



Imagen tomada de:

https://www.google.com.mx/search?q=farmacos&biw=1366&bih=613&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwi3sMHYm6DQAhWE54MKHT4_ApUQ_AUIBigB#imgsrc=boGz4Njx6vTuZM%3

A

El viaje de los fármacos por el cuerpo humano

Iván de Jesús Arellano Palma

Todos nos enfermamos y por ello visitamos al médico. Ahí, después del protocolo usual y las inspecciones rutinarias, el médico nos da su veredicto y recomienda, según sea el caso, descansar, comer mejor, hacer ejercicio y nos receta, con letra ininteligible, fármacos con nombres raros y caros, así como recomendaciones de dosis y tiempos de uso. Este artículo hablará sobre el mundo de los fármacos, desde los enormes retos de desarrollarlos hasta su diseño y cómo funcionan.

Fármacos para todos y para todo

Los fármacos son parte inseparable de nuestra vida y vivimos rodeados de ellos. Nos pueden salvar la vida y a veces por exceso quitárnosla. Hay

fármacos muy populares como la aspirina; según las estadísticas, cada año en el mundo se toman 35,000 toneladas, o sea, ¡el peso del Titanic! Hay fármacos para todos y para todo: para aliviar los síntomas de una gripe común, un dolor de estómago o de cabeza, o para tratar el cáncer, enfermedades metabólicas o problemas psiquiátricos. Pero ahí no para la cosa, hay fármacos para la actividad sexual, para conciliar el sueño, para olvidar el dolor físico en cuestión de segundos, para la pérdida de cabello y hasta para aguantar las borracheras de los fines de semana.

Inhibir o no inhibir, aumentar o no aumentar

Decía mi profesor de señalización celular de la UAM: “un fármaco sólo puede hacer tres cosas: unirse a sus blancos que normalmente son receptores celulares, unirse a enzimas o proteínas que no son receptores para inhibir su función, activarla o simplemente no hacer nada”. Todos reímos y la mayoría pensamos que era fácil hacer un fármaco. Aunque el profesor tenía algo de razón, para que un fármaco pueda cumplir con todos esos requisitos y ser efectivo necesita ser mucho más que un potente modulador de su blanco; es decir, unirse específicamente a su receptor, proteína o enzima en una cantidad suficiente, y administrarse en dosis adecuadas. Además debe permanecer sólo el tiempo suficiente en el organismo para hacer efecto, evitar los famosos efectos secundarios y ser fácilmente eliminado después de cumplir su función, entre otras cosas. Esto ya no se ve tan fácil.

Para que un fármaco sea efectivo debe de unirse a un número suficiente de moléculas blanco, o sea, a los receptores o enzimas a las que va dirigido. Y la pregunta inevitable es ¿cómo miden eso los farmacólogos? Para contestarla debemos conocer la constante de disociación, que es la tendencia del fármaco o ligando a unirse a su blanco. El factor que determina la eficacia del fármaco es su afinidad con el blanco; las moléculas del fármaco ocupan progresivamente centros de unión de su proteína blanco a medida que aumenta su concentración, hasta alcanzar un límite (ver la gráfica 1). La constante de disociación (K_d) es muy útil porque cuando ésta

da un valor numérico pequeño, la interacción con el blanco es mayor y, viceversa, si su valor numérico es muy grande su interacción es poca o nula. La constante de disociación se calcula dividiendo la concentración del fármaco y el receptor medidos por separado y multiplicados entre sí, entre la concentración del fármaco y el receptor unidos. Aquí la expresión matemática de lo ya citado. La constante de disociación es un resultado adimensional, es decir, no tiene unidades con que caracterizarla.

