

¿Es necesario conocer el proceso de diseño de fármacos antes de su prescripción? Is it necessary to know the drugs design process before prescribing them?

Lic. Elso Manuel Cruz Cruz

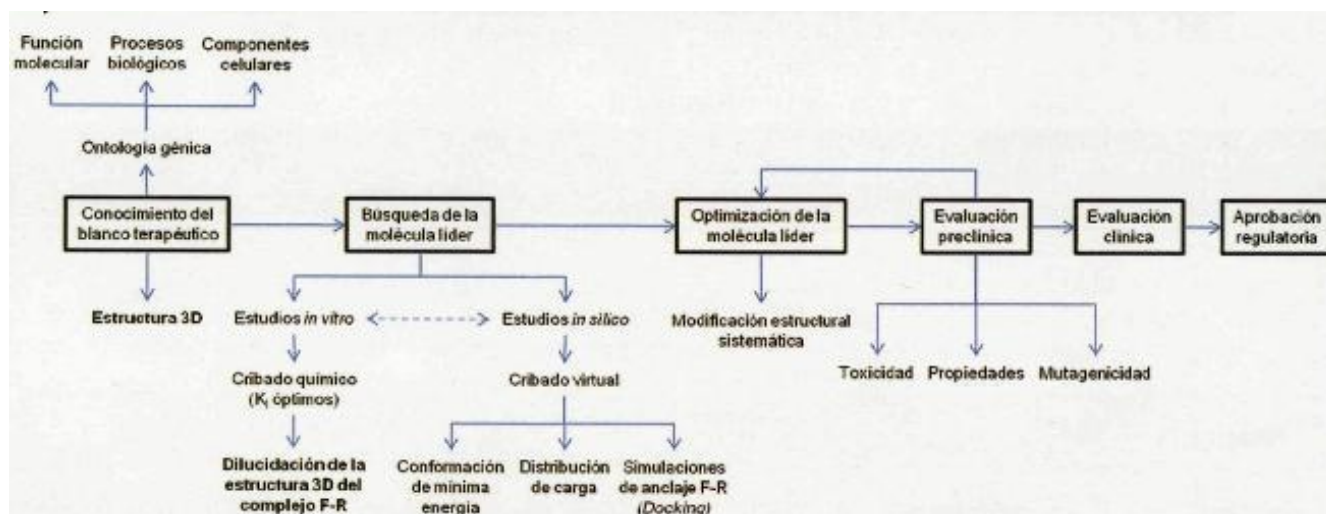
Licenciado en Química. Doctor en Ciencias Químicas. Investigador Agregado. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Cuba. Correos electrónicos: elso@ltu.sld.cu, elso.cruz@gmail.com.

La búsqueda y desarrollo de un nuevo medicamento son dos fases que condicionan lograr un producto útil en la terapéutica. La búsqueda comprende toda la fase que permita asegurar que el compuesto propuesto tiene un perfil deseable de actividad; comprende desde la síntesis, el aislamiento de la fuente natural, o la obtención biotecnológica y toda la fase preclínica, incluida la toxicología; garantizando que el compuesto es aceptable, en cuanto a eficacia y seguridad, para su ensayo en seres humanos. Se estima que esta fase puede necesitar para su ejecución hasta unos seis años, en dependencia de las condiciones tecnológicas existentes. La segunda fase, desarrollo del fármaco, comprende los estudios clínicos y el registro farmacéutico y puede durar otros seis años, extendiendo todo el proceso a unos 12 años, siempre condicionado por la infraestructura tecnológica y disponibilidad de recursos del país

donde se desarrolle. El costo suele estar por los cien o más millones de dólares por cada nuevo medicamento que salga al mercado. Lo más alarmante es que sólo una de cada 10 000 moléculas ensayadas pasa a la fase de desarrollo; de ellas, una de cada 100 000 supera los ensayos clínicos y logra registrarse y sólo tres de cada diez nuevos medicamentos registrados recupera su inversión inicial. Por tal motivo, el diseño racional de fármacos constituye una herramienta casi indispensable en el desarrollo actual de nuevos medicamentos, contribuyendo a un aumento de las posibilidades de éxito y a un decrecimiento sustancial de los costos. (1, 2)

El desarrollo de medicamentos cada vez más seguros, adecuados y efectivos en el tratamiento de enfermedades, es una tarea que requiere del esfuerzo coordinado e inteligente de un elevado número de profesionales de distinta formación.

