecífica anteriormente indicados, disminuyendo así la toxicidad potencial de los sistemas aromáticos.

Oxidaciones alílicas, bencílicas y propargílicas: Estas oxidaciones transcurren a través de intermedios de tipo radicalario. Las posiciones alílicas, bencílicas y propargílicas permiten la estabilización de especies radicalarias (Figura 5.5).

En muchos casos, los metabolitos resultantes de la hidroxilación microsómica pueden ser oxidados nuevamente por oxidasas no microsómicas (Apartado 5.1.2) relativamente inespecíficas (Figura 5.6).

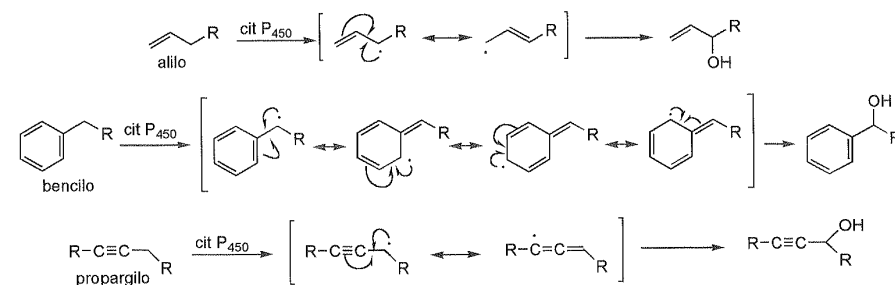


Figura 5.5. Oxidaciones radicalarias en posiciones alílicas, bencílicas y propargílicas.

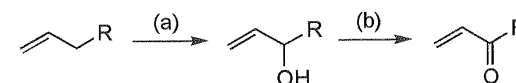


Figura 5.6. Ejemplo de oxidación microsómica (a) seguida de oxidación inespecífica (b), no microsómica.

Por ejemplo, el fármaco hipnótico *hexobarbital* se metaboliza por oxidación alílica en la posición 3 del anillo de ciclohexenilo. El alcohol alílico secundario resultante puede experimentar una nueva oxidación a la cetona correspondiente, de modo que en la orina se encuentra una mezcla de ambos metabolitos, el alcohol y la cetona (Figura 5.7).

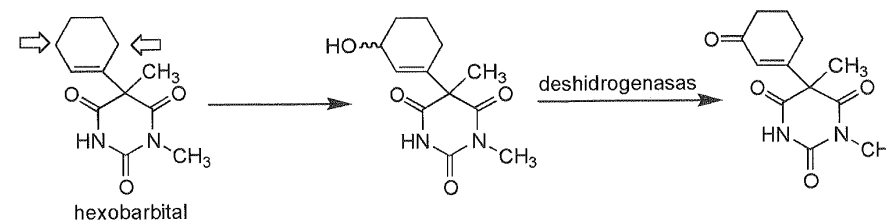


Figura 5.7. Oxidación metabólica del hexobarbital.

Por otra parte, los grupos metilo sobre los sistemas aromáticos son muy sensibles a la hidroxilación microsómica. Como en el ejemplo anterior, el proceso suele ir seguido de una oxidación posterior, por la acción de deshidrogenasas solubles, hasta el ácido carboxílico correspondiente. Un ejemplo de este tipo de biooxidación es la experimentada por el antidiabético *tolbutamida*, en el que tanto el alcohol primario como el ácido carboxílico son inactivos y se eliminan por la orina (Figura 5.8).

Oxidación de alquenos y de alquinos: La oxidación inicial de los alquenos proporciona epóxidos. Aunque algunos son estables y es posible encontrarlos como tales en la orina, usualmente evolucionan siguiendo alguno de los pro-

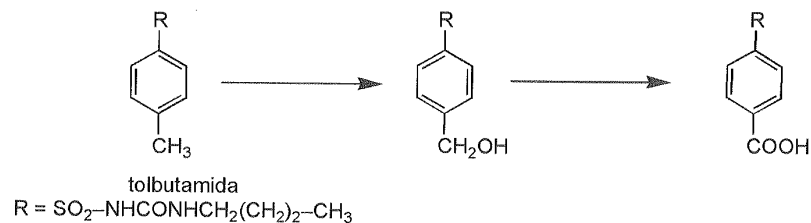


Figura 5.8. Metabolismo de la tolbutamida.

cesos indicados en la Figura 5.9. Así, el epóxido formado puede hidrolizarse al correspondiente diol en un proceso catalizado por la epóxido hidrolasa, enzima de amplia difusión y relativamente inespecífico. Por otra parte, la apertura del epóxido por parte de centros nucleófilos de ciertas proteínas, ácidos nucleicos o incluso por el propio grupo hemo del citocromo P_{450} puede dar lugar a procesos tóxicos. Por último, pueden formarse cetonas mediante reacciones de transposición 1,2 a partir del epóxido inicial.

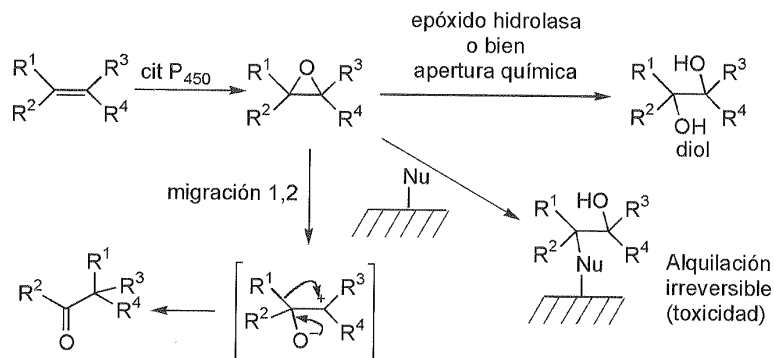


Figura 5.9. Oxidación metabólica de alquenos.

Los alquinos terminales también pueden experimentar una oxidación equivalente a la descrita anteriormente para dar un oxireno, que evoluciona hacia el correspondiente ácido carboxílico a través de una cetena intermedia (Figura 5.10).

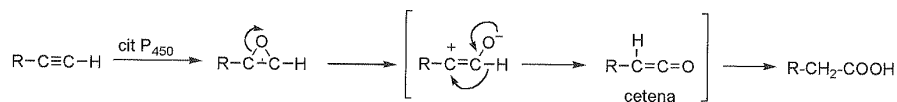


Figura 5.10. Oxidación metabólica de alquinos.

Oxidaciones en cadenas hidrocarbonadas (ω y $\omega-1$): Son oxidaciones difíciles, ya que estas posiciones muestran escasa reactividad. Aún así, cuando en la molécula no existen otras posiciones activadas, es posible que tengan lugar

oxidaciones de las cadenas alifáticas en su posición terminal (posición ω) o subterminal (posición $\omega-1$) catalizadas por las oxidasas de función mixta. El alcohol alifático formado puede continuar oxidándose hasta ácido carboxílico por la acción de las oxidasas no microsómicas (Figura 5.11).

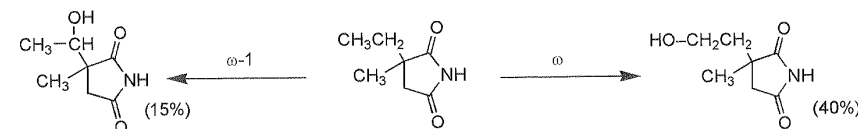


Figura 5.11. Oxidación de cadenas hidrocarbonadas.

Desalquilaciones de aminas, éteres y tioéteres: El mecanismo propuesto para estas oxidaciones consiste en la hidroxilación del carbono en α respecto al heteroátomo, seguido de formación de una sal de oxonio, sal de imonio o sal de sulfonio, según se trate de la oxidación de un éter, una amina o un tioéter, respectivamente. Dicha especie conduce, por hidrólisis, al correspondiente metabolito desalquilado (Figura 5.12).

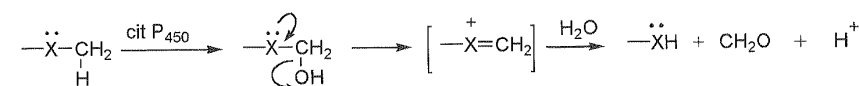
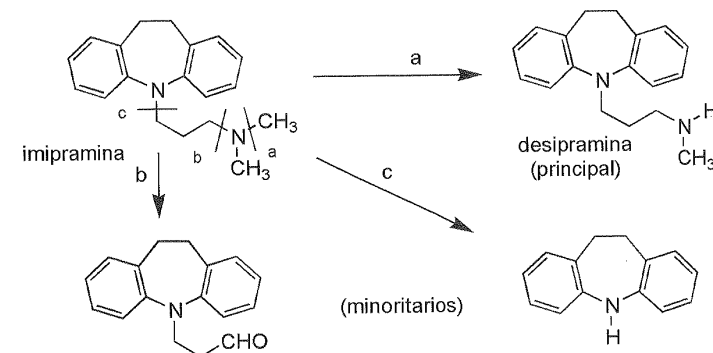


Figura 5.12. Mecanismo de las desalquilaciones metabólicas.

Por la naturaleza del mecanismo implicado, este proceso sólo es posible a partir de sustratos que presentan un átomo de hidrógeno sobre el carbono en posición α respecto al heteroátomo. En consecuencia, esta transformación no tiene lugar en sustratos trisustituídos y, por razones estéricas, es más difícil para los disustituídos que para los monosustituídos. En el caso de las aminas terciarias de tipo alquildimetilamina, la *N*-desmetilación es el proceso más favorable (Figura 5.13).