$$K_d = \frac{[L][R]}{[L \cdot R]}$$

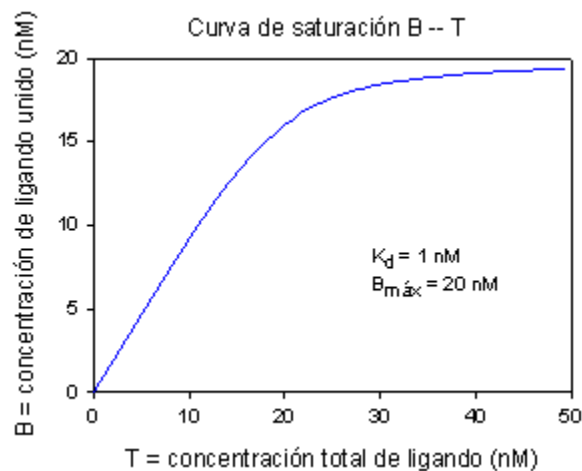


Figura 1. Curva de saturación de un ligando unido al receptor. Esta unión forma el complejo receptor-ligando RL. En los casos simples e ideales la reacción sigue un comportamiento simple; es decir, se puede representar con una curva de saturación sencilla como la que se muestra aquí. Vemos que cuando la concentración total del fármaco por separado aumenta, la concentración del ligando unido a su receptor aumenta también y llega hasta cierto límite, después del cual se estabiliza y se satura. Por eso intentar tomar más fármaco será inútil pues éste ya no se unirá a su molécula blanco. La constante de disociación K_d de unión de este ejemplo es 1nM y la concentración de ligando unido será de 20 nM. Aclaremos que nM es nanomolar y es una medida de concentración utilizada en la química. Tomada de https://www.google.com.mx/search?q=curva+de+union+a+ligando&biw=1366&bih=613&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiA6-mflaDQAhUR0IMKHTMbBiMQ_AUIBigB#imgsrc=zcxtAife5BJiAM%3A

Se dice que un fármaco es un buen modulador de su blanco cuando después de localizarlo llega hasta él para hacer su trabajo. Pero no es la única chamba del fármaco, también debe cumplir algunas características que mencionaremos a continuación.

¿Fácil ser fármaco? ...¡para nada!

En la película *Viaje fantástico*, del año 1966, un grupo de científicos se reduce a un tamaño microscópico –no me pregunten cómo– para internarse en el cuerpo de un espía y eliminarle un coágulo en el cerebro. Para ello usan también un micro-submarino y se internan en el cuerpo del espía en una fantástica aventura. Nosotros simularemos lo mismo, pero para ver cómo funciona un fármaco. Así que toma tu fármaco favorito –el mío es la metadoxina– y prepárate para el viaje. La única condición es que el fármaco elegido sea un buen modulador de su blanco, y para cumplir con ello debe pasar antes algunas pruebas. Una vez ingerido el fármaco de tu elección, el primer obstáculo será que tenga una adecuada absorción y distribución en tu persona y que pueda tener un metabolismo conveniente (transformación). Este último tiene que ser adecuado para que puedas excretarlo finalmente, pero no sólo para eso sino, en algunos casos, para que el fármaco sea una sustancia más efectiva para realizar su función. Al estudio de estas propiedades, los farmacólogos le han dado el nombre de ADME (figura 2) por las letras iniciales de las propiedades que debe tener el fármaco.