Secuencia general de aspectos a tener presente en la búsqueda y desarrollo de un nuevo medicamento



Si se conoce la base biológica de una enfermedad o de un desarreglo metabólico, es posible diseñar un medicamento, utilizando un mecanismo de aproximación al proceso patológico. Cuando se conoce este proceso en su base molecular y se pueden definir las moléculas implicadas en el mismo, es posible diseñar medicamentos que interactúen con la molécula responsable, de tal forma que la modifique y con ello la patología.

Lo primero sería definir la base molecular del proceso patológico, para lo cual es preciso conocer los diversos pasos implicados en lo fisiológico que conlleva la realización de una función normal y el conocimiento de qué paso, exactamente, es el que está alterado en la situación patológica. La lectura del genoma humano significó un salto de avance en este sentido, constituyendo un referente para el auge de la medicina a nivel molecular.

A pesar de la declarada complejidad, rigurosidad y costos de la producción de medicamentos, que una vez registrados cuentan con una detallada ficha técnica con toda la información necesaria para los profesionales, y el tradicional prospecto para los pacientes, existen profesionales que prescriben medicamentos que obvian esta información, o al menos no siguen lo establecido en ellas. Modifican las dosis, irrespetando todos los resultados de las minuciosas investigaciones de la farmacodinámica y la farmacocinética realizadas a esos medicamentos. En ocasiones pueden hasta pretender indicar el medicamento en una afección para la cual no ha sido aprobado, desconociendo las más elementales reglas éticas que rigen la experimentación en humanos y las regulaciones del sistema de salud cubano, que cuenta con un órgano rector para los ensayos clínicos. Afortunadamente, en las unidades organizativas del sistema de salud existen órganos asesores, consejos científicos y comités de ética de la investigación, que tienen la función de evitar que estas cosas ocurran.

En este sentido es necesario abordar el tema de la formación de los profesionales médicos. Los programas de estudio actuales de la farmacología no disponen del fondo de tiempo necesario para profundizar conceptos básicos que permitan comprender aspectos medulares de farmacodinámica y farmacocinética, igual ocurre con los contenidos relacionados con el proceso de búsqueda y síntesis de nuevos fármacos, la experimentación con medicamentos y los ensayos clínicos. No todo este bagaje de conocimientos puede quedar para la formación posgraduada.

Diseño de fármacos por métodos tradicionales

Se centran en el descubrimiento de nuevos compuestos considerados como líderes o cabezas de serie, y su posterior variación estructural. En la búsqueda del cabeza de serie se pueden aplicar varios métodos, como: el empleo de productos activos presentes en drogas utilizadas en la medicina tradicional o el estudio de nuevos compuestos obtenidos por síntesis química o biotecnología. Ambos métodos requieren de la existencia previa de una amplia batería de ensayos biológicos cuidadosamente diseñados, que permitan determinar con rapidez y de manera inequívoca la actividad biológica de los nuevos compuestos.

Una vez encontrada y definida la cabeza de serie se hace necesario la exploración de la serie por modulación de su estructura con el fin de encontrar un producto mejor. El objetivo que se propone es encontrar nuevos y mejores medicamentos con superior actividad, mejor biodisponibilidad, menor toxicidad y mínimas reacciones secundarias. (3, 4)

Diseño de fármacos asistido por computadoras

Existen numerosos métodos experimentales para determinar la estructura molecular de una sustancia, donde predomina la difracción de rayos X y otras varias técnicas espectroscópicas. Con el desarrollo alcanzado por la computación y la química computacional, la modelación de estructuras moleculares constituye complemento de estos métodos, capaces de generar datos con una amplia aplicación en la investigación experimental, tanto para la interpretación de los resultados obtenidos como la planificación de futuros, así como para deducir información no asequible experimentalmente.

En especial se han desarrollado los métodos asistidos por computadoras que relacionan la estructura química con la actividad biológica, que suelen dividirse en dos grandes categorías: los métodos Structure-Activity Relationship (SAR) y Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR).

SAR. Para el desarrollo de nuevos fármacos por estas vías es necesario determinar las características estructurales que garanticen se logre la unión al receptor. Existen dos formas fundamentales para ello, dependiendo de si se conoce, o no, la estructura del receptor. El conocimiento de la estructura del receptor simplifica el estudio de identificación del farmacóforo. En la actualidad existen bancos de datos de estructuras tridimensionales de macromoléculas biológicas, obtenidos por difracción de rayos X y otras técnicas experimentales. Esto permite construir o diseñar



nuevas estructuras que intencionalmente se inserten y ajusten de forma exacta al receptor, siendo fuente interesante de generación de nuevas entidades farmacológicamente activas.