Figura 5.13. Posibles metabolitos de *N*-desalquilación de la imipramina.

Hay que tener en cuenta que el metabolito que se detecta en plasma u orina puede ser tanto la parte de la molécula que contiene el heteroátomo como la parte hidrocarbonada. En el primer caso, se considera el metabolito como el resultado de una *N*-desalquilación o de una *O*- o *S*-desalquilación, mientras que en el segundo caso, cuando se refiere a aminas, se considera un proceso de desaminación oxidante (Figura 5.14). No hay que confundir esta transformación con el proceso catalizado por la MAO (monoamino oxidasa, Apartado 5.1.2), si bien en muchos casos la naturaleza de los metabolitos es la misma, tal y como se indicará más adelante.

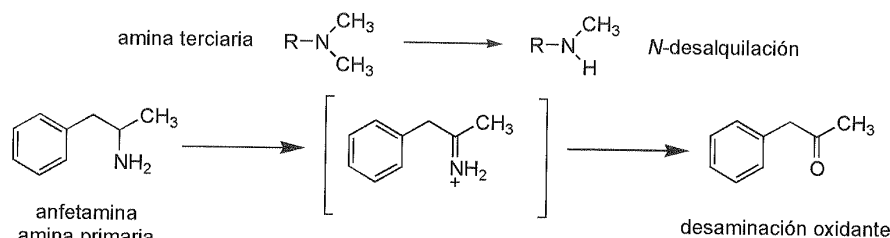


Figura 5.14. *N*-desalquilación y desaminación oxidante.

Oxidaciones de aminas y derivados de azufre: Son procesos catalizados por la flavín monooxigenasa microsómica (FMO). Los productos resultantes (*N*-óxidos, sulfóxidos y sulfonas) suelen ser excretables en orina sin necesidad de reacciones posteriores de Fase II (Figura 5.15).

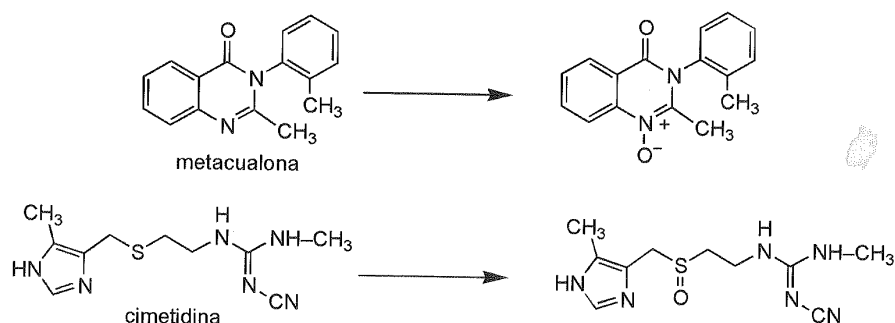


Figura 5.15. Formación de *N*-óxidos y sulfóxidos.

Deshalogenación: Tiene lugar sobre hidrocarburos halogenados, muchos de los cuales se encuentran como contaminantes ambientales en el aire, suelo y aguas, aunque algunos fármacos también pueden presentar este tipo de biotransformación.

En átomos de carbono mono, di y trihalogenados, la transformación más frecuente es la deshidrohalogenación oxidante (Figura 5.16). Mecánísticamente, este proceso está relacionado con la desaminación oxidante.

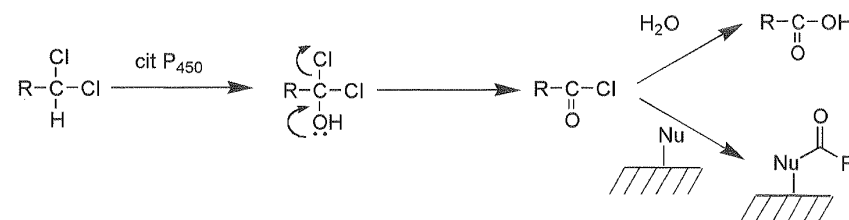


Figura 5.16. Deshalogenación metabólica.

5.1.2. Oxidaciones no microsómicas

Se incluyen en este apartado todos aquellos procesos de oxidación metabólica catalizados por sistemas enzimáticos diferentes del citocromo P₄₅₀.

Oxidación de alcoholes y de aldehídos: Se trata de procesos catalizados por oxidasas de la fracción soluble del homogenizado hepático. También se denominan deshidrogenasas y son relativamente inespecíficas.

La *alcohol-deshidrogenasa*, dependiente de NAD⁺, oxida la mayor parte de los alcoholes primarios a aldehídos y los secundarios a cetonas. De forma análoga, la *aldehído-deshidrogenasa* cataliza la oxidación de aldehídos a ácidos carboxílicos. La acción consecutiva de ambas enzimas convierte los alcoholes primarios en ácidos carboxílicos.

Desaminación oxidante (MAO): La enzima MAO (monoamino oxidasa) es un enzima de localización mitocondrial especializado en la degradación de ciertas aminas biógenas, especialmente neurotransmisores, si bien algunos xenobióticos también pueden comportarse como sustratos. La MAO es, en realidad, un grupo de isoenzimas dependientes de flavina que oxidan una amplia variedad de aminas biógenas mediante un proceso de desaminación oxidante formalmente análogo al descrito anteriormente, aunque con ciertas limitaciones respecto a la especificidad de sustrato. Así, las aminas primarias no ramificadas en posición α son los mejores sustratos, si bien algunas aminas secundarias, fundamentalmente metilaminas, también pueden serlo (Figura 5.17).

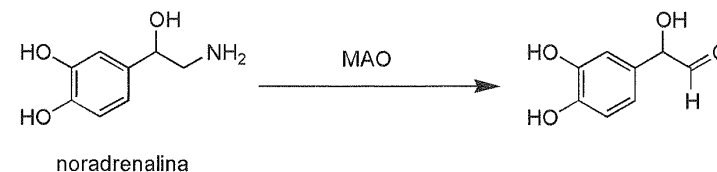


Figura 5.17. Desaminación oxidante catalizada por la MAO.

El mecanismo de oxidación de aminas por la MAO (Figura 5.18) implica la abstracción formal de un hidruro de la posición α del sustrato por parte de la flavina para dar una sal de iminio que, por hidrólisis, conduce al correspondiente aldehído.

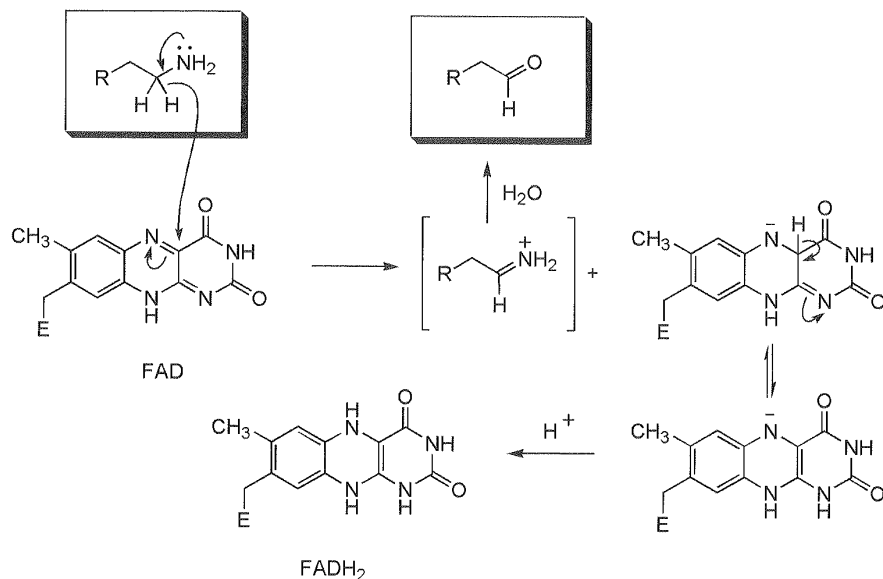


Figura 5.18. Mecanismo de oxidación de aminas por la MAO.

5.1.3. Reducciones

Los procesos de reducción, menos importantes que los de oxidación, se caracterizan por ser dependientes de la NADPH-citocromo C reductasa. Las funciones más susceptibles de experimentar procesos de reducción son los grupos nitro, azo, carbonilo y sulfóxido, así como los alquenos, tal y como se indica en la Figura 5.19.

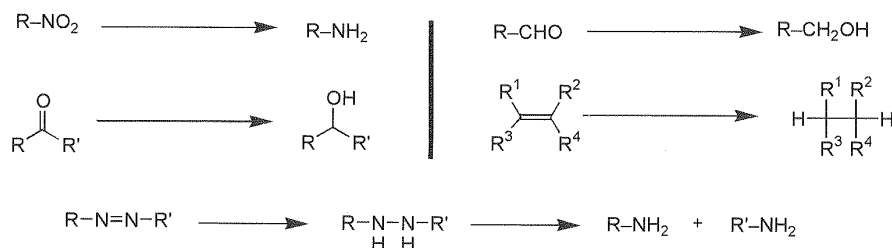


Figura 5.19. Grupos funcionales susceptibles de reducción metabólica,

5.1.4. Hidrólisis

Los procesos de hidrólisis se caracterizan por ser relativamente poco específicos respecto al sustrato. Esta es la forma inmediata de metabolismo de los ésteres y de las amidas, en procesos promovidos por esterases y amidasas inespecíficas y de amplia distribución en el organismo, especialmente en plasma (Figura 5.20). Como es de esperar, la hidrólisis de amidas es un proceso más difícil que la de ésteres.