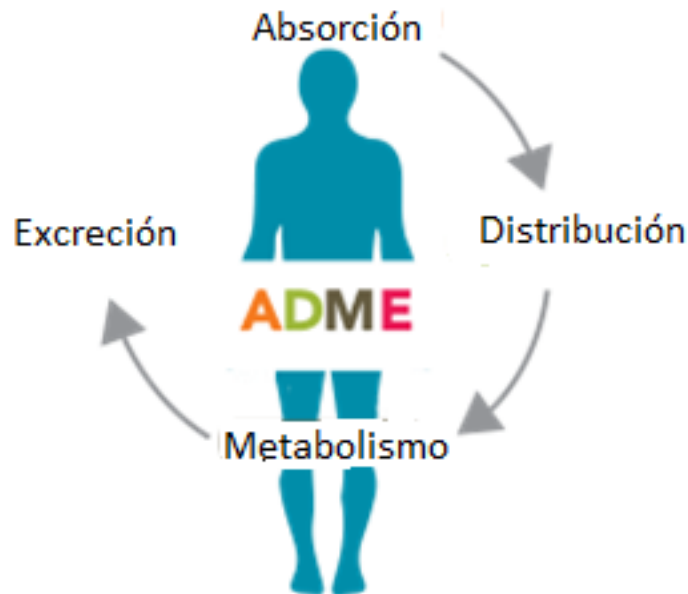


Figura 2. El proceso global llamado ADME. Absorción del fármaco como primer paso, una posterior distribución y metabolismo como segundo, para llegar a una excreción como tercero y último paso. Tomado y modificado de https://www.google.com.mx/search?q=ADME&biw=1366&bih=613&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjut8-UhqDQAhXLxYMKHV2EDMsQ_AUIBigB#imgrc=f0LbyzZ6eW7qnM%3A

En un principio vemos que el fármaco –y nosotros con él en nuestro interior– tuvo que sobrevivir a la acidez del estómago y posteriormente ser absorbido en el intestino por las células del epitelio intestinal. Fue emocionante ver cómo atravesó las membranas celulares y nos asombramos al observar que las moléculas grandes o muy polares no pudieron hacerlo (las moléculas polares son llamadas así porque tienen su centro de carga positiva y negativa separada una de la otra). Ahora entendemos por qué algunos fármacos se administran por vía oral y otros por vía intravenosa. Resulta difícil conocer la capacidad de absorción de cada fármaco en especies animales y luego hacer extrapolaciones a los humanos. Pese a esos inconvenientes, se han hecho algunas generalizaciones útiles para conocer la capacidad de absorción que describiremos a continuación.

Después de trabajar más de 30 años en Pfizer, el médico y químico Christopher Lipinski se dio cuenta de algunas características que tienen los

fármacos con mala absorción, es decir, se absorbe muy poco de ellos y por ende es muy probable que no puedan cumplir su función. En base a ellas estableció cuatro reglas para garantizar una buena absorción que son conocidas como reglas de Lipinski: el peso molecular de un fármaco no debe ser mayor de 500, esto es, que las moléculas que lo componen no deben ser grandes ni pesadas; el número dador de puentes de hidrógeno debe ser mayor de 5 y el número de aceptores de puentes de hidrógeno debe ser mayor de 10. Estas dos últimas reglas tienen que ver con la polaridad de la molécula para que pueda atravesar las membranas. Y por último, el coeficiente de partición, que se mide como un logaritmo y que debe ser mayor de 5. Este coeficiente indica la tendencia de una molécula a disolverse en las membranas celulares.

En resumen, las reglas empíricas de Lipinski nos dicen qué tan adecuado puede ser un fármaco para que sea absorbido y pueda realizar su acción cuando se toma oralmente. Una aclaración, sólo los fármacos tomados oralmente tienen que pasar por la primera etapa de absorción, los fármacos que no se toman oralmente, pasan directamente a la distribución.

Esto siempre queda mejor explicado con un ejemplo específico: la morfina. Este fármaco que se usa como un potente analgésico, no cumple con ninguna de las reglas de Lipinski pero se considera que tiene una biodisponibilidad moderada, es decir, se absorbe en cantidad suficiente para que pueda llegar a su molécula blanco, aunque no cumpla las reglas de Lipinski (véase figura 3).

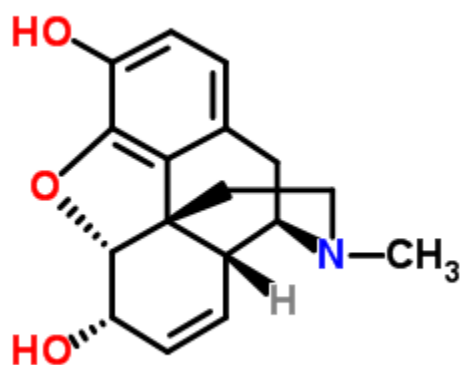


Figura 3. La morfina tiene un peso molecular de 285, un coeficiente de partición de 1,28, cuatro aceptores de puentes de hidrógeno y dos dadores de puentes de hidrógeno (mostrados en rojo), por lo que se considera un fármaco con una biodisponibilidad aceptable –alrededor del 40%–.