En el segundo caso, el trabajo está destinado a la búsqueda de las secuencias en la estructura química de múltiples ligandos que se unan a un mismo receptor. Para esto se utilizan una serie de programas que permiten la visualización tridimensional de las estructuras en esta serie, con una variación sistemática de la estructura química de los ligandos, así se llegan a identificar aquellas regiones de la moléculas que son indispensables para la actividad, y aquellas que pueden ser sustituidas con variaciones pequeñas que mejoren las características del potencial fármaco.

QSAR. Para realizar un estudio de este tipo es necesario que la actividad biológica del fármaco, producto de su interacción con el receptor, sea una función de las características estructurales de la molécula. Además, que existan propiedades globales (hidrofobicidad, carga neta, solubilidad, entre otras) y locales (distribución de la hidrofobicidad, carga, volumen en determinadas posiciones, etc.) que puedan ser cuantificadas mediante ciertos parámetros. Existirá una función matemática que relacione los cambios de actividad biológica con los cambios en las propiedades globales y locales, aunque puede ser que no sea sencillo ni evidente obtenerla. Tradicionalmente se realiza el tratamiento estadístico de los datos por métodos multivariados. En ellos se valora la actividad biológica como variable dependiente del conjunto de descriptores moleculares. Como resultado de esto se obtienen modelos que describen la actividad biológica como

una determinada función matemática de los descriptores moleculares, que pueden ser estructurales o químico-físicos. Estos modelos adquieren un carácter predictivo que inducen a la síntesis del posible nuevo fármaco. (3-4)

Los profesionales que prescriben medicamentos no tienen que ser expertos en el diseño de los mismos, pero sí deben estar conscientes de la complejidad y el alto rigor científico de estos procesos, comprender que los resultados de estudios de estabilidad de las diferentes formulaciones, biodisponibilidad, la farmacocinética y farmacodinámica, permiten elaborar la ficha técnica con todas las especificaciones para su indicación, la cual es preciso que si conozcan bien. No respetar esta información en el momento de la prescripción puede conllevar al fracaso terapéutico, sin que el fármaco o el paciente sean los verdaderos responsables. Además, es preciso recordar que los medicamentos son metabolizados por el organismo y suelen tener efectos no deseados, los cuales se acentúan con dosis o intervalos de dosificación modificados respecto a lo establecido. De más está decir la necesidad constante de buscar información científica al respecto; aquí existe otra fortaleza en el sistema de salud cubano, la red Infomed, con una gran variedad de servicios que permiten el acceso a poderosas bases de datos especializadas en temas biomédicos. A la universidad médica le debe corresponder garantizar la formación de profesionales con más conocimientos, que dominen la farmacología y tengan las bases para comprender mejor una medicina que cada vez va más a los niveles moleculares y celulares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Weaver I, Weaver D. Drug Design and Discovery: Translational Biomedical Science Varies Among Countries. CTS: Clinical & Translational Science [revista en Internet]. 2013 [citado 1 de Julio de 2015]; 6(5): 409-413. Disponible en: Academic Search Premier.
2. Parra Y, Ferrer M. R. La Interdisciplinariedad en el Diseño Racional de Fármacos Inhibidores Enzimáticos de Actividad Antimalárica. (Spanish). Informe Médico [revista en Internet]. 2012 [citado 1 de Julio de 2015]; 14(1): 27-46. Disponible en: Academic Search Premier.
3. Shublaq N, Sansom C, Coveney P. Patient-Specific Modelling in Drug Design, Development and Selection Including its Role in Clinical Decision-Making. Chemical Biology & Drug Design [revista en Internet]. 2013 [citado 1 de Julio de 2015]; 81(1): 5-12. Disponible en: Academic Search Premier.
4. Seddon G, Lounnas V, McGuire R, den Bergh T, Bywater R, Vriend G, et al. Drug design for ever, from hype to hope. Journal Of Computer-Aided Molecular Design [revista en Internet]. 2012 [citado 1 de Julio de 2015]; 26(1): 137-150. Disponible en: Academic Search Premier.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.