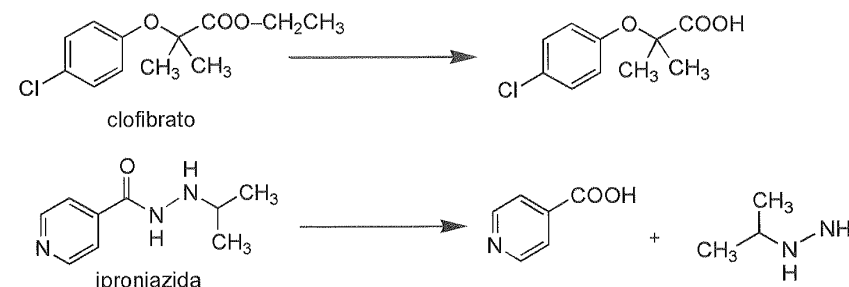


Figura 5.20. Ejemplos de hidrólisis metabólica.

5.2. PROCESOS METABÓLICOS DE FASE II

Los metabolitos resultantes de los procesos de Fase I pueden no ser suficientemente hidrosolubles como para eliminarse rápidamente por la orina. Por ello, la finalidad de los procesos metabólicos de Fase II es la formación de metabolitos más hidrófilos y de rápida eliminación, fundamentalmente a través de la orina.

Los procesos de Fase II reciben también el nombre de *conjugaciones*, que pueden tener lugar con diversos compuestos endógenos, tales como el ácido glucurónico, el sulfato, el glutatión o ciertos aminoácidos, entre otros.

5.2.1. Glucurónidos

Los glucurónidos son los metabolitos resultantes de los procesos de conjugación con el ácido glucurónico, uno de los metabolitos de oxidación de la glucosa. La forma reactiva del ácido glucurónico en el organismo es el UDP-glucuronato, en el que el ácido glucurónico se encuentra ligado al difosfato de uridina. El UDP desempeña el papel de grupo saliente, ya que la reacción de conjugación se produce por ataque nucleófilo sobre el glucuronato (Figura 5.21).

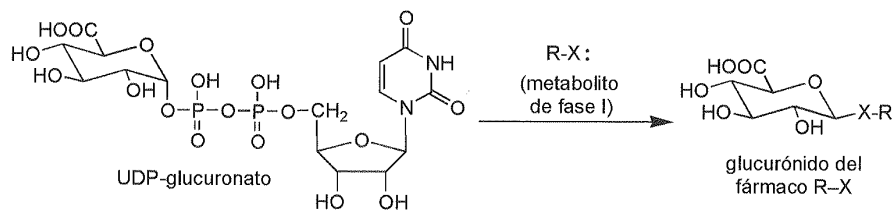


Figura 5.21. Mecanismo de la formación de glucurónidos.

La reacción tiene lugar sobre el carbono anomérico del ácido glucurónico, de tal manera que alcoholes, aminas y tioles dan lugar a acetales, aminales y tioacetales, respectivamente (Figura 5.22). Debido a la naturaleza del grupo funcional resultante, estas especies son sensibles al medio ácido y estables en medio alcalino.

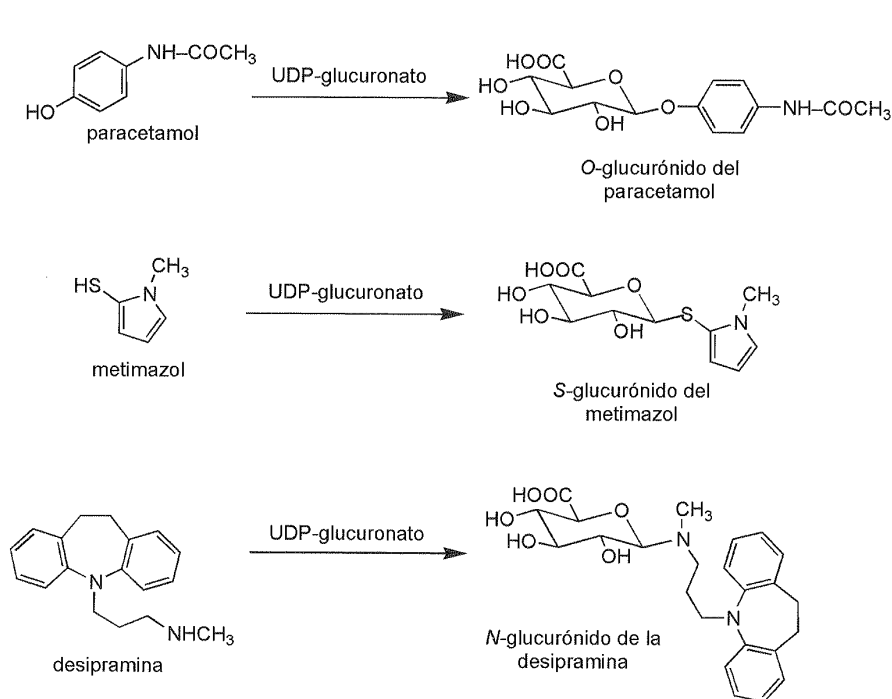


Figura 5.22. Ejemplos de glucurónidos.

En algunos casos pueden formarse C-glucurónidos a partir de fármacos con grupos metileno ácidos (por ejemplo, la fenilbutazona, Figura 5.23). En estos casos, los glucurónidos resultantes son estables tanto en medio ácido como en medio básico.

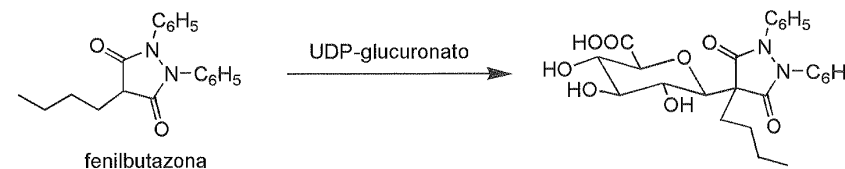


Figura 5.23. Ejemplo de formación de un C-glucurónido.

5.2.2. Conjugaciones con sulfato, con aminoácidos y con glutatión

En la conjugación con *sulfato*, se transfiere un grupo sulfato desde el 5'-fosfoadenosilfosfosulfato (PAPS). Es una ruta importante en el metabolismo de fenoles y alcoholes, aunque las reservas de sulfato en el organismo son escasas (Figura 5.24).

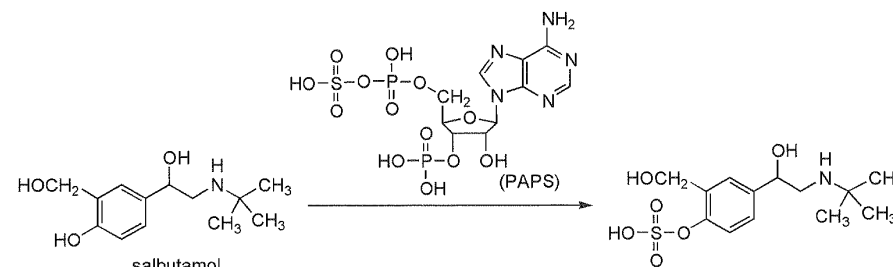


Figura 5.24. Ejemplo de conjugación con sulfato.

Ciertos *aminoácidos* participan en la formación de metabolitos de Fase II a partir de ácidos carboxílicos aromáticos y ácidos arilacéticos. La glicina es el aminoácido que interviene más comúnmente en este tipo de conjugaciones, que también pueden producirse con la glutamina. Las enzimas que catalizan este proceso son *N*-aciltransferasas que transfieren el xenobiótico ácido, activado por unión a la coenzima A, sobre el grupo amino del aminoácido (Figura 5.25).

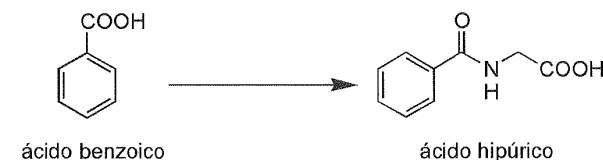


Figura 5.25. Ejemplo de conjugación con glicina.

La conjugación con *glutatión* constituye un proceso metabólico de Fase II de considerable importancia, dada la elevada concentración intracelular de glutatión y su papel como protector frente a la toxicidad de diversos metabolitos. El glutatión es el triptéptido Glu-Cys-Gly y se conjuga a xenobióticos o a

sus metabolitos por reacción sobre el grupo tiol, actuando este como nucleófilo frente a haluros, epóxidos o dobles enlaces activados (Figura 5.26).

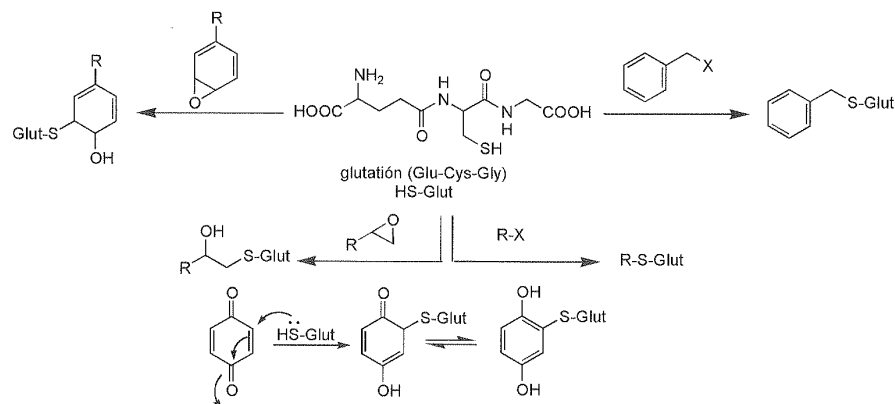


Figura 5.26. Reactividad del glutatión en los procesos metabólicos.