<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4450907.html>

Pues bien, hemos pasado por la primera etapa de nuestro viaje con el fármaco. Ahora viajaremos por el torrente sanguíneo para conocer su distribución –segundo paso–. Y empezamos con un pequeño inconveniente porque si nuestro fármaco tiene muchos componentes hidrofóbicos –repelentes al agua– y no se llevan bien con ella, tendremos que viajar abordo de la albúmina, que tiene una parte repelente al agua y otra afín a ella. La albúmina es la proteína más abundante en la sangre y por eso nuestro fármaco inevitablemente terminará en ella. Pero existe otro pequeño inconveniente, y es que la albúmina viaja por todo el cuerpo y nos puede desviar mucho del destino del fármaco. Ahora, si en el recorrido por el torrente sanguíneo llegamos a diferentes compartimentos tejidos o fluidos – como los llaman los farmacólogos –, veremos que si nuestro fármaco es eficaz llegará a su blanco en cantidad suficiente para cumplir con su objetivo y ejercer su función; es decir, sabremos por la constante de disociación si nuestro fármaco en su viaje llegó a su destino. Si un fármaco tiene una

amplitud de distribución grande, es decir, si el compuesto se distribuye entre varios compartimentos, el fármaco será poco eficaz (figura 4).

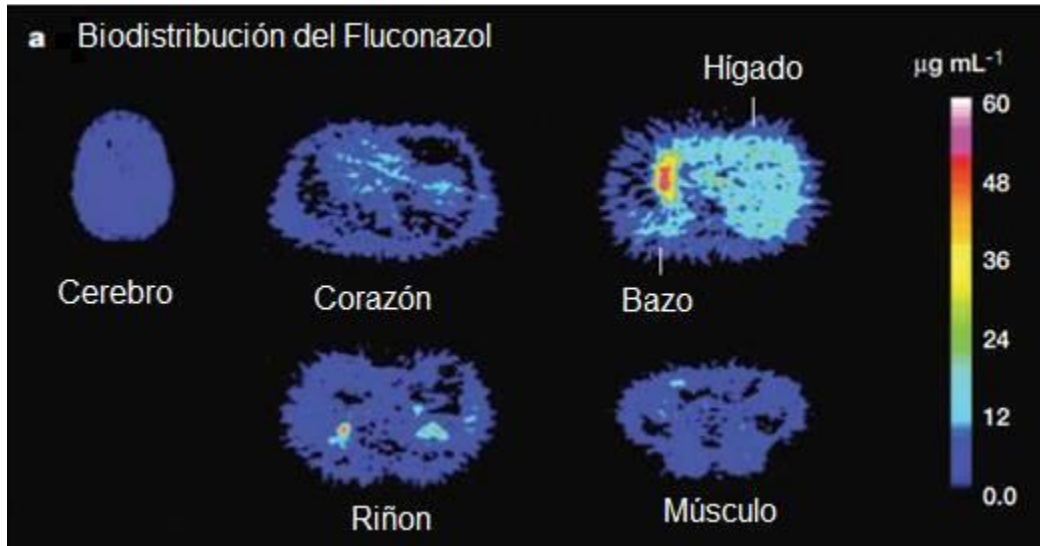


Figura 4. El fluconazol es un fármaco con una amplia distribución en el organismo humano, y por ende no tan eficaz. Por medio de una tomografía de emisión de positrones (PET) vemos la distribución del fármaco 90 minutos después de su consumo. En la parte derecha se pueden ver las cantidades de trazas de fluconazol y observamos que donde hay más concentración del fármaco es en el hígado y el riñón. Tomado y modificado de Rudin y colaboradores.