Los conjugados de glutatión suelen eliminarse en forma de ácidos mercaptúricos, proceso por el que los conjugados inicialmente formados experimentan una hidrólisis seguida de una *N*-acetilación (Figura 5.27).

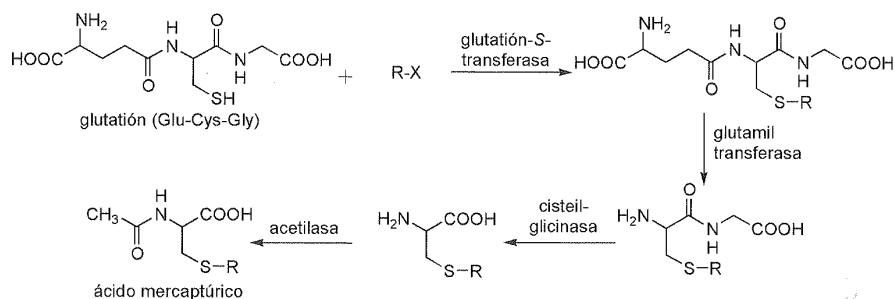


Figura 5.27. Formación de ácidos mercaptúricos.

Puede considerarse que la conjugación con glutatión constituye un mecanismo de bloqueo de ciertas especies electrófilas formadas durante los procesos de Fase I. Dichas especies podrían dar lugar a alquilaciones inespecíficas capaces de desencadenar procesos tóxicos.

5.2.3. Reacciones de acetilación y de metilación

La *acetilación* constituye la vía principal de metabolización para grupos amino. Está mediada por el acetil-CoA, forma activada del ácido acético en los procesos bioquímicos.

La *metilación* tiene más importancia como mecanismo de inactivación o de modulación de la actividad de ciertas biomoléculas que como proceso metabólico propiamente dicho. Implica la transferencia de un grupo metilo del co-factor *S*-adenosilmetionina (SAM) al sustrato mediante una metiltransferasa (Figura 5.28). Como moléculasceptoras se encuentran los grupos alcohol y amino, fundamentalmente.

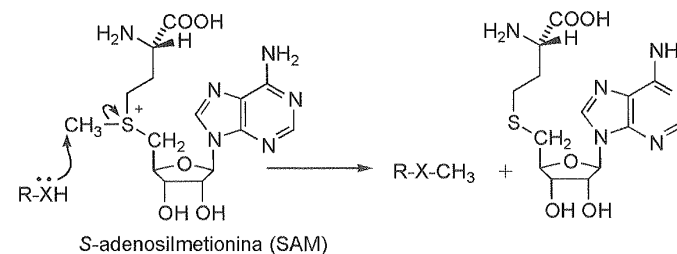


Figura 5.28. Metilación metabólica.

5.3. CONSECUENCIAS DE LOS PROCESOS METABÓLICOS

Los procesos de Fase I indicados anteriormente conducen a nuevos compuestos que pueden también presentar efectos biológicos notables, sobre todo si su polaridad no es aún suficiente para que puedan eliminarse con rapidez. En consecuencia, con respecto a la molécula original, podemos esperar que el metabolismo dé lugar a procesos de *desactivación*, *bioactivación*, *cambio de actividad* y *toxicación*.

5.3.1. Desactivación

Es un fenómeno frecuente en aquellos fármacos que requieren una elevada lipofilia para ejercer su acción, tal y como ocurre en ciertos barbituratos tras una reacción de oxidación aromática o en los anestésicos locales tras un proceso de hidrólisis (Figura 5.29).

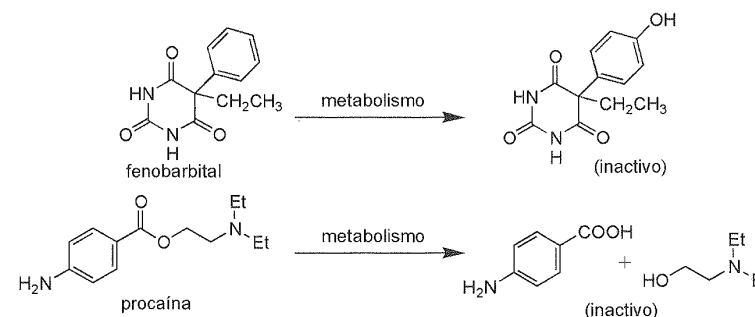


Figura 5.29. Ejemplos de desactivación metabólica.

5.3.2. Bioactivación

Es igualmente posible en muchos casos un proceso de activación metabólica o bioactivación. Son ejemplos de ello las transformaciones de la *fenacetina* a *paracetamol* o la *N*-desalquilación de la *imipramina* a *desipramina* (Figura 5.30). En ambos casos, los metabolitos resultantes son los responsables de la utilidad terapéutica del fármaco.

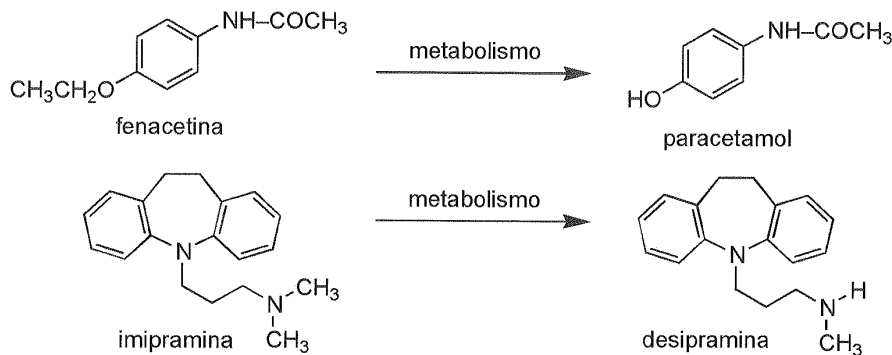


Figura 5.30. Ejemplos de activación metabólica.

5.3.3. Cambio de actividad

En ocasiones, los procesos metabólicos no dan lugar a metabolitos con el mismo tipo de acción farmacológica que el fármaco original. En estos casos tiene lugar un cambio de actividad, como se observa en la *iproniazida*. La iproniazida es un antidepresivo que conduce a la *isoniazida*, un tuberculostático, tras *N*-desalquilación metabólica. En realidad, la actividad como antidepresivo de la iproniazida requiere de su bioactivación por hidrólisis de la hidrazida a la isopropilhidrazina, un inhibidor de la MAO (Figura 5.31 y Capítulo 13).

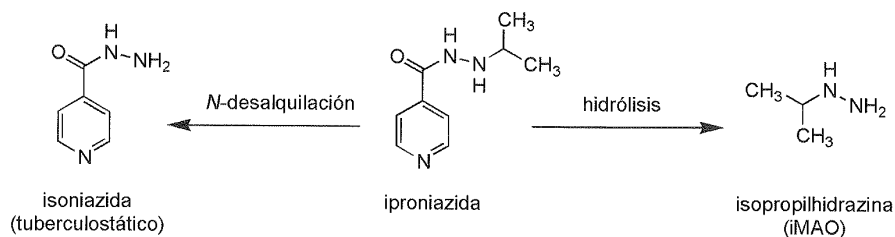


Figura 5.31. Procesos metabólicos en la iproniazida.

5.3.4. Formación de metabolitos tóxicos

Una de las consecuencias más importantes del metabolismo de los fármacos es la formación de metabolitos tóxicos. En muchos casos, este proceso es reversible y las reacciones de sensibilización provocadas por el metabolito desaparecen al suspender el tratamiento. Sin embargo, cuando el metabolito es una especie muy reactiva químicamente, capaz de dañar o de unirse covalentemente a las macromoléculas endógenas, pueden producirse efectos a largo plazo, como la carcinogénesis o la teratogénesis.

Los ejemplos de formación de metabolitos tóxicos en los xenobióticos son abundantes. Por ejemplo, en los *hidrocarburos halogenados* ya se ha mencionado que la deshalogenación metabólica puede ser responsable de procesos de acilación inespecífica de proteínas hepáticas (Figura 5.16). Por otra parte, los *hidrocarburos policíclicos aromáticos*, en especial el benzopireno, pueden dar lugar a epóxidos muy reactivos frente a nucleófilos inespecíficos. Estos epóxidos se generan en la primera etapa de la oxidación microsómica por medio del citocromo P₄₅₀, tal y como se indica en la Figura 5.32.

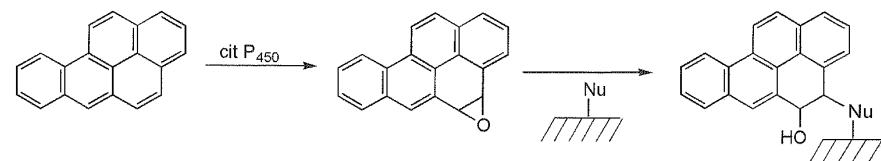


Figura 5.32. Formación de metabolitos tóxicos a partir de hidrocarburos policíclicos aromáticos.

Como ya se ha indicado con anterioridad, al considerar la hidroxilación aromática y la oxidación de alquenos y de alquinos, la formación de epóxidos intermedios puede ser causa de toxicidad.

Un proceso de toxificación asociado a la presencia de sistemas aromáticos es la formación de *quinonas*. Un ejemplo ilustrativo se encuentra en el paracetamol, un analgésico que, a dosis elevadas, puede dar lugar a necrosis hepática mediada por la quinonimina intermedia resultante de un proceso de oxidación microsómica de Fase I (Figura 5.33).

A dosis normales de paracetamol, la quinonimina intermedia generada reacciona con el glutatión, vía reacción de Michael, para dar el metabolito aromático A, que se elimina. Por el contrario, a dosis elevadas del fármaco las reservas de glutatión pueden agotarse y, en ese caso, la quinonimina intermedia, altamente electrófila, podrá dar lugar a procesos tóxicos a través de alguno de los siguientes mecanismos:

a) Reacción con grupos tiol de proteínas hepáticas, dando lugar a su alquilación irreversible.

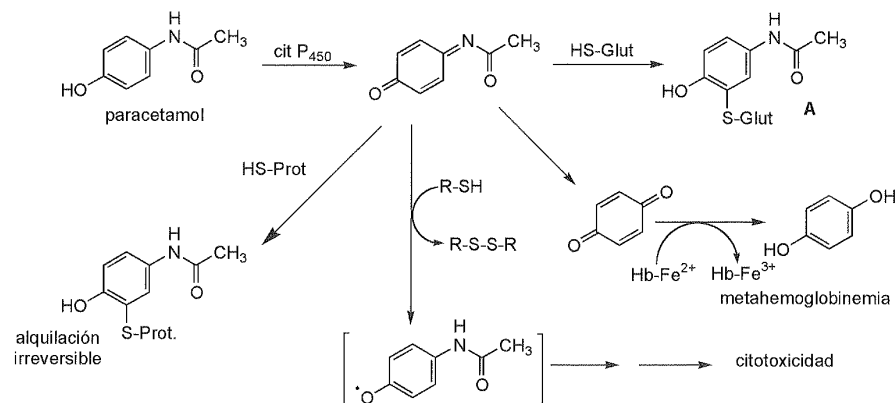


Figura 5.33. Toxicidad metabólica del paracetamol.

b) Generación de especies radicalarias a través de un proceso redox, responsables últimos de daño tisular irreversible, generalmente por alteración de las estructuras lipídicas.

c) Evolución a un sistema quinónico de elevado carácter oxidante, capaz de oxidar el Fe²⁺ de la hemoglobina a Fe³⁺. Esta hemoglobina alterada es inhábil para el transporte de oxígeno, ya que este queda asociado de forma prácticamente irreversible con el catión metálico del grupo hemo. El cuadro clínico derivado de esta alteración recibe el nombre de metahemoglobinemia.

5.4. SELECTIVIDAD ESTEREOQUÍMICA DE LOS PROCESOS METABÓLICOS

Puesto que los procesos metabólicos están mediados por enzimas, estos pueden presentar estereoselectividad, o capacidad de distinguir entre estereoisómeros. Podemos considerar distintos tipos de estereoselectividad:

a) *Estereoselectividad respecto al sustrato*: Tiene lugar cuando los dos enantiómeros de una mezcla racémica se metabolizan a distinta velocidad. Así, mientras que el enantiómero (S)-(+)- de la prilocaína (anestésico local) experimenta una hidrólisis lenta, el enantiómero (R)-(-) es responsable de la aparición de toxicidad a través de la anilina resultante de su hidrólisis rápida (Figura 5.34).

Un efecto curioso debido a este tipo de estereoselectividad es el que se observa en el tratamiento con propranolol. Este fármaco experimenta un «efecto de primer paso» estereoselectivo cuando se administra por vía oral. El resultado es la metabolización preferente del distómero, el enantiómero de configuración absoluta (R). En cambio, tanto el eutómero como el distómero se meta-

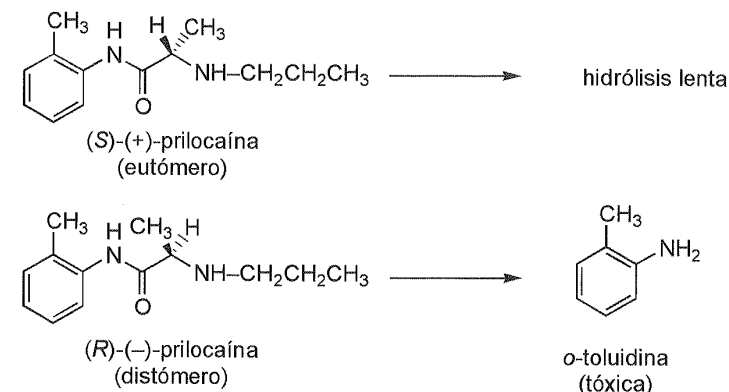


Figura 5.34. Estereoselectividad metabólica respecto al sustrato.

bolizan por igual cuando el propranolol se administra por vía parenteral. Así, para un mismo nivel plasmático del fármaco, la actividad resulta mayor si este se ha administrado por vía oral en vez de por vía parenteral.

b) *Estereoselectividad respecto al producto*: En este caso, el sistema enzimático es capaz de diferenciar entre los dos grupos químicamente equivalentes de un centro proestereogénico². Así, una molécula con centros proestereogénicos puede metabolizarse para dar selectivamente uno de los dos posibles enantiómeros del metabolito resultante (Figura 5.35).

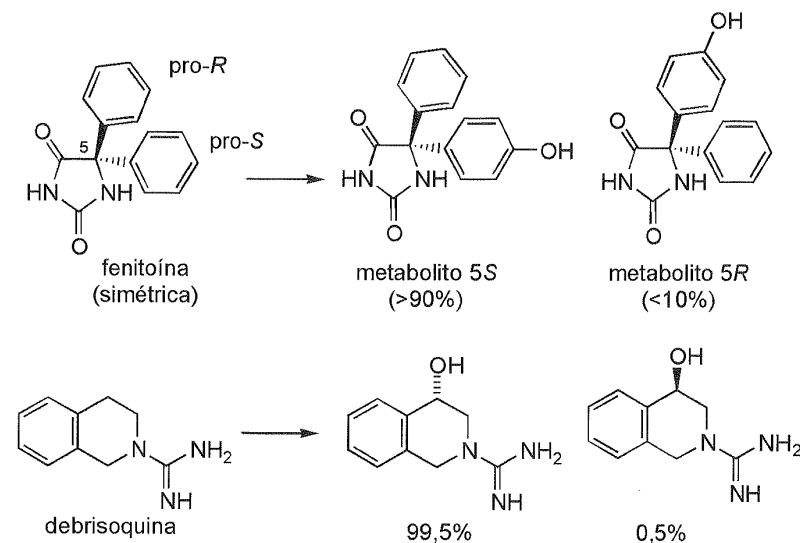


Figura 5.35. Estereoselectividad metabólica respecto al producto.

c) *Estereoselectividad respecto al sustrato y al producto simultáneamente*: En este caso, uno de los enantiómeros de una mezcla racémica conduce a un metabolito en el que se forma un nuevo centro estereogénico de forma diastereoselectiva. Un ejemplo es la β -hidroxilación de la (*S*)- α -metildopamina a la (1*R*,2*S*)- α -metilnoradrenalina (Figura 5.36).

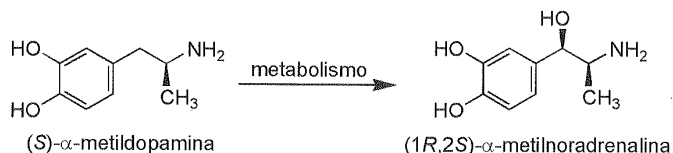


Figura 5.36. Estereoselectividad metabólica respecto al sustrato y al producto.

Existen otros fenómenos relacionados con la estereoselectividad en los procesos metabólicos. Así, pueden producirse *racemizaciones* por las que, aunque se administre un único enantiómero, se encuentra el racémico cuando se analizan los niveles plasmáticos del fármaco. Este fenómeno puede adquirir especial relevancia cuando la actividad farmacológica de ambos enantiómeros no es equivalente o cuando uno de los enantiómeros puede dar lugar a procesos tóxicos.

Por otra parte, se conoce el fenómeno de *inversión de configuración*. Por ejemplo, en los «profenos» (ácidos 2-arilpropiónicos antiinflamatorios) se ha demostrado que el distómero (*R*)-(-) se convierte metabólicamente en el eutómero (*S*)-(+). La reacción tiene lugar a través del correspondiente intermedio acil-CoA en un proceso estereoselectivo que tiene lugar exclusivamente a partir del distómero (Figura 5.37). No obstante, si bien podría considerarse que la administración de «profenos» como mezclas racémicas sería terapéuticamente aceptable, se ha demostrado que los acil-CoA derivados de los distómeros (*R*)-(-) pueden incorporarse en la biosíntesis de los lípidos, por lo que se recomienda la administración de este tipo de fármacos en forma enantioméricamente pura (Capítulo 4, Apartado 6.2).