Por último debo añadir que el fármaco con el que viajamos es una molécula extraña o compuesto xenobiótico, es decir, ajeno al cuerpo. Entonces tenemos que evitar –o no– las defensas de nuestro hospedero –aquí es donde interviene el sistema inmune, que se encuentra en todo nuestro viaje– para impedir que sea eliminado del organismo antes de cumplir con su importante función.

El hígado en la mitad del viaje

Mi órgano favorito es el hígado ya que lleva a cabo más de 500 funciones, se dice fácil. Es un órgano tan noble y trabajador que Pablo Neruda le dedicó una oda. Pero regresemos al tema. Al llegar a los hepatocitos – células del hígado– vemos que nuestro fármaco puede ser metabolizado o

desintegrado por este órgano –paso 3–, lo cual plantea una seria amenaza a su efectividad pues puede disminuir su concentración. Si éste es el caso, nuestro médico debió habernos indicado tomar más a menudo el fármaco o una dosis mayor, ya que es rápidamente eliminado por el hígado.

En los hepatocitos vemos que nuestro fármaco es metabolizado de las dos formas más comunes que utiliza el hígado: la oxidación y la conjugación, una después de la otra. Si se oxida nuestro fármaco, se favorece su excreción o desecho ya que se hace más soluble en agua o lo introduce en grupos funcionales –átomos o grupos de átomos que le otorgan características de reactividad particulares a las moléculas– para realizar reacciones posteriores de eliminación que pueden suceder, como veremos más adelante, en el mismo hígado o en el riñón.

Después el fármaco sufre el proceso de conjugación, esto es, se le agregan diversas moléculas como el glutatión, el ácido glucurónico y algunos sulfatos. Estas conjugaciones de moléculas tienen como objetivo aumentar su solubilidad en agua y proporcionar etiquetas que dicen “tengo que ser desechado”.

El hígado no es el único sitio donde se realiza la transformación metabólica del fármaco, existen otros sitios como el riñón, la sangre, el pulmón, las glándulas suprarrenales y el intestino delgado, aunque la mayoría de veces se realiza en el hígado (ver figura 5).