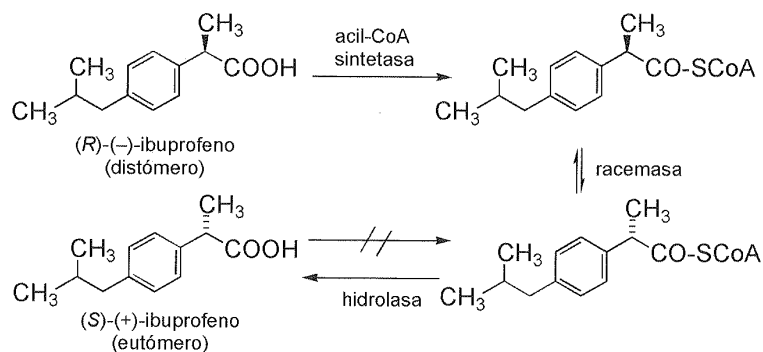


Figura 5.37. Inversión metabólica de los profenos.

Otro de los fenómenos relacionados con la estereoselectividad metabólica es la existencia de los llamados *polimorfismos metabólicos*. Se deben a diferencias genéticas entre individuos que condicionan el modo y la velocidad de metabolización de numerosos fármacos.

El fenómeno se estudió inicialmente con el fármaco *debrisoquina*. Se descubrió que la mayor parte de la población podía metabolizar el fármaco con rapidez y de forma estereoselectiva (Figura 5.35). Este segmento de población recibió el nombre de *metabolizadores rápidos* (MR). El resto de la población lo hacía con lentitud y de forma no estereoselectiva. Son los llamados *metabolizadores lentos* (ML), en los que se descubrió una deficiencia en un subtipo determinado de citocromo P₄₅₀. La importancia de esta serie de observaciones radica en que los metabolizadores lentos de debrisoquina lo son también de otros fármacos diferentes, entre los que se incluyen adrenérgicos, antidepresivos, antiarrítmicos y opiodes, por citar algunos de los más representativos. Estos individuos constituyen un grupo de riesgo ya que, las mismas pautas de dosificación utilizadas para los metabolizadores rápidos, pueden generar fenómenos de toxicidad por sobredosificación en la terapia con esos fármacos. Se da el caso de que entre ciertos grupos de población (orientales), este fenotipo es más frecuente que en otros (caucásicos). En la Figura 5.38 se indican dos ejemplos de fármacos para los que se ha observado polimorfismo metabólico, así como modelos de curvas de nivel plasmático para los distintos perfiles de metabolización.

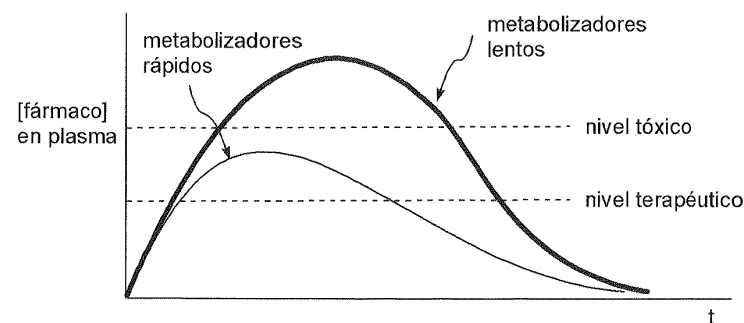
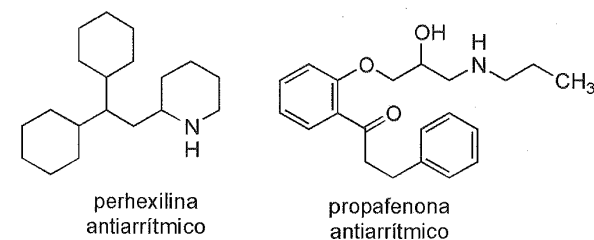


Figura 5.38. Fármacos que presentan polimorfismo metabólico.

En la actualidad, el estudio sistemático de los polimorfismos metabólicos se engloba dentro de la *farmacogenómica*. Esta nueva disciplina trata del estudio, desde un punto de vista genético, de las variaciones en la respuesta de cada individuo frente a la acción de los fármacos. Parece demostrado que la variabilidad observada en los efectos farmacológicos y de toxicidad frente a un determinado fármaco dentro de un grupo de población se debe, en gran medida, a fenómenos de polimorfismo genético. De entre ellos, los debidos a alteraciones de un solo nucleótido en un fragmento del genoma son los responsables de la mayor parte de las alteraciones observadas. En este contexto, se han dado a conocer diversos estudios en los que se demuestra la existencia de variaciones importantes en la inmensa mayoría de enzimas implicadas en los procesos metabólicos, lo que permite explicar las diferencias de metabolización observadas entre distintos grupos de población. La comprensión del papel que desempeñan los polimorfismos genéticos en la respuesta frente a determinados tipos de agentes terapéuticos es de esperar que ayude, a medio y largo plazo, al diseño de fármacos más eficaces por su mejor adaptación a las características genéticas de un determinado grupo de población.

5.5. DISEÑO DE FÁRMACOS BIORREVERSIBLES

Se denominan fármacos biorreversibles aquellos cuya actividad farmacológica está condicionada por los procesos metabólicos. Según cuál sea el resultado del metabolismo, podremos distinguir entre los *profármacos* y los *fármacos de inactivación controlada*.

5.5.1. Profármacos

Los profármacos son fármacos inactivos en sí mismos que dan lugar a un metabolito responsable de la actividad farmacológica. El diseño de profármacos suele realizarse con la finalidad de modificar alguna característica farmacocinética o galénica del fármaco con objeto de mejorar su aplicación terapéutica. A continuación se indican algunas de las aplicaciones más frecuentes:

a) Mejoras de índole galénico

En ocasiones, la finalidad de la utilización de profármacos obedece a cuestiones de índole galénico, tales como aumentar la *solubilidad* en agua para preparar formas farmacéuticas de vehículo acuoso. Así, por ejemplo, la prednisolona es un antiinflamatorio poco soluble en agua y no administrable por vía parenteral; su conversión en el correspondiente hemisuccinato da lugar a un derivado soluble en agua que puede revertir al fármaco activo por hidrólisis (Figura 5.39).

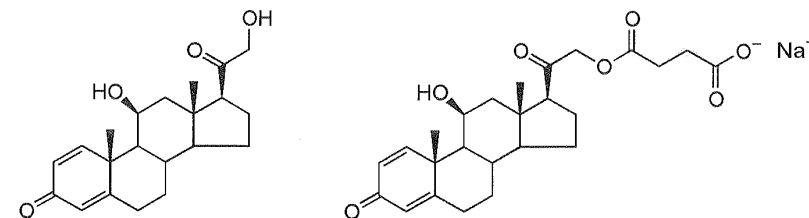


Figura 5.39. Prednisolona y su hemisuccinato.

En ocasiones, se pretende mejorar las *características organolépticas* en las formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, el cloranfenicol es un antibiótico de intenso sabor amargo que puede incorporarse en jarabes en forma del correspondiente palmitato, que es insípido (Figura 5.40).

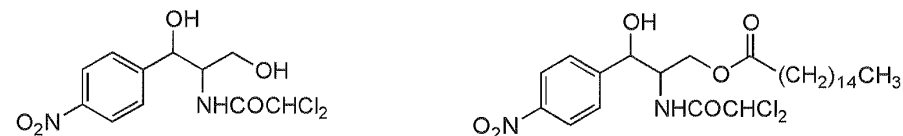


Figura 5.40. Cloranfenicol y su palmitato.

b) Mejoras de índole farmacocinético:

Pueden afectar a la *liberación* del fármaco. Por ejemplo, en hormonas como la testosterona (hormona androgénica y anabolizante), se puede conseguir una liberación lenta y constante por medio del correspondiente palmitato. De esta forma, el profármaco resultante es apto para su administración intramuscular a dosis relativamente elevadas, acumulándose en los tejidos grasos, de los que se irá liberando lentamente por hidrólisis. Este es el fundamento de la llamada «acción *dépôt*» (o de depósito), lo que representa una mejora importante tanto en las pautas de dosificación del fármaco como en los niveles plasmáticos resultantes (Capítulo 19). Así, serán posibles administraciones muy espaciadas que permitirán alcanzar niveles plasmáticos de la hormona semejantes a sus niveles fisiológicos (Figura 5.41).

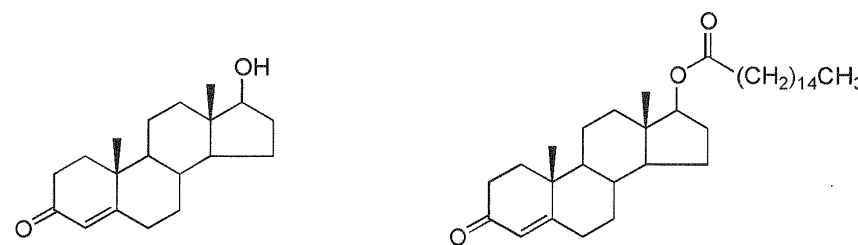


Figura 5.41. Testosterona y una de sus formas de depósito.

La *absorción* también puede modificarse favorablemente mediante el uso de profármacos. Este es el caso de la ampicilina, cuya absorción por vía oral es escasa debido a su elevada polaridad. Por este motivo, se utiliza en su lugar la pivampicilina, mucho más lipófila (Figura 5.42). En el mismo caso se encuentra el enalaprilato, un inhibidor de la enzima convertidor de angiotensina (ECA), que se emplea como profármaco en forma de éster étlico (enalapilo).

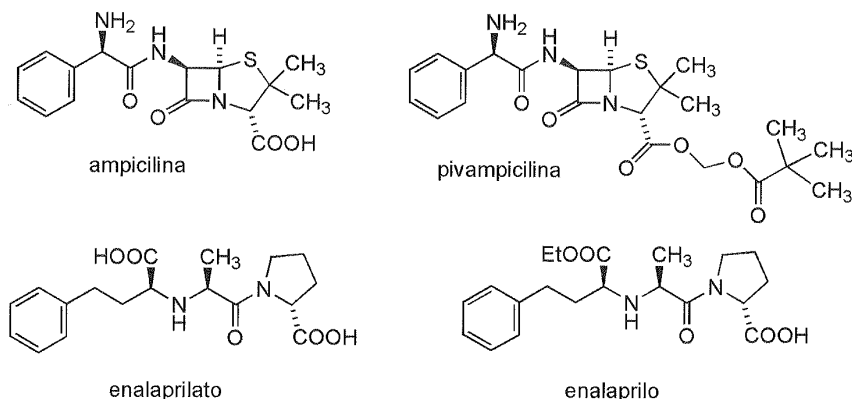


Figura 5.42. Profármacos en los que se mejora la absorción oral.

En ocasiones, el proceso que se pretende mejorar es la absorción a través de la piel. En el caso del *clioquinol*, un éster acetoximetílico del mismo se ha mostrado más efectivo que el ácido libre en el tratamiento de la psoriasis. También la dipivefrina es más activa que la adrenalina para el tratamiento del glaucoma, como consecuencia de su mejor absorción a través de la córnea en forma de pomadas (Figura 5.43).

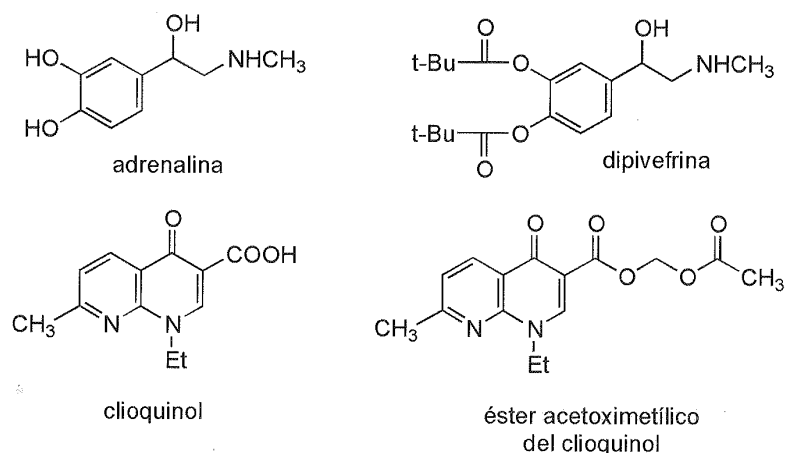


Figura 5.43. Profármacos en los que se mejora la absorción a través de la piel.

El uso de profármacos puede permitir la modificación de la *distribución* o *localización* de un fármaco concreto. Así, por ejemplo, la *hidrocortisona* (Capítulo 19) es un antiinflamatorio que, cuando se administra por vía tópica, difunde muy rápidamente por la piel y requiere el empleo de dosis repetidas para mantener una concentración local elevada. Una manera de paliar este inconveniente ha consistido en el diseño de un profármaco de tipo espirotiazolidina que origina metabólicamente un sulfuro capaz de formar un enlace de tipo disulfuro con los restos de cisteína de las proteínas de la piel y limitar así su distribución (Figura 5.44). Esta forma de depósito libera lentamente la hidrocortisona por hidrólisis, lo que permite alcanzar niveles plasmáticos más adecuados que por administración directa del fármaco.

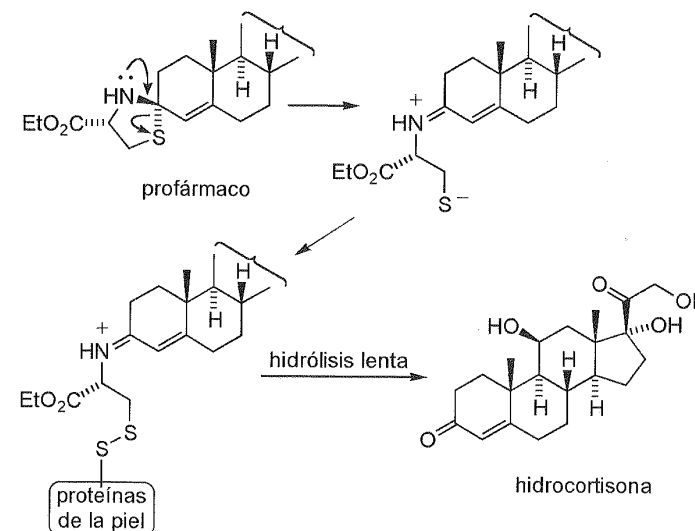


Figura 5.44. Profármaco de distribución limitada de la hidrocortisona.

Otro ejemplo de control en la distribución lo encontramos en las sulfonamidas antibacterianas. Estos compuestos presentan un grupo polar que impide su absorción intestinal (Capítulo 26). La eliminación metabólica de dicho grupo por parte de la flora bacteriana intestinal conduce a la sulfonamida activa. Puesto que esta eliminación tiene lugar en la parte final del tracto gastrointestinal, el uso de estas sulfonamidas queda condicionado al tratamiento de infecciones localizadas en esa zona (Figura 5.45).

Las sulfonamidas indicadas en la figura constituyen ejemplos representativos de dos de las estrategias más habituales empleadas en el diseño de este tipo de compuestos. Así, el ftalilsulfatiazol se considera un *profármaco transportador* del sulfatiazol en el que el grupo ftalilo se comporta como un *grupo modulador lábil*. Este tipo de grupos, denominados genéricamente *grupos mo-*

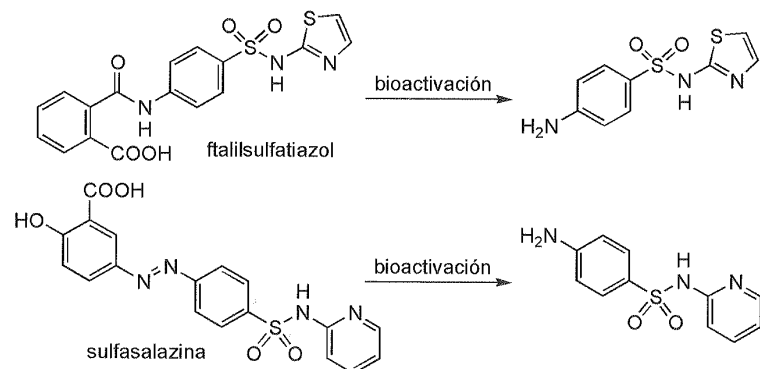


Figura 5.45. Sulfonamidas antibacterianas de distribución controlada.

duladores, se caracteriza por requerir procesos hidrolíticos, químicos o enzimáticos, para proporcionar la especie activa. Por otra parte, la sulfasalazina es, además, un ejemplo de los denominados *profármacos bioprecursores*, que se caracterizan por requerir procesos de activación no hidrolíticos para su activación. En el ejemplo indicado, la activación metabólica tiene lugar por reducción del grupo azo.

También algunas β -haloalquilaminas anticancerosas se han diseñado como fármacos de este tipo. En los tumores sólidos se dan condiciones favorables para la reducción metabólica, como consecuencia de los menores niveles de oxígeno y de la elevada acidez. Con estas premisas se diseñaron las β -haloalquilaminas indicadas en la Figura 5.46 como bioprecursores de una mostaza nitrogenada alquilante tras la reducción metabólica de los grupos funcionales en posición *para* del anillo aromático. Así, en estado de profármaco, el carácter atrayente de electrones de dichos grupos (sulfóxido, nitro, azo) impide la formación de la sal de aziridinio, que es la especie alquilante activa (Capítulo 4).

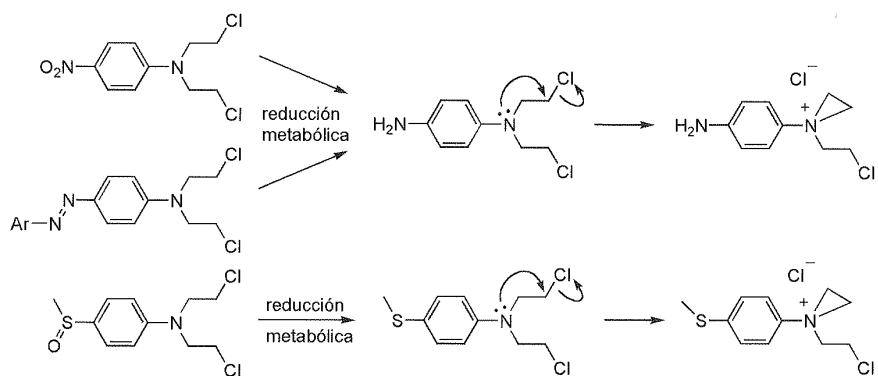


Figura 5.46. Ejemplos de fármacos bioprecursores.

Sin embargo, tras la reducción en las células tumorales a sulfuro y anilina, el carácter dador de electrones de estos grupos favorece la formación de la especie alquilante con la consiguiente activación del fármaco.

En otros casos, los profármacos bioprecursores requieren procesos de oxidación para su activación. Tal es el caso de la 3-(*p*-clorofenil)pirrolidina, un bioprecursor del baclofeno que puede atravesar la barrera hematoencefálica para dar niveles apreciables del fármaco en el sistema nervioso central (Figura 5.47).