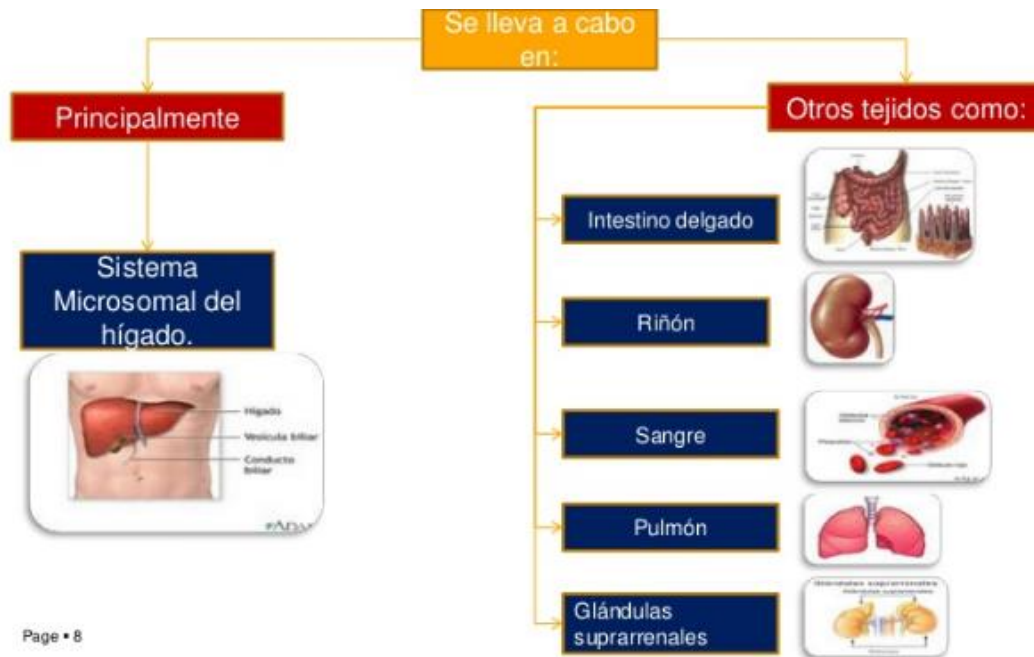


Figura 5. Los sitios donde se lleva a cabo el metabolismo de los fármacos. Las fases de oxidación y conjugación son llevadas a cabo en el hígado –sistema microsomal– y dado que en los otros tejidos no ocurren estas reacciones a veces se les conoce como sistemas no microsomales. <http://es.slideshare.net/farmanajera/metabolismo-de-los-farmacos>

Como en todo, hay excepciones. Algunos fármacos al ser metabolizados aumentan su actividad en vez de favorecer su eliminación o bajar su actividad. Un ejemplo de esto es el minoxidilo –un fármaco que estimula el crecimiento del cabello– que al ser conjugado por medio de sulfatos aumenta su actividad farmacológica.

Todo lo que inicia tiene que terminar dice el famoso dicho. Pues aquí llegamos al fin del viaje y tenemos que ser eliminados de la circulación y excretados por dos rutas principales y que tal vez son la parte menos atractiva del viaje, la orina o las heces fecales. Viajemos al riñón y de nuevo un poco al hígado –aunque, de nuevo, no son los únicos participantes en la eliminación–, nuestra parada final.

Vayamos al riñón. Los fármacos y metabolitos remanentes pueden ser eliminados por la orina. Para este proceso la sangre debe atravesar una red

de finos capilares que actúan como si fueran filtros. Vale la pena mencionar que algunos compuestos de bajo peso molecular como el agua, los nucleótidos o las moléculas de glucosa, pueden reabsorberse aquí y regresar a la circulación sanguínea, entonces los fármacos y metabolitos que pasan esta filtración y no son reabsorbidos se desechan por la orina.

Ahora seremos eliminados por la otra vía que incluye a la vesícula biliar y el intestino para salir excretados por las heces fecales –no todo es agradable en los viajes–. Pero podemos seguir otro viaje alterno, si no somos eliminados somos reabsorbidos por el torrente sanguíneo o somos degradados por enzimas digestivas. Por último vale la pena mencionar que algunos fármacos entran a la circulación entero hepática, en donde se reciclan y se desplazan desde la circulación sanguínea al hígado, de ahí a la vesícula biliar, después al intestino, de nuevo al hígado y a la circulación sanguínea. Este ciclo disminuye la velocidad de excreción de algunos fármacos y puede ser un inconveniente.

Por último, los farmacólogos tienen un concepto útil para medir la velocidad de eliminación de un fármaco y se llama vida media. Este concepto teórico indica qué tanto tiempo permanece en el humano una concentración eficaz de un fármaco después de su administración y el dato es de suma utilidad. Por ejemplo, un fármaco con vida media larga debe tomarse una sola vez al día, mientras unos con vida media corta, dos o tres veces al día.

Hemos llegado, ahora sí, al fin del viaje. Espero lo hayas disfrutado tanto como yo he disfrutado relatarlo. Como en todo viaje siempre hay un aprendizaje espero que éste te haya servido para entender el funcionamiento de los fármacos y por qué hay que hacer caso a las recomendaciones del médico en cuanto a dosis y tiempo de uso. Mi recomendación final es vuelve pronto a *Cienciorama* y no te automediques.

Bibliografía

- Dawson, Taylor y Reide, *Lo esencial en farmacología*, Cursos Crash, España, 2007, segunda edición.
- Rudin, M. y Weissleder, R., “Molecular imaging in drug discovery and development”, *Nature reviews*, 2003.
- Stryer, L., Berg J. y Timoczko, J, *Bioquímica con aplicaciones clínicas*, Editorial Reverté, España, 2007