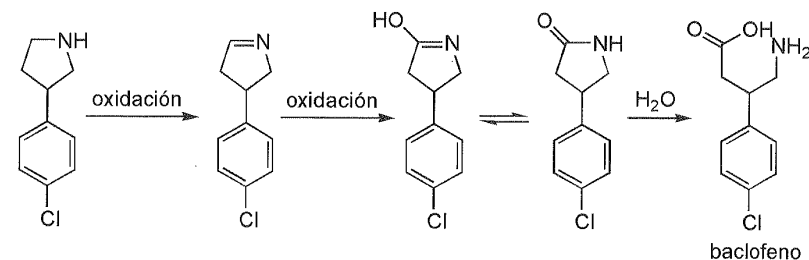


Figura 5.47. Bioactivación de la 3-(*p*-clorofenil)pirrolidina.

Algunos profármacos se han diseñado por incorporación de un fragmento polivalente que actúa simultáneamente como modulador y bioprecursor. Son los denominados profármacos mixtos. Este concepto es el que ha aplicado Bodor en el diseño de bioprecursores de distribución selectiva en el sistema nervioso central a partir de un éster del ácido dihidropiridina-3-carboxílico como fragmento polivalente. Este fragmento está relacionado estructuralmente con la porción de dihidropiridina de la coenzima NADH (Figura 5.48). Los

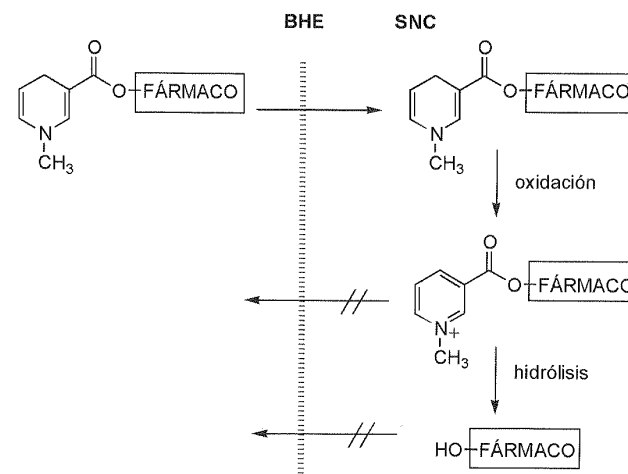


Figura 5.48. Diseño de profármacos mixtos para su localización en el sistema nervioso central.

profármacos resultantes son muy lipófilos y atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, ya que pueden valerse del sistema de transporte facilitado propio de la coenzima NADH. Una vez en el interior del sistema nervioso central, la porción de dihidropiridina se oxida a la correspondiente sal de piridinio (por analogía con el sistema NADH/NAD⁺), por lo que el compuesto ya no puede abandonar el sistema nervioso central. La hidrólisis final del éster piridinio-3-carboxílico conduce a la especie activa del fármaco.

La dopamina y la fenitoína son dos ejemplos de fármacos sobre los que se ha aplicado este tipo de modificación (Figura 5.49).

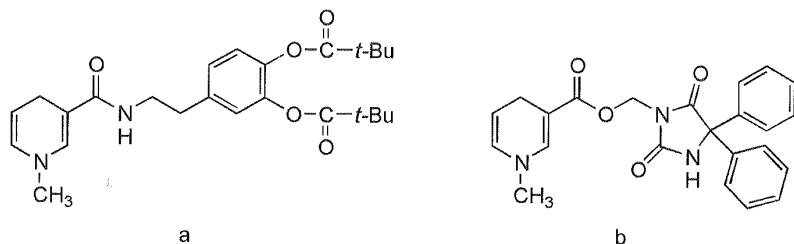


Figura 5.49. Profármacos mixtos de la dopamina (a) y de la fenitoína (b).

De la comparación de las dos estrategias anteriores para el diseño de profármacos (transportadores frente a bioprecursores) pueden extraerse las siguientes conclusiones:

a) Los profármacos transportadores presentan un fragmento adicional lábil, destinado a modificar su localización o distribución, que se une temporalmente al fármaco. Dicho fragmento no se encuentra presente en los profármacos bioprecursores.

b) Los profármacos transportadores presentan una alteración importante de la lipofilia con relación a la forma activa. Por el contrario, la lipofilia permanece prácticamente inalterada en los profármacos bioprecursores.

c) La activación metabólica de los profármacos transportadores suele ser de tipo hidrolítico (químico o enzimático), mientras que en los profármacos bioprecursores implica procesos *redox* propios de reacciones metabólicas de Fase I.

Dado que el diseño de profármacos bioprecursores viene dictado por las transformaciones funcionales que cabe esperar para la molécula original como resultado de los procesos metabólicos a los que estará expuesta, durante los últimos años ha emergido el concepto de *análisis retrometabólico* como herramienta para el diseño de este tipo de profármacos.

5.5.2. Fármacos de inactivación controlada (fármacos «blandos» o «soft drugs»)

Reciben este nombre aquellos fármacos que se administran en una forma activa capaz de experimentar una inactivación metabólica rápida, predecible y controlada. De esta manera, no sólo se reducen los riesgos de toxicidad, sino que también se puede controlar la duración de la acción del fármaco. Así, basta con interrumpir la administración para que cese el efecto. El concepto de fármaco blando es opuesto al de profármaco. Mientras que un profármaco es una especie *inactiva* diseñada para favorecer su activación a través de una ruta metabólica determinada, un fármaco blando es una especie *activa* diseñada para que se inactive metabólicamente de forma controlable.

En general, los fármacos blandos tienen una vida media más corta que los correspondientes análogos «duros» y suelen administrarse por vía endovenosa, por lo que su uso está limitado a la terapia hospitalaria. En la Figura 5.50 se muestran algunos ejemplos de fármacos blandos.

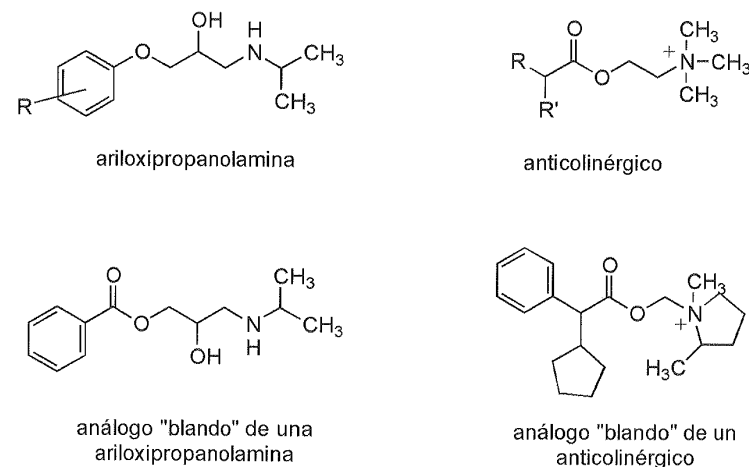


Figura 5.50. Ejemplos de fármacos «blandos».

Como puede observarse, los análogos blandos guardan una estrecha relación estructural con los correspondientes fármacos duros de los que derivan. Presentan propiedades fisicoquímica similares, si bien su toxicidad es menor como consecuencia de una fácil y rápida hidrólisis metabólica.

Notas

1. La llamada fracción microsómica de las células hepáticas es el precipitado resultante de la centrifugación a 100.000 g del homogenizado hepático. Los microsomas, por tanto, no son ningún orgánulo celular definido sino una fracción del homogenizado hepático, especialmente abundante en retículo endoplasmático liso.
2. Un centro proestereogénico es aquel que conduce a un centro estereogénico como resultado del cambio de uno de sus sustituyentes por otro distinto de los ya presentes.

6

Estrategias en la búsqueda de nuevos fármacos

Uno de los objetivos fundamentales de la Química Terapéutica es la búsqueda de nuevos fármacos que resulten más potentes, más selectivos y menos tóxicos en su acción terapéutica. Sin embargo, el proceso de búsqueda de nuevos fármacos no sólo está condicionado por estas premisas sino que también deben tenerse en cuenta otros aspectos. Entre ellos cabe destacar, además de consideraciones económicas, el interés científico y terapéutico que justifiquen el desarrollo de un nuevo fármaco frente a otros fármacos ya existentes con las mismas o parecidas aplicaciones terapéuticas, así como la prioridad del proyecto dentro de las líneas de investigación que puede desarrollar simultáneamente una compañía farmacéutica, es decir, evaluar objetivamente si el proyecto representa una opción de futuro o bien debe desarrollarse de forma inmediata.

En la Figura 6.1 se indican algunas de las etapas más representativas del desarrollo de un fármaco. Dada la enorme inversión económica y de tiempo que se requiere para alcanzar la fase de comercialización, es fácil comprender la importancia de las etapas iniciales (identificación y optimización de un «cabeza de serie» o «hit»¹) en el conjunto del proceso. Otro aspecto a destacar del mismo es que puede quedar interrumpido, o requerir la vuelta a una etapa anterior, si las propiedades de la molécula en desarrollo no son las adecuadas.

En este capítulo se tratarán de forma muy esquemática las distintas estrategias que se han empleado para el descubrimiento de nuevos compuestos farmacológicamente activos (cabezas de serie). Desgraciadamente, puesto que no existen pautas concretas al respecto, este es uno de los aspectos que requiere mayor creatividad, intuición y acierto en todo el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco.