
Inhibidores enzimáticos como fármacos con interés biomédico

Trabajos de competencias transversales

Bioquímica

1º Curso del Grado en Medicina

Universidad de Salamanca

Curso 2018 – 2019

**Profesora: Verónica González Núñez
Andrés Ángel Calderón García (P.D.I. en formación)**

Prefacio

Como viene siendo costumbre, propuse a los alumnos de 1º del Grado en Medicina la elaboración de unos trabajos en grupo para poder evaluar las competencias transversales. Este trabajo se centra en inhibidores enzimáticos con aplicación clínica. Se entiende por inhibidor enzimático aquella molécula capaz de inhibir una reacción, bien irreversible ó reversiblemente. Muchos de los fármacos empleados en la actualidad basan su mecanismo de acción en la inhibición del paso limitante de una ruta metabólica.

Los estudiantes debían indicar la estructura y características del inhibidor enzimático, sus nombres comerciales (si existen), la reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa, el mecanismo de acción (inhibidor irreversible, suicida, inhibición reversible competitiva etc.) y las enfermedades en las que se emplea como fármaco. El resultado de estos trabajos se ha compendiado en este escrito para su difusión en conocimiento abierto en el repositorio institucional de la Universidad de Salamanca. Dado que varios grupos han trabajado sobre el mismo tema y se presentan todos ellos, aparecen varios trabajos sobre un mismo ingrediente funcional. Me ha parecido más correcto hacerlo así que fusionar en un mismo resumen el trabajo de varios grupos.

En este proyecto se ha involucrado también D. Andrés Ángel Calderón García, estudiante de Doctorado y P.D.I. en formación. Él ha colaborado en la lectura y análisis de los trabajos entregados por los alumnos, detección de posibles plagios (que no han sido incluidos en este documento) y en la elaboración del escrito. Por todo ello, quiero expresarle mi más sincero agradecimiento.

Finalmente, me gustaría destacar que la autoría de estos trabajos es de los alumnos, no mía. Yo simplemente he actuado como coordinadora / editora, ya que he propuesto los temas, he comprobado la originalidad de los escritos y he maquetado el documento para que tuviera una presentación uniforme. Creo que esta iniciativa, donde pretendo reconocer el trabajo y el esfuerzo de los estudiantes, puede ayudar a que los alumnos no pierdan la motivación con la que comenzaron a estudiar su carrera soñada. En este documento sólo figuran los nombres de aquellos alumnos que explícitamente han autorizado su inclusión en este proyecto.

Verónica González Núñez

Dpto. Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Medicina
Universidad de Salamanca

Índice. *Inhibidores enzimáticos como fármacos con interés biomédico*

ACENOCUMAROL.....	4
ACENOCUMAROL.....	5
ACETAZOLAMIDA.....	6
ACETAZOLAMIDA.....	7
ALOPURINOL.....	7
ALOPURINOL.....	9
CARBIDOPA.....	9
CARBIDOPA.....	10
CAPTOPRIL.....	11
DISULFIRAM.....	12
DONEPEZILO.....	13
ENALAPRIL.....	15
ENALAPRIL.....	16
ENTACAPONA.....	17
ENTACAPONA.....	18
KETOCONAZOL.....	19
OSELTAMIVIR.....	20
RITONAVIR.....	21
SILDENAFIL.....	23
SILDENAFIL.....	24
WARFARINA.....	25
WARFARINA.....	26

ACENOCUMAROL

Autores: Irene Correa Morillo, Raquel Fragoso Maza, Marta García Gamero, Elena García Jiménez y Elena García Sánchez

Estructura y características

El acenocumarol ($C_{19}H_{15}NO_6$) es una cumarina (familia de las benzopironas) usado como anticoagulante. Tiene función antagónica a la vitamina K, de manera que inhibe su reducción (y por tanto, su activación), impidiendo la formación de la cascada de coagulación sanguínea.

Se presenta en su forma física como polvo de cristal de color blanquecino. También se caracteriza por ser inodoro e insípido. Posee un punto de fusión de 197°C. Cuando este compuesto es sometido a elevadas temperaturas hasta lograr su descomposición, emite humos tóxicos tales como el óxido nítrico y derivados. Este medicamento es prácticamente insoluble en agua, con una solubilidad es de 9,39 mg/L. Sin embargo, es soluble en la mayoría de disolventes orgánicos; debido a esto, viaja en un 98,7 % asociado a la albúmina. Tiene un pKa de 5,05.

Nombres comerciales

El acenocumarol puede adquirirse en el mercado con varios nombres comerciales, entre los que destaca Sintrom, que es el utilizado por excelencia en Europa. Otros nombres son Azecar 4 y Fortonol, comercializados sobre todo en Argentina.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción consiste en una inhibición reversible competitiva cuyo objetivo es evitar la carboxilación gamma de los residuos de glutamato terminales presentes en los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X). Esto impide la activación de dicha cascada y, por tanto, la formación de trombina.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

Este fármaco se utiliza en pacientes con problemas de coagulación sanguínea por distintas causas (enfermedades congénitas como la hemofilia, efectos secundarios de otros fármacos...) siguiendo algunas indicaciones: la dosis media es de 1 a 8 mg/día, aunque esta difiere en los enfermos ya que está directamente relacionada con la viscosidad, los niveles de plaquetas, la composición general de la sangre y otros factores de cada paciente. Por ello es imprescindible realizar pruebas de coagulación frecuentemente para adaptar dicha dosis, en función de los resultados que se obtienen. Conforme se avanza en el tratamiento pueden prolongarse los intervalos entre los controles.

Con esta terapia se espera alcanzar unos valores de INR (International Normalized Ratio) de entre 2,0 y 4,5 según sea el cuadro clínico. [El IRN es el cociente entre el tiempo de tromboplastina de plasma en el paciente y el tiempo en tromboplastina normal elevado al ISI (índice de sensibilidad internacional) establecido por la OMS para la tromboplastina de referencia]

Una vez alcanzados dichos valores se procederá al cese del tratamiento. En casos no muy frecuentes algunos pacientes pueden sufrir una hipercoagulabilidad de rebote. Para evitarlo, la suspensión del medicamento se llevará a cabo gradualmente.

Bibliografía

- Lewis, R.J., Sr (Ed.). Hawley's Condensed Chemical Dictionary . 13th ed. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc. 1997., p. 4.
- O'Neil MJ, Patricia EH, Cherie BK, Kristin JRM. The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals . 13th ed. Whitehouse Station, New Jersey: Merck and Co; 2001 p. 7.
- Tomlinson E, Hafkenschied TL; in Partition Coefficient. Dunn III et al, eds. Elsford, NY: Pergamon Press; 1986., p. 101-41.
- Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 21.
- Human metabolome database. Available at: <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0015487>. Accessed 16 noviembre, 2018.
- NCIT. Available at: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_The

saurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C75152. Accessed 16 no-viembre, 2018.

SpectraBase. Available at:

<https://spectrabase.com/spectrum/7pPKuiVLz7I>.

Accessed 16 noviembre, 2018.

ACENOCUMAROL

Autores: Sophia Alonso Sherman, Carlota Cabo Correa, Eva Moreno López y otra alumna

Estructura y características^[1]

Es un anticoagulante derivado de la 4-hidroxycumarina y su fórmula molecular es C₁₉H₁₅NO₁₆. Su nombre sistemático (IUPAC) es 4-hydroxy-3-[1-(4-nitrophenyl)-3-xobutyl]-chromen-2-one (el cromeno es un anillo aromático). Tiene un peso molecular de 353,33 g/mol. Es físicamente sólido, inodoro e insípido. Es hidrofóbico pero soluble en alcohol y en descomposición emite gases tóxicos como el óxido nítrico (NO). Su pKa es igual a 5,05. Tiene un punto de fusión que se encuentra entre 196-199°C.

Nombres comerciales^[2]

Sintrom

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa^[3]

La vitamina K es una vitamina cuya función se cumple al participar en la reacción de carboxilación que convierte residuos del glutamato (Glu) en residuos de la gamma-carboxylglutamate (Gla). Las proteínas implicadas en el proceso coagulación de la sangre incluyen la protrombina; los factores II, VII, IX y X; y las proteínas C, S y Z. Por tanto, el acenocumarol inhibe la acción de la vitamina K en la ruta metabólica de la g-carboxilación de moléculas de ácido glutámico, sin las cuales no se puede desencadenar la coagulación sanguínea, por lo que es un anticoagulante.

Mecanismo de acción^[4,5]

El acenocumarol es un anticoagulante antagonista a la vitamina K. Este mecanismo consiste en la suspensión de la actividad de los factores de coagulación (II, VII, IX y X) y de las proteínas C y S, dependientes de dicha vitamina. Este proceso se lleva a cabo mediante la

inhibición (competitiva y reversible) de enzimas encargadas de reducir la vitamina K inactiva (epóxido) a vitamina K activa (hidroquinona), necesaria para la síntesis de dichos factores. Estas enzimas son la quinona reductasa y la vitamina K-epóxido reductasa (cofactor que activa los factores de coagulación y las proteínas C y S, ya mencionados). Por tanto, tras su acción desciende la concentración de estos factores y se interrumpe la cascada de coagulación y, por consiguiente, la coagulación.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco^[6]

Es un anticoagulante empleado en la prevención y tratamiento de la coagulación en los vasos sanguíneos; en múltiples enfermedades que tengan riesgos de trombosis, inclusive infarto.

Bibliografía

- [1]: [cima.aemps.es](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/25670/FT_25670.html.pdf) [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017 [citado 24 noviembre 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/25670/FT_25670.html.pdf
- [2]: [Cun.es](https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/acenocumarol) [Internet]. Navarra: Clínica Universidad de Navarra; 2018 [citado 25 noviembre 2018]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/acenocumarol>
- [3]: Acenocumarol [Internet]. EcuRed; 25 Sept 2018 [citado 24 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.ecured.cu/index.php?title=Acenocumarol&oldid=3197601>
- [4]: López de Lucaa B, Murgadella Sancho A, Padullés Zamora A, Serrano Arjona O, Roca Massa M. Acenocumarol: Estudio de sus interacciones en pacientes hospitalizados. *Offarm.* [Internet] 2006;25(5): 90-95. Disponible: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13088619> [citado 28 noviembre 2018].
- [5]: [Vademecum.es](https://www.vademecum.es/principios-activos-acenocumarol-b01aa07) [Internet]. Madrid: Vidal Vademecum Spain; 19 Dic 2016 [citado 24 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-acenocumarol-b01aa07>
- [6]: [cima.aemps.es](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/58994/Prospecto_58994.html) [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017 [citado 25 noviembre 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/58994/Prospecto_58994.html

ACETAZOLAMIDA

Autores: Beatriz Alcón Bravo, Lucía García Rodríguez, Adela Gómez Oteo, Laura González Martínez y Belén Gutiérrez Garrido

Estructura y características^[1]

Fórmula: $C_4H_6N_4O_3S_2$

Nombre sistemático según la IUPAC: N-(5-(aminosulfonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-acetamida

Se trata de un polvo cristalino blanco o casi blanco, poco soluble en agua y en etanol al 96%. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos y se engloba dentro del grupo de los diuréticos. Su peso molecular es de 222,25 g/mol y tiene un punto de fusión de 258°C.

Nombres comerciales

El nombre comercial de la acetazolamida en España es Edemox. Sin embargo, dependiendo de cada país puede presentar uno o varios nombres comerciales distintos que equivalen al Edemox. Entre otros muchos encontramos: Acemit, Diamox, Diuramid, Glaupax, en Alemania; Diamox en Arabia Saudí, Australia, Bélgica, Brasil, Dinamarca, los Emiratos Árabes Unidos, Francia, Irlanda, Islandia, Italia, Marruecos, Noruega, Suecia y en Túnez; Acetazolamida Lafedar, Aceta, Diabo y Matro, en Argentina; Acetazolamid, en Austria; Viclear, Glaucomed, Diamox, Acetazolamida Blaskov y Acetazolamida Colmed, en Colombia; Acetazolamide Taro, Acetazolamide Watson..., en EEUU; Carbinilo R, en Portugal; etc. Además, podemos encontrar países que no presentan equivalentes a este medicamento como es el caso de Japón y Luxemburgo.

Ruta metabólica implicada y mecanismo de acción

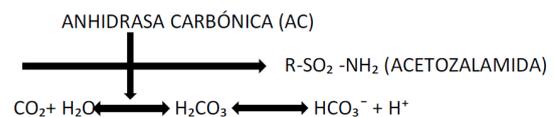
La acetazolamida es un inhibidor, derivado de la sulfamida, que anula la actividad de la enzima anhidrasa carbónica. Esta enzima cataliza la reacción de transformación del dióxido de carbono en ácido carbónico, cuando el CO_2 entra en contacto con el agua presente en los líquidos biológicos de nuestro organismo. A su vez, el ácido carbónico, puede disociarse en anión bicarbonato y en hidrogeniones, para regular el pH del cuerpo si se produjera una alteración de este. Ambas reacciones son

reversibles (tampón ácido carbónico-bicarbonato).

Por ello, la acción de la acetazolamida impide la transformación del dióxido de carbono en ácido carbónico y viceversa por lo que disminuiría la cantidad de bicarbonato al no poder ser sintetizado por esta ruta; además esto ocasionaría problemas relacionados con acidosis metabólica (disminución del pH) al disminuir la concentración de (HCO_3^-) .

También tendría lugar la eliminación en la orina de bioelementos como sodio y potasio además de agua. A consecuencia de esto, a nivel renal en concreto en los túbulos renales, para intentar compensar dicha acidosis tiene lugar un incremento en la reabsorción del catión amonio (NH_4^+) así como la eliminación del anión fosfato (PO_4^{3-}). Las concentraciones de calcio y magnesio permanecerían inalterables.

Por lo tanto, la acetazolamida posee efectos diuréticos (facilita la excreción de orina) y natriuréticos (descarga de sodio a través de la orina) entre otras funciones.



Enfermedades en las que se emplea como fármaco

La acetazolamida es un inhibidor enzimático que se utiliza para tratar distintas enfermedades, principalmente el glaucoma, ya que este compuesto disminuye la presión del ojo. También se emplea para suavizar los síntomas causados por el mal de altura, tales como cefalea, disnea, somnolencia, fatiga, mareos y malestar estomacal.

Con menos frecuencia a veces se utiliza como un estimulante respiratorio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que aumenta la oxigenación al reducir la retención de dióxido de carbono. Con los mismos efectos se utiliza en personas con apnea del sueño a altas alturas.

El compuesto acetazolamida también se utiliza comúnmente como opción inicial para el tratamiento de la presión intracraneal idiopática debido a su efecto diurético.

En combinación con otros medicamentos se pueden emplear para controlar las convulsiones propias de determinadas crisis

epilépticas, y como diurético, para reducir el edema.

Bibliografía

- (1) Available at: <https://www.vademecum.es/principios-activos-acetazolamida-s01ec01>.
- (2) Available at: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682756-es.html>.
- (3) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28622013>.
- (4) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28043212>.
- (5) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26606175>.
- (6) Available at: https://www.vademecum.es/medicamento-edemox_equivalencias_1304.
- (7) Available at: <https://www.acofarma.com//idb/descarga/3/f07a951f753c42a0.pdf>.
- (8) Available at: http://www.garrahan.gov.ar/vademecum/vademec.php?campo=nom_generico&ntexto=Acetazolamida.

ACETAZOLAMIDA

Autores: Yraya Gómez, Sara Hernández, Lydia Miguel, María Martínez Jiménez e Inmaculada Fe Manchado Vicente

Estructura y características

Es un derivado sulfamídico: una acetilaminosulfonamida. Es un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Su perfil farmacológico es similar a la sulfanilamida, aunque su actividad *in vitro* es mil veces mayor.

Fue el primer diurético con buena absorción y bien tolerado por vía oral. Es filtrado por los glomérulos y secretado activamente en túbulos proximales, también es reabsorbido en menor cantidad cuando la orina es alcalina.

Nombres comerciales

Diamox, AK-zol, Edemox.

Se encuentra en tabletas de 125, 250 y 500 mg (formulación de liberación lenta). Su uso parenteral es en frascos de ampollas que contienen 500 mg de sal sódica en polvo criodesecada.

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa

Inhibe la reacción química de la anhidrasa carbónica, es decir, la reacción de

asociación o disociación del ácido carbónico en agua y dióxido de carbono.

Mecanismo de acción

Lleva a cabo una inhibición selectiva y no competitiva del enzima anhidrasa carbónica. Es preciso inhibir hasta un 99% de la cantidad total del enzima para que se aprecien sus efectos.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

Junto con otros medicamentos se emplea como diurético. La acetazolamida se usa para tratar el glaucoma reduciendo la presión interior del ojo y para ayudar a controlar las crisis en ciertos tipos de epilepsia. También se administra en caso de padecer la enfermedad de la altura o el mal de montaña para reducir la duración y la gravedad de los síntomas.

Bibliografía

- G. Clark W, D. Craig B, Johnson A R. Farmacología Clínica. 12ª ed. Argentina: Panamericana; 1990.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. Farmacología. 6ª ed. Elsevier; 2008.
- Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Compendio de Farmacología humana. 2ª ed. Pamplona: Eunsa; 1983.
- Clínica Universidad de Navarra. Acetazolamida. [Consultado 21 noviembre 2018]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/acetazolamida>
- Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU. Acetazolamida. [Consultado 25 noviembre 2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682756-es.html>

ALOPURINOL

Autores: Rafael Abad Lama, Irene González Fernández, Cristina Isidro Muñoz, Leonor López Cabrera y Marta Redondo Elrio

Estructura y características

El alopurinol es un isómero estructural de la hipoxantina (base nitrogenada púrica que se obtiene por desaminación de la adenina). Su fórmula molecular es: C₅H₄N₄O.

Es un polvo microcristalino, blanco y que apenas tiene olor. Presenta un peso molecular de 136.114 g/mol. Su punto de fusión es de 350 °C y su solubilidad es de 17.1 ug/mL. Si se calienta hasta que se descompone, libera gases tóxicos de óxido nítrico, pero en condiciones normales es

estable en luz y aire. Su pKa está en torno a 10 y su absorción UV máxima es de 257 nm.

Nombres comerciales

Zyloric

Reacción química y mecanismo de acción

El compuesto es un inhibidor suicida irreversible de la xantina oxidasa que actúa sobre el catabolismo de las purinas sin modificar sus biosíntesis. Esta enzima cataliza la oxidación de las purinas, transformando la hipoxantina en xantina, y la xantina en ácido úrico y peróxido de hidrógeno, productos finales del catabolismo de las purinas. Por tanto, el alopurinol inhibe las reacciones bioquímicas que conllevan la formación de ácido úrico, disminuyendo así su producción.

Un sustrato suicida actúa de la siguiente forma: en primer lugar, el alopurinol (inhibidor suicida) se une al centro activo como si fuera el sustrato. Posteriormente, se produce la oxidación del alopurinol a 2-hidroxihipoxantina -también llamado aloxantina- por la propia enzima diana de la inhibición. Finalmente, tiene lugar la unión irreversible (covalente) de la aloxantina a la enzima.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

Se emplea para disminuir los niveles de ácido úrico en plasma y en orina. Este medicamento está recomendado para tratar los principales síntomas de depósito de ácido úrico. Algunas de las patologías más comunes son: gota idiopática (artritis que provoca dolor e hinchazón en las articulaciones por acumulación de cristales de ácido úrico); litiasis por ácido úrico (formación de cálculos en algún órgano); nefropatía aguda por ácido úrico (condición de salud que implica daño a los riñones por exceso de ácido úrico y que suele estar asociada al tratamiento de quimioterapia para el cáncer); neoplasias mielodisplásicas con elevada tasa de proliferación celular, en las cuales se generan altos niveles de ácido úrico, tanto en la división celular como después de un tratamiento citotóxico.

La sobreproducción de ácido úrico también es causada por alteraciones enzimáticas, algunas de las cuales son: hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT). La deficiencia completa de HGPRT causaría el síndrome de Lesch-

Nyhan; la deficiencia de la Glucosa-6-fosfatasa, daría lugar a una enfermedad de almacenamiento del glucógeno.

También está recomendado para tratar los cálculos renales de 2,8-dihidroxiadenina, que es un derivado de la adenina. Esta patología está relacionada con una actividad insuficiente de la adenina fosforribosiltransferasa. También se emplea en el tratamiento de la litiasis renal mixta recurrente de oxalato cálcico en presencia de hiperuricosuria cuando fallan las medidas terapéuticas. Finalmente, el alopurinol presenta actividad antiprotozoaria, siendo utilizado en algunos casos de leishmaniosis y de tripanosomiasis americana.

Este fármaco se administra por vía oral o por vía intravenosa.

Bibliografía

- Bioquímica. Fundamentos para Medicina y Ciencias de la Vida .Müller-Esterl W. Bioquímica. Barcelona, etc.: Reverté; 2011.
- Vademécum. Spain V. Alopurinol [Internet]. Vademecum.es. 2018 [cited 29 November 2018]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-alopurinol-M04AA01>
- Pub Chem. Allopurinol [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.2018 [cited 29 November 2018]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2094#section=Names-and-Identifiers>
- Acofarma. [Internet]. Acofarma.com. 2018 [cited 29 November 2018]. Available from: <https://www.acofarma.com/idb/descarga/3/ff13d7fefe0655a5.pdf>
- Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel Gota [Internet]. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. 2018 [cited 29 November 2018]. Available from: <https://www.niams.nih.gov/es/informacion-de-salud/gota>
- News Medical. Yolanda Smith B. Nefropatía del ácido úrico [Internet]. News-Medical.net. 2018 [cited 29 November 2018]. Available from: [https://www.news-medical.net/health/Uric-Acid-Nephropathy-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Uric-Acid-Nephropathy-(Spanish).aspx)
- Clínica Universitaria de Navarra ¿Qué es litiasis de ácido úrico? [Internet]. Cun.es. 2018 [cited 29 November 2018]. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/litiasis-acido-urico>

ALOPURINOL

Autores: Cristina Pino Lorente, Luisa Ramos Martín, Diego Paz Santana, Estefanía López Pérez e Irene Hernández Pinto

Estructura y características

El alopurinol es un inhibidor enzimático con estructura bicíclica compuesta por un anillo de pirazol y un anillo de pirimidina en el que se encuentra sustituido un grupo hidroxilo ($C_5H_4N_4O$).

Nombres comerciales

Alopurinol es el nombre genérico de este inhibidor, pero posee distintos nombres comerciales, como: Zyloric, Zyloprim, Talol o Puribel.

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa

Se trata de un inhibidor isostérico pues se une al centro activo de la enzima que inhibe, la xantina oxidasa. Además, el alopurinol es responsable de una inhibición reversible, es decir, la enzima puede quedar libre tras desprenderse el inhibidor.

El alopurinol inhibe la oxidación de la hipoxantina en xantina y la de la xantina en ácido úrico, procesos que tienen lugar en el catabolismo de las purinas.

Mecanismo de acción

Tiene un mecanismo de acción competitivo sobre el centro activo. Su estructura es análoga a la de la hipoxantina, la cual es un sustrato de la xantina oxidasa. El alopurinol compite con la hipoxantina por el centro activo disminuyendo la formación del complejo enzima-sustrato.

Este inhibidor provoca que la K_m aumente, es decir provoca que la afinidad de la enzima por el sustrato disminuya. La V_{max} permanece constante.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

Se emplea como fármaco para tratar la hiperuricemia, que es el exceso de ácido úrico en

plasma sanguíneo. Este trastorno aparece frecuentemente en la gota.

También se utiliza en pacientes sometidos a tratamientos contra el cáncer, personas que sufren crisis convulsivas, dolor pancreático o ciertas infecciones. Además es empleado para aumentar la probabilidad de supervivencia de pacientes que han sido sometidos a un bypass.

No es recomendable consumir en periodo de lactancia, embarazo o en caso de intolerancia a la hipoxantina.

Bibliografía

- ChEBI [Internet]. Cambridgeshire: European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) [citado 27 Nov 2018] Disponible en: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/displayAutoXrefs.do?chebiId=CHEBI:40279>
- Vademecum [Internet]. Madrid: Vidal Vademecum Spain [Actualizado 1 Ene 2015; citado 22 Nov 2018] Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-alopurinol-m04aa01>
- MedlinePlus [Internet]. Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health [actualizado 22 Oct 2018; citado 24 Nov 2018] Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682673-es.html>
- NCBI [Internet]. Bethesda: National Center for Biotechnology, US. National Library of Medicine [citado 27 Nov 2018] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499942/>
- Facmed [Internet]. S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general [actualizado 3 Ago 2007; citado 22 Nov 2018] Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmd/gi_2k8/prods/PRODS/Alopurinol.htm

CARBIDOPA

Autores: Raquel García Oveja, Isabel Izquierdo Ortega, Raquel Manjón Munguira, Álvaro Manuel Muñoz Lorenzo e Irene Pazos López.

Estructura y características

Es un aminoácido aromático pequeño, inhibidor de enzimas descarboxilasas. Entre las propiedades que posee podemos destacar: su punto de fusión a 208 °C, la solubilidad 3,8 mg/l y un peso molecular de 244,247 g/mol.

El nombre sistemático de la carbidopa es ácido (2S)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidrazino-2-metil-propanoico. Su forma molecular es $C_{10}H_{16}N_2O_5$.

Los síntomas de una intoxicación por carbidopa incluyen espasmos musculares y del

párpado, debilidad, vómitos, diarrea, alucinaciones...

Nombres comerciales

El nombre comercial de algunos medicamentos que lo contienen son: Sinemet, Duopa, Rytary y Parcopa (contienen levodopa y carbidopa), aunque este último está descatalogado. También existe el Stalevo, que contiene levodopa, carbidopa y entacapona).

Reacción química, mecanismo de acción y enfermedades en las que se emplea como fármaco

La carbidopa no tiene efectos contra el Parkinson por sí misma, sino que se añade a la levodopa para reducir la afectación de esta enfermedad. La levodopa se descarboxila gracias a la enzima L-DOPA descarboxilasa, convirtiéndose en dopamina (neurotransmisor fundamental en el cerebro cuya falta provoca encefalitis, derivando posteriormente en Parkinson). Sin embargo, la rápida acción de la descarboxilasa hace que la reacción se produzca antes de llegar al cerebro, perdiendo su efecto la levodopa.

Por este motivo, la carbidopa, inhibe reversiblemente y de forma no competitiva a la L-DOPA descarboxilasa periférica, permitiendo a la levodopa llegar al cerebro intacta, donde se transformará en dopamina, reduciendo también los efectos secundarios de la levodopa (náuseas, vómitos, disminución del apetito, temblores y contracciones nerviosas, entre otras) en el caso de quedar esta fuera del cerebro.

Bibliografía

- Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/34359>
- Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/104778>
- Bahena Trujillo R, Flores G, Arias Montaña JA. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el sistema nervioso central. Rev Biomed. 2000; 11:39-60.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441193#section=Drug-and-Medication-Information>
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/38101#section=Top>
- MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE.UU.). Levodopa y Carbidopa; [actualizado 15 jun 2018; consulta 23 nov 2018]; [aprox. 2 p.].
Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a601068-es.html>

[https://www.vademecum.es/principios-activos-carbidopa + %2Blevodopa-n04ba02+p1](https://www.vademecum.es/principios-activos-carbidopa+%2Blevodopa-n04ba02+p1)

DrungBank [Internet]. Carbidopa; [actualizado 02 nov 2018; consulta 23 nov 2018]; Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00190>

CARBIDOPA

Autores: Raquel González Moral, Lucía Mendiola Romero, Laura Vinuesa Rupidera, Beatriz Saiz Abad y otra alumna

Estructura y características

La carbidopa es un medicamento que se administra para inhibir el metabolismo periférico de la levodopa.

- Nombre sistemático de la IUPAC: ácido (2S)-3-(3,4-dihroxifenil)-2-hidrazino-2-metilpropa-noico
- EC: 4.1.1.28.
- Fórmula: C₁₀H₁₄N₂O₄.
- Peso molecular: 226.232 g/mol

Nombres comerciales

En España no está comercializada la Carbidopa como medicamento aislado, va asociada a la Levodopa para evitar los efectos secundarios dopaminérgicos periféricos ocasionados por la Levodopa (vómitos, náuseas, hipotensión postural).

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa

La carbidopa es un inhibidor de la descarboxilación extracerebral de la L-dopa a dopamina por acción de la dopa descarboxilasa. La dopa descarboxilasa pertenece al grupo enzimas conocidas como descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos.



Mecanismo de acción

La carbidopa es un inhibidor no competitivo de la descarboxilasa: el inhibidor se une tanto a la enzima como al complejo enzima sustrato, inhibiendo la catálisis, en un sitio regulador distinto del centro activo. Inhibe la transformación (periférica) del sustrato levodopa en dopamina realizado por la enzima

descarboxilasa de L-aminoácido aromático, cuando se administra a la vez que levodopa.

La carbidopa no puede atravesar la barrera cerebral de la sangre, esta es la razón por la que únicamente inhibe la dopa descarboxilasa periférica. El resultado es el aumento de la cantidad de levodopa para transportarlo al sistema nervioso central.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

La carbidopa es utilizada junto con la levodopa para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson y otros síntomas similares a esta enfermedad. Los síntomas para los que se suministra son: rigidez muscular, bradicinesia, temblor, disfagia, sialorrea, inestabilidad postural y movimientos lentos producidos por falta de dopamina. También reduce los posibles efectos secundarios observados con levodopa sola, como náuseas y vómitos.

Las vías de administración de este fármaco son la vía oral o por infusión de gel gastrointestinal. Su vida media en el interior del organismo es de 1 a 2 horas.

Bibliografía

- iqb.es [Internet]. Argentina: Equipo de redacción de IQB; [actualizado el 20 de noviembre de 2014; citado el 13 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c016.htm>
- Dr. Salvador Giménez. Levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. [Internet]; 12 de abril de 2002 [citado 13 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://medicina21.com/Articulos/V1336/Levodopa-en-el-tratamiento-de-la-enfermedad-de-Parkinson.html>
- Florán-Garduño, B; Rangel-Barajas, C. Activación de receptores dopaminérgicos por L-DOPA. De la acción terapéutica a las discinesias. Rev Biomed [Internet]. 2005 [consultado el 13 de noviembre del 2018] 16:273-280. Disponible en: <http://www.cirbiomedicas.uady.mx/revbiomed/pdf/rb051647.pdf>
- American Society of Health-System Pharmacists. Levodopa y Carbidopa. Medline Plus. [consultado 8 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a601068-es.html>
- Universidad Técnica de Brunswick. Ligand Carbidopa. Brenda. [consultado 8 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.brenda-enzymes.org/>
- Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. Harrison Manual de Medicina. 19ª ed. España: Mc Graw-Hill Interamericana Editores; 2017.

Villa Alcázar L. Medimecum 2016. [Madrid]: Springer Healthcare Ibérica; 2016.

CAPTOPRIL

Autores: Víctor Arganda, Fernando Asencio, Miguel Colmenero, Adrián Mateos y Francisco José Mena

Estructura y características

La fórmula molecular del captopril es $C_9H_{15}NO_3S$, que en química orgánica se denomina D-3-mercapto-2-metilpropanoil-L-prolina. Esto indica que está formado por una prolina como grupo principal, a la que se le une un tiol (mercapto cuando es radical) en el carbono 3 y un propanoilo junto con un grupo metilo en el C2. Entre sus características principales debemos decir que es un inhibidor de unión irreversible.

Nombres comerciales

Existe una gran variedad de nombres comerciales para el captopril. Dentro de este amplio rango de términos, los más comúnmente usados son: Captoten o Captotena, Cesplon y Tensoprel. Además, hay otro pequeño grupo de compuestos que contienen, en parte, este inhibidor. Algunos ejemplos de este caso son el Cesplon plus o Dilabar Diu, estando en ambos casos asociado con diuréticos.

Reacción química o ruta metabólica sobre la que actúa

El captopril va a actuar sobre la angiotensina. La mayoría de los inhibidores de esta poseen sulfhidrilo como el captopril. Sin embargo, hay un gran número de diferencias entre el resto de los inhibidores y el captopril que conllevan disimilitudes en las rutas de eliminación y distribución en tejidos. Esto supone un factor determinante en la aplicación clínica de estos inhibidores.

La angiotensina I es sintetizada a partir de la catálisis del sustrato globulínico del plasma, acción realizada por la renina (enzima producida en los riñones y vertida al torrente sanguíneo). Ésta es transformada por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), en angiotensina II. El captopril va a inhibir de forma competitiva la ECA, disminuyendo la velocidad de conversión de angiotensina I a angiotensina II.

Mecanismo de acción

El captopril sufre un proceso metabólico diferente a los otros inhibidores: puede interactuar con compuestos con sulfhidrido como glutatión (γ -L-glutamil-L-cisteinil-L-glicina) y proteínas para formar disulfuros irreversibles. Por otra parte, es un inhibidor irreversible de la ECA, siendo altamente potente análogo al estado de transición de angiotensina I a angiotensina II.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

El captopril se utiliza para reducir el daño renal producido por una hipertensión o inflamación arterial debido a la acción de la NF- κ B, factor nuclear potenciador de las cadenas kappa de las células B. La utilización de diuréticos para reducir la acumulación del Na^+ renal o bloqueadores beta que reducen la frecuencia cardíaca pueden ocasionar problemas a pacientes con gota o asma, por lo que suelen emplearse inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como el captopril.

Al estrechar la angiotensina los vasos sanguíneos, si inhibimos su producción conseguimos una dilatación de estos, por lo que la presión disminuye. Otros inhibidores similares son el enalapril y el lisinopril. Se utiliza en combinación con diuréticos debido a su ineficacia como medicación. Suele emplearse en tratamientos de la arteria coronaria. Algunos de sus síntomas son tos, erupción cutánea, dolor de cabeza, hinchazón facial y en combinación con diuréticos, debilidad y calambres musculares.

Bibliografía

1. Estructura

Nguyen L, Ward WF, Ts'ao CH. Captopril inhibits proliferation of human lung fibroblasts in culture: a potential antifibrotic mechanism. Proc Soc Exp Biol Med. 1994; 205(1); 80-4. PubMed; PMID: 8115354

BRENDA [Internet]. Alemania: Universidad Técnica de Brunswick; 07/2018 [Consultado 2018 Nov 11] Disponible en: https://www.brenda-enzymes.org/ligand.php?brenda_ligand_id=469

2. Nombre comercial

Cun.es [Internet]. Navarra: Clínica Universitaria de Navarra; 2018 [Consultado 14 nov 2018] Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/captopril>

Facmed.unam.mx [Internet]. Ciudad de México; Universidad Nacional Autónoma de México; 2000 [Consultado 14 nov 2018] Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/familiar/atfm/111/revfarmaco.html>

DrugBank [Internet]. Canada: Universidad de Alberta; 11/2018 [Consultado 20 nov 2018] Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01197>

Cima.aemps.es [Internet]. España: Centro de Información de Medicamentos; 09/2018 [Consultado 20 nov 2018] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/58510/Prospecto_58510.html#1-qu-es-dilabar-diu-y-para-qu-se-utiliza

Imedi.es [Internet] España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios; 06/2018 [Consultado 20 nov 2018] Disponible en: <https://imedi.es/cesplon-plus-50-mg-25-mg-comprimidos/tecnica>

3. Rutas metabólicas

pubchem.ncbi.nlm.nih.gov [Internet] EEUU: Nacional Center for Biotechnology Information; 24/11/2018 [Consultado 30 nov 2018] Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/captopril#section=Pharmacology-and-Biochemistry>

www.cecmecmed.cu [Internet] Cuba: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos; 23/01/2018 [Consultado 17 nov 2018] Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/content/captopril> (documento PDF)

4. Reacción química

Ferroni M, Giulianotti P., Pietrabissa, A., Mosca, F, Gomeni R and Pacifici G. Captopril methylation in human liver and kidney: interindividual variability. Xenobiotica. 1996 Aug; 26(8): 877-82.

Ondetti MA. Structural relationships of angiotensin converting-enzyme inhibitors to pharmacologic activity. Circulation. 1988 Jun; 77(6 Pt 2): 174-8.

5. Enfermedades

Marvin M, Brenda LB. Hipertensión. En: Pilar TA, traductor. Semana a semana para un corazón fuerte: Un plan de acción para prevenir o tratar enfermedades del corazón y otros problemas circulatorios. Ediciones Pirámide, S. A.: Madrid; 1995. p. 99-126

DISULFIRAM

Autores: Víctor Barcala Varas, Marta García Bouzada, Sofía Tejada Calvo y María Trinidad Acedo y otra alumna.

Estructura y características

El disulfiram (DSF) es un inhibidor enzimático derivado del carbamato que se utiliza principalmente como un elemento disuasivo del alcohol. Es una sustancia relativamente no tóxica cuando se administra sola, pero altera notablemente el metabolismo intermedio del alcohol.

Su estructura química es $C_{10}H_{20}N_2S_4$ ó $((C_2H_5)_2NCS)_2S_2$ y su peso molecular es 296.524 g/mol.

Algunos sinónimos del disulfiram serían los siguientes: bis-dietiltiocarbamoildisulfuro, bis [dietiltiocarbamil] disulfuro, dietilcarbamoitoilsulfanil N, N-dietilcarbamoitioato, tetraetilditiodi-carbonato diamida, tetraetiltiuram disulfuro, tetraetiltiuramidisulfuro.

Nombres comerciales

Los nombres comerciales que puede adoptar disulfiram son Antabuse, Antabus y Etabus.

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa

Una vez entra el disulfiram en el organismo por vía oral, se distribuye en riñones, páncreas, hígados, intestinos y tejido graso, y se metaboliza rápido a dietilditioicarbamato, que a su vez se descompone a dietilamina, ácido glucorónico y disulfuro de carbón.

Cuando se ingiere alcohol después de la administración de disulfiram, las concentraciones de acetaldehído (el DSF actúa inhibiendo la enzima aldehído deshidrogenasa hepática, necesaria en el metabolismo del alcohol) aumentan, y así la ingestión de alcohol durante el tratamiento con disulfiram provoca en el paciente efectos desagradables (náuseas, vómitos, cefaleas, disnea, sudoración, riesgo cardíaco, etc.) que lo aparta de ingerir de nuevo alcohol.

Mecanismo de acción

El disulfiram lo que hace es inhibir de manera irreversible la enzima aldehído-deshidrogenasa, responsable de la metabolización del etanol, y, consecuentemente, aumentan los niveles de acetaldehído en sangre, provocando la denominada reacción disulfiram-etanol.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

La principal enfermedad para la que se prescribe disulfiram es el alcoholismo crónico. Actúa como un sensibilizante al alcohol, provocando varios efectos secundarios como rubor, cefaleas, náuseas, vómitos, visión borrosa, confusión, etc.

También se ha comprobado que el tratamiento con disulfiram puede aumentar la supervivencia de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

Bibliografía

- Disulfiram: MedlinePlus Medicina [Internet][actualizado 15 Agosto 2017; citado 11 nov 2018]. Disponible en : <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682602-es.html>
- Guardia Serecigni J (coord.), Jiménez-Arriero MA, Pascual P, Flórez G, Contel M. Fármacos antidipsotrópicos. En: Alcoholismo: Guías clínicas basadas en la evidencia científica Sociodrogalcohol. [Internet]. 2ª ed. Valencia: Sociodrogalcohol; 2007. p. 86-88 [actualizado 15 septiembre 2014; citado 10 Nov 2018]. Disponible en: <http://www.sociodrogalcohol.org/tabaco/sociodrogalcohol.html>
- Ladewig D, von Bardeleben U. Disulfiram (Antabuse®): the first medication to stop drinking. In: Spanagel R, Mann, KF. (eds.). Drugs for Relapse Prevention of Alcoholism. [Internet]. Basel: Birkhäuser; 2005. p. 41-48 [citado 12 Nov 2018]. Disponible en: https://www.springer.com/gp/book/9783764302146?token=gbgen&wt_mc=GoogleBooks.GoogleBooks.3.EN#otherversion=9783764373054
- Jørgensen CH, Bolette P, Tønnesen H. The Efficacy of Disulfiram for the Treatment of Alcohol Use Disorder. Alcohol. Clinica Exp. Res [Internet]. 2011 [citado 11 Nov 2018]; 35(10):1749-58. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1530-0277.2011.01523.x>
- BRENDA - Ligand view of disulfiram (986-AUZONCFQVSMFAP-UHFFFAOYSA-N) [Internet] Brenda-enzymes.org. [citado 27 Nov 2018]. Disponible en: https://www.brenda-enzymes.org/ligand.php?brenda_ligand_id=986
- Centro Nacional de Información Biotecnológica. PubChem Compound Database; CID = 3117, [citado 27 Nov 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3117> .
- Park YM, Go YY, Shin SH, Cho J-G, Woo J-S, Song J-J (2018) Anti-cancer effects of disulfiram in head and neck squamous cell carcinoma via autophagic cell death. PLoS ONE 13(9): e0203069. [citado 27 nov 2018]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203069> .

DONEPEZILO

Autores: Elena Victoria Nieto Fernández del Campo, Celia Hernández Vecino, Adrián Hernández González, Marta Guijosa Morán y Julián González Gutiérrez

Estructura y características

El donepezilo se trata de un inhibidor central reversible y no competitivo de la

acetilcolinesterasa, enzima encargada de la hidrólisis de la acetilcolina (neurotransmisor). Se administra de forma oral y genera un incremento de los niveles de acetilcolina en diversas regiones cerebrales. A nivel clínico, destacan las mejoras que produce dicho compuesto en las funciones neurocognitivas de los pacientes que presentan enfermedades neurodegenerativas, por ello, uno de sus usos más habituales es su aplicación en el tratamiento contra el Alzheimer así como su utilización en la recuperación de pacientes sometidos a radioterapia en los casos de tumores o metástasis cerebrales.

En cuanto a su estructura, se trata de una mezcla racémica, es decir, en proporciones iguales, de dos enantiómeros del donepezilo (R y S); el donepecilo en sí es un derivado de la n-bencilpiperidina, se trata de un sólido a temperatura ambiente y posee un elevado punto de fusión (206.72°C).

Nombres comerciales

Los nombres comerciales con los que se conoce al donepezilo en España son principalmente Aricept, Donebrain, Yasnal, Uxazen y Lixben. En Chile es conocido como Dopaben y en Argentina como Alzetix (cuando está asociado con memantina, fármaco empleado también en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, especialmente en el Alzheimer).

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa

En cuanto a su actuación en el interior del organismo cabe destacar:

Reacción química: unión del donepezilo a la acetilcolinesterasa que produce la inhibición de la hidrólisis de la acetilcolina.

Ruta metabólica: afecta a la ruta de la acetilcolina, sustancia encargada de la transmisión de los impulsos nerviosos de las neuronas postganglionares, en los ganglios del SNA (sistema nervioso autónomo).

Esta ruta consta de:

1º Síntesis de acetilcolina mediante la combinación de acetil coenzima A con colina, dicha reacción es catalizada por acetilcolintransferasa. Ante la presencia de acetilcoenzima A y del aminoalcohol colina, deja libre el coenzima A y da como resultado el producto final de la reacción, que es el

neurotransmisor acetilcolina. (Todo este proceso en el botón terminal de las neuronas).

2º Transmisión del impulso nervioso.

3º Tras la transmisión del impulso nervioso se produce a degradación de la acetilcolina. Esta reacción la lleva a cabo la acetilcolinesterasa (AChE) postsináptica, que se une específicamente a la acetilcolina y la rompe en sus dos moléculas constituyentes. Es aquí donde actúa el donepezilo, uniéndose a la acetilcolinesterasa e inhibiendo dicho proceso.

Mecanismo de acción

Este tipo de inhibición es reversible ya que se trata de una unión débil que permite la disociación del complejo enzima-inhibidor. El inhibidor se fija a la enzima tanto si lo hace el sustrato como si no, de manera que no se impide la fijación del sustrato pero si se modifica la acción catalítica. Al inhibir la hidrólisis de la acetilcolina por parte de la acetilcolinesterasa, el donepezilo produce un aumento de los niveles de acetilcolina en distintas regiones cerebrales.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

El donepecilo (DNP) es considerado, por tanto, un agente nootrópico, es decir, una sustancia que permite mantener cierto nivel cognitivo en personas que presentan déficits (demencias), normalizando los niveles de acetilcolina. En este sentido es empleado en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer en su estado leve-moderado, pero siempre como cuidado paliativo, lo que implica que el fármaco no frena en ningún caso el avance de la enfermedad, simplemente reduce la incidencia de los síntomas en algunas fases de esta. En esta línea el donepecilo aumenta los niveles de acetilcolina en el hipocampo, donde es clave para el almacenamiento de los recuerdos.

Produce fuertes efectos secundarios que afectan al tracto gastrointestinal, lo que limita su dosis a 5-10 mg/día, dosis que se podría aumentar administrando un anticolinérgico periférico complementario (que evite los efectos secundarios pero no inhiba la acción que se desea conseguir con el fármaco). La investigación se orienta ahora a la búsqueda de híbridos de los que el DNP o fragmentos de este forman parte (medicamentos multifuncionales).

Esta es su aplicación más relevante o principal, pero además, y aunque todavía está

por regular, existen estudios que lo han utilizado e indican su uso para:

- Pacientes que, tras un proceso canceroso, han sufrido un deterioro de sus capacidades a causa de los tratamientos radio o quimioterapéuticos.
- También como paliativo en el tratamiento del Parkinson (ya que la acetilcolina participa activamente en las sinapsis neuromusculares), sin ser ni mucho menos uno de los principales medicamentos para esta enfermedad.
- En otras demencias como la demencia vascular o la demencia con cuerpos de Lewy, problemas de memoria derivados de epilepsias y algunas amnesias.

Bibliografía

Artículos científicos:

- Thomas N. Chase, Martin R. Farlow, Kathleen Clarence-Smith. Donepezil Plus Solifenacin (CPC-201) Treatment for Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*. 2017 Apr; 14(2): 405–416.
- Correa DD, Kryza-Lacombe M, Baser RE, Beal K, DeAngelis LM. Cognitive effects of donepezil therapy in patients with brain tumors: a pilot study. *J Neurooncol*. 2016 Apr;127(2):313-9.
- Black S, Roman GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, Perdomo C, Kumar D, Pratt R. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: Positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003;34(10):2323–2330.
- Fisher RS, Bortz JJ, Blum DE, Duncan B, Burke H. A pilot study of donepezil for memory problems in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2001;2(4):330–334.
- Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: A randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(6):708–712.

Bases de datos utilizadas

PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/donepezil>

Brenda: https://www.brenda-enzymes.org/ligand.php?brenda_ligand_id=2444

ENALAPRIL

Autores: Moisés David Casco Sarabia, Javier Chaves Padilla, Adrián Gutiérrez de la Osa, Andrés Gutiérrez y Andrea Gil del Hoyo

Estructura y características

El enalapril es un ácido 1 dicarboxílico monoéster que es a su vez un etil 4-fenilbutanoato en el cual un hidrógeno α ha sido

sustituido por un grupo amino L-Alanina-LProlina en una configuración S. Se trata de un compuesto anfótero, pues presenta un grupo funcional que puede protonarse y otro que puede desprotonarse según el pH del medio. [4] [5]

Nombres comerciales

El enalapril se conoce comercialmente como Vasotec, Enaladex, Renitec, Enacard, Acetensil, Baripril, Dabonal, Herten, Hipoartel, Naprilene etc. [1]

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa

El enalapril actúa sobre el sistema metabólico renina-angiotensina-aldosterona (RAAS, según sus siglas). Concretamente, afecta a la ECA (enzima conversión de angiotensina).

Mecanismo de acción

El enalapril es un inhibidor competitivo de la ECA (enzima de conversión de angiotensina) que actúa como un análogo del estado de transición. La ECA se trata de una peptidil-dipeptidasa encargada de la conversión de la angiotensina I en angiotensina II (sustancia hipertensora). Cuando se suministra enalapril y se absorbe por el organismo, este se hidroliza en enalaprilato; que inhibe la ECA. La inhibición de esta enzima produce un descenso de la angiotensina II en sangre. Consecutivamente, se produce una disminución de la secreción de aldosterona, una hormona vasoconstrictora que incrementa la presión arterial. Al inhibirla mediante este mecanismo, se produce vasodilatación. Además, provoca una disminución en la absorción de agua y Na^+ . [5][6]

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

El enalapril se utiliza principalmente para tratar:

- Hipertensión: El enalapril reduce los niveles de angiotensina II en sangre; como consecuencia se produce una vasodilatación periférica y una reducción de la resistencia vascular. Se utiliza para reducir la hipertensión y prevenir afecciones como el infarto de miocardio y angina de miocardio.[2] [5]
- Insuficiencia cardíaca. Gracias a su acción vasodilatadora, permite que los esfuerzos del corazón para bombear la sangre necesaria para

los tejidos sean menores y por tanto es un buen medicamento para la insuficiencia cardiaca. [6]

- Insuficiencia renal: Numerosos estudios han demostrado que los inhibidores de la ECA producen una disminución de la presión de la sangre que llega al glomérulo. Por lo tanto, el enalapril tendría una función protectora del riñón. Además, ralentiza el progreso de lesiones en el riñón, al actuar sobre el sistema renina-angiotensina.
- Nefropatía diabética.

Bibliografía

1. Pinheiro P., Enalapril – para qué sirve, dosis y efectos secundarios. [Consultado 30 noviembre 2018]. Disponible en: <https://www.mdsau.de/es/2017/07/enalaprilpros-pecto.html>
2. Barrios V, Escobar C, Echarri R. Fixed combinatios in the managemente of hypertension: perspectives on lercanidipine-enalapril. Vasc Health Risk Manag. 2008; 4(4) : 847-53
3. Johnson DW. Efecto protector de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina sobre el riñón. SIIC. 2002;8(1)
4. European Bioinformatics Institute. <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchIld.do?chebild=4784> [Consultado 30 noviembre 2018]
5. BRENDA. <https://www.brenda-enzymes.org/> [Consultado 30 noviembre de 2018]
6. Contreras F, Terán L, Barreto N, de la Parte M, Simonovis N, Velasco M. Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores ATI de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. AVFT [Internet]. 2000 Jul [citado 2018 Nov 30] ; 19(2): 121-128. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-0264200000200009&lng=es
7. González García VM, Fernández Machín LM, Rubial León AJ, Durán Torres G. Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, Revisión de estudios multicéntricos. Rev Cubana Med. 2002;41(5). [30 noviembre 2018]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol41_5_02/med07502.htm

ENALAPRIL

Autores: Elsa Vicente Muñoz, María Durán Casanova, Laura Criado Ramos y Lena Santana Cubas

Estructura y características

N-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl] L-alanyl-L-proline.

El enalapril es una biomolécula orgánica de naturaleza proteica, inhibidor enzimático cuya fórmula molecular es la siguiente: $C_{20}H_{28}N_2O_5$

Actúa como un inhibidor competitivo, que se clasifica generalmente como reversibles. Sin embargo, llega a ser prácticamente irreversible porque la unión enzima-inhibidor provoca una modificación en la estructura enzimática (generalmente modificación covalente) quedando la enzima bloqueada permanentemente.

Este tipo de inhibidores son análogos al sustrato por lo que tienen la misma afinidad con la enzima. Por lo tanto, inhibidor y sustrato compiten por unirse al centro activo de la misma.

Nombres comerciales

Entre los nombres comerciales más conocidos se encuentran el Enalapril, Vasotec, Enaladex y Renitec.

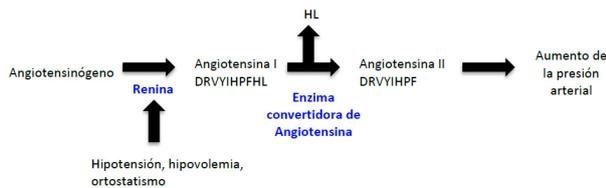
Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa

La renina es una enzima producida en el riñón que actúa sobre el angiotensinógeno originando la angiotensina I, la cual no tiene acción hipertensora. Tras esto, la angiotensina I se une como sustrato a la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y como consecuencia se convierte la angiotensina I en angiotensina II, la cual aumenta la presión arterial. Así pues, el enalapril, tras ser hidrolizado a enalaprilato, actúa como inhibidor competitivo irreversible de la ECA evitando la formación de la angiotensina II y por tanto no se produce un aumento de la presión arterial.

Por ello, el enalapril es análogo al sustrato (angiotensina I) y actúa como un inhibidor competitivo de esta para unirse con la enzima (ECA). Una vez formado el complejo enzima inhibidor, se produce una modificación en la enzima (generalmente covalente) provocando que esta unión sea irreversible.

Mecanismo de acción

El enalapril funciona por tanto, como un inhibidor competitivo irreversible porque compete con la angiotensina I, por ser análogo a ella, para unirse a la ECA.



Enfermedades en las que se emplea como fármaco

El enalapril se utiliza como fármaco para tratar la hipertensión y hipertensión renovascular.

Bibliografía

- <https://www.mdsaude.com/es/2017/07/enalapril-prospecto.html>
- https://www.brenda-enzymes.info/ligand.php?brenda_ligand_id=3286
- <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a686022-es.html>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2841251>
- <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e006.htm>

ENTACAPONA

Autores: Tamara Asensio Serrano, Amalia Sánchez Herrero, Isabel Bautista Nieto, Mohammed Saidi, Marina de Vega Gutiérrez y otra alumna

Estructura y características

La entacapona es un compuesto químico que pertenece a la clase de inhibidores de la enzima catecol-o-metiltransferasa (COMT, EC:2.1.1.6) responsable de la degradación de tanto la dopamina como su precursor L-dopa. La entacapona inhibe de modo específico y reversible la acción de COMT en regiones periféricas (eritrocitos, hígado, riñones...) sin atravesar al interior de órganos como el cerebro. Esto es una característica clave para sus aplicaciones terapéuticas. Además, a diferencia de otros inhibidores de la misma enzima en el campo terapéutico, la entacapona no se asoció con efectos secundarios al introducirse como la toxicidad hepática

Nombres comerciales

Comtan® 200 mg comprimidos recubiertos con película.

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa

En enfermedades o trastornos provocados por deficiencia del neurotransmisor Dopamina (como la enfermedad de Parkinson), la introducción directa de dopamina no es eficaz por la incapacidad de este último a atravesar la barrera entre sangre y cerebro, por lo que se introduce de modo alternativo su precursor L-dopa (o levodopa) que es capaz de atravesar esa barrera.

Uno de los inconvenientes que enfrentan ese precursor en las zonas periféricas antes de atravesar dentro del cerebro es la enzima COMT. Esta última cataliza la metilación de levodopa, que a su vez es la primera etapa en la ruta degradativa del precursor de dopamina terminando con el 3-metoxi-4-hidroxifenil-lactato como producto final que posteriormente se excreta por la orina y por lo tanto no se consigue la producción de dopamina.

La entacapona actúa sobre esta misma ruta metabólica inhibiendo la acción de la COMT y evitando por consiguiente la degradación de levodopa antes de ser procesada en el cerebro.

Mecanismo de acción

Los estudios clínicos demuestran que el mecanismo de acción de la entacapona es mediante inhibición de la enzima catecol -o-metiltransferasa específicamente en regiones periféricas del cuerpo y como consecuencia, extiende la vida media del compuesto levodopa y aumenta su intervalo de acción.

Además, estudios sobre ratones en los que se ha introducido cantidades determinadas de entacapona que causó una inhibición casi completa de la enzima COMT en diferentes regiones periféricas, se demostró la naturaleza reversible del inhibidor con la recuperación total de la actividad enzimática de la COMT después de unas horas.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

La entacapona se emplea principalmente en la enfermedad de Parkinson que se caracteriza por la pérdida de neuronas productoras de dopamina. Se administra a los pacientes de la enfermedad de Parkinson junto con levodopa e inhibidores de otras enzimas implicadas en el metabolismo de levodopa en regiones periféricas

como la AADC (*aromatic amino acid decarboxylase*) para asegurar que el precursor L-dopa no se desgaste antes de atravesar el cerebro y transformarse mediante otras reacciones a dopamina.

Bibliografía

- Diccionario de Fármacos. 161-162. 8ª ed. MONSA PRAYMA; 2008
- botplusweb.portalfarma.com. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2013. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx> [Consultado 23 noviembre 2018]
- Nissinen E, Männistö PT. Biochemistry and Pharmacology of Catechol-O-Methyltransferase Inhibitors. Basic Aspects of Catechol-O-Methyltransferase and the Clinical Applications of Its Inhibitors, 73–118. Elsevier; 2010.
- Kurth MC, Adler CH. COMT inhibition: A new treatment strategy for Parkinson's disease. *Neurology*, 50(Issue 5, Supplement 5), S3–S14. 2018
- Sian J, Youdim MBH, Riederer P et al. Parkinson's Disease. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW et al. editors. *Basic Neurochemistry: Molecular, cellular and medical aspects*. 7th ed. Elsevier; 2005

ENTACAPONA

Autores: Alexandra Mendes, Catarina Cigarra, João Guilherme Barbas y Juliana Martinez Rosa.

Estructura y características

La entacapona es un inhibidor reversible de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). La COMT, por su vez, cataliza las reacciones de transferencia del grupo S-adenosil-L-metionina al grupo fenólico de los sustratos que poseen una estructura de catecol.

Nomenclatura IUPAC: (E)-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl) -N,N-diethylprop-2-enamide.

Formula Molecular: $C_{14}H_{15}N_3O_5$

Nombres comerciales

La entacapona se halla bajo nombres comerciales de Comtan y Stalevo (productos combinados: Entacapona, Carbidopa y Levedopa).

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa

Se utiliza la entacapona en combinación con la levedopa, un medicamento utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Gran

parte de la degradación de la levedopa en el sistema nervioso está hecha por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). La entacapona actúa como inhibidor específico, reversible y periférico de la enzima COMT, que es responsable por catalizar las reacciones de transferencia del grupo S-adenosil-L-metionina al grupo fenólico de los sustratos que poseen una estructura de catecol. La entacapona se une a la enzima COMT de manera reversible impidiendo que esté transforme la levedopa en 3-O-metildopa (3-OMD), aumentando así su biodisponibilidad y actividad.

Mecanismo de acción

Acción inhibitoria específica de la Entacapona sobre la ruta metabólica de Levedopa: al unirse a la enzima COMT de manera reversible, impide la síntesis de (3-OMD) y por lo tanto aumenta la biodisponibilidad de la Levedopa.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

El fármaco Entacapona es empleado en conjunto con levedopa y carbidopa en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson.

Bibliografía

- (1) 2018; Available at: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a601236-es.html>. Accessed: 11/26/2018.
- (2) Available at: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a601236-es.html#other-information>. Accessed 11/20/2018.
- (3) Available at: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/parkinsonsdisease/diagnosis-treatment/drc-20376062?p=1>. Accessed 11/26/2018.
- (4) Available at: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a601236-es.html#other-information>. Accessed 11/26/2018.
- (5) Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00494>. Accessed 11/10/2018.
- (6) Available at: <https://livertox.nih.gov/Entacapone.htm>. Accessed 11/26/2018.
- (7) Available at: https://www.researchgate.net/figure/Metabolic-pathways-of-levodopa-Abbreviations-COMT-catechol-O-methyltransferase-DDC_fig1_46382424. Accessed: 11/26/2018.
- (8) Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281081#section=Top>. Accessed 11/23/2018.
- (9) Available at: <https://livertox.nlm.nih.gov/Entacapone.htm#structure>. Accessed 11/23/2018.

(10) Najib J. Entacapone: a catechol-O-methyltransferase inhibitor for the adjunctive treatment of Parkinson's disease. Clin Ther 2001;23(6):802-32.

KETOCONAZOL

Autores: María Sosa Sánchez, Marina Romo Santamaría, María Sanz Cano, Salma Toufani Fahmi, Mercedes García Hernández y Blanca Sandoval Ollo.

Estructura y características

Agente antifúngico de la familia imidazol. Su fórmula molecular es $C_{26}H_{28}ClN_4O_4$. Posee en su estructura un anillo azólico de 5 átomos, enlazados a otros anillos aromáticos, de los cuales dos poseen nitrógeno. Este tipo de antifúngico es líquido y presenta afinidad por los lípidos. El ketoconazol inhibe tanto el sistema citocromo P-450, como el metabolismo de ciertos medicamentos.

Nombres comerciales

Fungarest (cápsula, crema y gel), Ketoisdin (crema, gel y óvulos), Medezol (cápsula), Panfungol (crema, champú y óvulos), Ketoconazol Abamed (crema y gel), Ketoconazol korhispana EFG (gel), Ketoconazol Vir (gel tópico).

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa

Actúa sobre la ruta de biosíntesis de esteroides, inhibiendo la enzima esterol 14- α desmetilasa. En el curso de la reacción se libera una molécula de ácido fórmico, formando un doble enlace en posición 14. Esta enzima cataliza la hidroxilación y reducción del grupo 14-metilo de esteroides como el lanosterol, el ergosterol (pared celular de los hongos) o colesterol. Su actividad inhibidora explica, por tanto, su capacidad antifúngica (al inhibir la síntesis de ergosterol), antiandrogénica (inhibiendo la síntesis de andrógenos) y antineoplásica.

Mecanismo de acción

Se cree que funciona como sustrato suicida, análogo del estado de transición o competidor. Presenta la capacidad de unirse a un grupo hemo de enzimas que participan en la síntesis de ergosterol. El grupo hemo se encuentra en el citocromo P450-3A, que participa

en reacciones de oxidación y se localiza en el retículo endoplasmático. Cuando el ketoconazol se une al grupo hemo está inhibiendo al citocromo P450, y así inactiva a una de sus especies, la enzima lanosterol C14- α demetilasa (EC 1.14.13.70) que es la enzima diana y la mediadora en la demetilación del lanosterol para sintetizar ergosterol.

Se consigue detener de esta forma la síntesis del ergosterol (esterol de la membrana celular en hongos), relacionada con el crecimiento y división celular. Al no generar ergosterol se acumulan esteroides tóxicos intermedios en el interior celular, impidiendo su crecimiento.

En cuanto a la resistencia, la enzima lanosterol C14- α demetilasa, está codificada por el gen ERG11, conocido como CYP51. La resistencia que ofrecen los hongos está relacionada con una mutación en este gen; como resultado, la enzima que codifica es menos afín al inhibidor y disminuye la concentración del ketoconazol.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

Se utiliza en infecciones fúngicas para frenar el desarrollo de los hongos que causan la infección, en el tratamiento de las micosis superficiales, sistemáticas y gastrointestinales graves. Los comprimidos se emplean en candidiasis vaginal u oral, dermatitis seborreica, caspa o micosis de la piel. La crema se usa como tratamiento de la Tinea (infección que causa sarpullidos en diferentes partes del cuerpo), también para tratar la dermatitis seborreica, eccemas, la caspa y la psoriasis.

En altas dosis, puede ser útil en el tratamiento de cáncer próstata y para el síndrome de Cushing.

Bibliografía

- Ketoconazol, vía tópica. [Internet]. Cun.es. 2018 [Consultado 23/11/2018] Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/ketoconazol-via-topica>
- Medicamentos con ketoconazol [Internet] Vademecum.es. 2018 [Consultado 23/11/2018] Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamentos-principio-activo-ketoconazol_2348_1
- Cuenca-Estrella M. Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistemáticas: Importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias. Rev Esp Quimioter. 2010; 23 (4): 169-176

Tapia C. Mecanismos de acción, reacciones adversas y nuevos antimicóticos. Medwave 2005 [Consultado el 21 nov 2018]. Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDi a/Cursos/3548>

Instituto Cubano de Investigaciones de Derivados de la Caña de Azúcar. Estructura y actividad de los antifúngicos. Rev Cubana Farm. 2005; 39 (2)

Orellana M, Guardajo V. Actividad de citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. Rev méd Chile. 2004; 132 (1): 85-94

Enzyme Database – BRENDA [Internet]. Brenda-enzymes.org 2018 [Consultado 29/11/2018]. Disponible en: <https://www.brenda-enzymes.org>

Tachtenberg J, Pont A. Ketoconazole: A novel and a rapid treatment for advanced prostatic cancer. J UrolRes. July 1983; 130 (1): 153

Loli P, Berselly M, Tagliatelli M. Use of ketoconazole in the treatment of Cushing' s syndrome. Int J Clin Endocrinol Metab. 1986; 63 (6): 1365-71

Green CA, Farr PM, Shuster S. Treatment of seborrheic dermatitis of the face, scalp and trunk to topical ketoconazole. Bt J Dermatol. February 1987; 116 (2)

The American Society of Health-System Pharmacists. Ketoconazol Tópico. Mayo 2016; [Consultado 13/11/2018] Disponible en <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a605014-es.html>

Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en enfermedades cutáneas. 1999; 1-132 [Consultado 13/11/2018] Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2920s/24.9.html#Jh2920s.24.9>

Gregorí Valdés B. Estructura y actividad de los antifúngicos [Internet]. Scielo.sld.cu. 2018 [Consultado 30/11/18]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000200012

KETOCONAZOL [Internet]. Humv.es. 2018 [Consultado 30/11/18] Disponible en: http://www.humv.es/webfarma/Informacion_Medicamentos/Formulario/Ketoconazol.HTM

Ketoconazole [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.gov 2018 [30/11/18] Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/456201>

BRENDA, The Comprehensive Enzyme Information System [Internet]. BRENDA:EC1.14.13.70. Braunschweig, Germany: Institute of Biochemistry and Bioinformatics, Technical University of Braunschweig; [Consultado 28 de noviembre 2018]. Disponible en: <https://www.brenda-enzymes.org/enzyme.php?ecno=1.14.13.70#REF>.

BRENDA, The Comprehensive Enzyme Information System [Internet]. Pathway: cholesterol biosynthesis. Braunschweig, Germany: Institute of Biochemistry and Bioinformatics, Technical University of Braunschweig; [Consultado 28 de noviembre 2018]. Disponible en: [https://www.brenda-enzymes.org/pathway_index.php?ecno=&brenda_ligand_id=ketoconazole&organism=&pathway=cholesterol_biosynthesis&site=pathway1-acetyl-4-\(4-\(\(\(2s,4r\)-2-\(2,4-dichlorophenyl\)-2-\(1h-imidazol-1-ylmethyl\)-1,3-dioxolan-4-yl\)methoxy}phenyl\)piperazine](https://www.brenda-enzymes.org/pathway_index.php?ecno=&brenda_ligand_id=ketoconazole&organism=&pathway=cholesterol_biosynthesis&site=pathway1-acetyl-4-(4-(((2s,4r)-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1h-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy}phenyl)piperazine) [Internet].

Protein Data Bank. [Consultado 28 de noviembre 2018]. Disponible en: <http://www.rcsb.org/ligand/KLN>.

OSELTAMIVIR

Authors: Javier Cerezo Ríos, Daniel de Frutos Tejada, Jaime García García, Javier Martínez Vivar y Jorge Valmorisco Saponi

Structure and properties

Oseltamivir is a cyclohexane amide that is similar to sialic acid. The name according to the UPAC is ethyl-5-amino-4-acetamido-3-cyclohex-1-ano-1-carboxylate.

It is an inhibitor of neuraminidase (NA), an enzyme found in the capsid of the influenza virus. It is considered suitable by FDA (Food and Drug Administration) in the form of 75 mg or oral suspension of 12 mg / ml. It is presented as a prodrug (oseltamivir phosphate), an inactive substance that is metabolized in the body to an active substance.

Brand names

Oseltamivir is produced by Hoffmann-La Roche in the name drug Tamiflu and Procaps under the name Tazamir.

Chemical reaction or metabolic route that targets this drug and mechanism of action

Neuraminidase are glycoproteins which are set on the virus' surface. Their ability to recognize cellular membrane's sialic acid is limited by inhibitors used as antiviral drugs. Because of being on the virus' surface, is one of the most common target of antibodies. Their changes caused by mutations of genetic material are which stop new versions from being recognized by the immune system.

The viral enzyme activity is important for the entry of the virus into the uninfected cell, for the release of the new formed viral particles from the infected cells and for the future dissemination of the infectious virus by the organism. - Oseltamivir carboxylate inhibits neuraminidases A and B of influenza in vitro. - Oseltamivir phosphate inhibits in vitro the infection and replication of the virus.

Oseltamivir is absorbed in the digestive tract where it is transformed into an active metabolite (Oseltamivir Carboxilate) due to liver

esterases. Sometimes, it reaches the general circulation in the form of an active metabolite; the action of neuraminidases is extracellular so oseltamivir is distributed to all places of spread of influenza virus. Then, it joins to plasma proteins and finally it is hydrolyzed by liver esterases, and as a result, the active metabolite is created. The absorbed oseltamivir is eliminated by its conversion into oseltamivir carboxylate which is no longer metabolized, but is eliminated through the urine.

Medical use

Oseltamivir is used to treat symptoms caused by the flu virus (influenza) in adults, childrens and babies (older than 2 weeks) who have presented symptoms of flu during no more than two days. This medicine is also used to prevent infection in adults and childrens (older than 1 year) who have been exposed to other people with some types of influenza virus or when an influenza outbreak occurs.

It can also be used to treat and prevent infections of avian influenza, a virus which usually affects birds. However, it can also cause serious diseases in humans as conjunctivitis, sickness, abdominal pain, pneumonia, neurologic affections like seizures and even death.

References

- Oseltamivir: MedlinePlus medicinas
<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a699040-es.html>
- Vidal Spain. Oseltamivir. Vademecum.es
<https://www.vademecum.es/principios-activos-oseltamivir-j05ah02>
- Ema.europa.eu. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_es.pdf
- Infecciones de influenza aviar de tipo A en humanos | Influenza aviar (gripe). <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/avianflu/avian-in-humans.htm>
- Fundacionfemeba.org.ar.
<http://www.fundacionfemeba.org.ar/sites/default/files/0000000159.pdf>
- Clinical Microbiology and Infection.
<https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/doSearch?occurrences=all&searchText=oseltamivir&code=cmi-site&searchType=quick&searchScope=fullSite&journalCode=cmi>
- Public Health. European Commission.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/.../anx_25951_es.pdf
- Directrices provisionales para el uso de medicamentos antivirales en el tratamiento de infecciones en seres humanos con los virus nuevos de la influenza tipo A asociados a enfermedades graves | Influenza aviar

(gripe). <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/avianflu/novel-av-treatment-guidance.htm>

RITONAVIR

Autores: Gloria Corbacho Hernández, Ana Corbacho Redondo, Marta Pérez Camacho, Yolanda Adán Colado e Hiurma Álamo Marcos.

Estructura y características

El ritonavir es un peptidomimético cuya estructura contiene un grupo hidroxilo sobre un carbono asimétrico, convirtiéndolo en semejante al estado de transición del sustrato de la enzima proteasa del VIH.

Este fue desarrollado basándose en la semejanza de los pliegues de esta proteína (la cual tiene una estructura homodimérica: dos cadenas de poliproteínas estructuralmente idénticas, asociadas no covalentemente, actuando principalmente sobre la proteína precursora Gag, dando lugar tras su ruptura a las proteínas p24, p17, p7, p6, p2 y p1), presentando residuos de fenilalanina (Phe) en ambas proteínas, p1 y p'1, haciendo así que presente una alta simetría.

Presenta propiedades farmacodinámicas:

- Como agente antirretroviral (actuando solo).
- Como potenciador farmacéutico la mayoría de las veces: esta propiedad se fundamenta en su actividad como inhibidor potente del metabolismo mediado por CYP450 3A.

Presenta propiedades farmacocinéticas:

- Absorción: no se ha determinado el grado de absorción ni la biodisponibilidad absoluta ya que no existe una formulación parenteral sino que se administra sólo por vía oral.
- Distribución: los tejidos que presentan mayor concentración son el hígado, las glándulas suprarrenales, el páncreas, los riñones y el tiroides.
- Metabolismo: el ritonavir es metabolizado mayormente en el hígado por el sistema citocromo P450 3A y en menor medida por la isoforma CYP450 2D6.
- Eliminación: la principal vía de eliminación del ritonavir es la hepatobiliar.

Nombres comerciales

El único nombre comercial del ritonavir es Norvir R. Abbott.

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa y mecanismo de acción

El ritonavir, por su estructura, es un fármaco que actúa como inhibidor competitivo de la proteasa del VIH. Esta enzima, concretamente las aspartil proteasas del VIH-1 y del VIH-2, actúa en la replicación del virus. Se ocupa de transformar las partículas víricas inmaduras derivadas de los genes gag y gag-pol en las etapas finales de la replicación del virus: de cortar estos precursores bajo la forma de poliproteínas en proteínas maduras estructurales de un virus maduro así como de la transcriptasa que inicia de nuevo la replicación de éste. El ritonavir tiene una estructura análoga al sustrato natural con el que compiten, las poliproteínas del VIH. Así, la inhibición es de tipo competitivo y se fija en el centro activo de la proteasa. Ésta última no puede escindir las proteínas gag y gag-pol por lo que la maduración de las proteínas estructurales y el montaje del virus maduro no tienen lugar y tampoco se sigue multiplicando el virus.

En lo que respecta a su ruta metabólica, el ritonavir actúa como inhibidor de las citocromoP450, conjunto de varias enzimas de entre las cuales destaca sobre todo la CYP450 3A4, que presenta un papel especialmente importante en el proceso de metabolismo de fármacos. El uso de ritonavir como inhibidor de esta enzima permite que no se degraden ciertos medicamentos que también actúan contra el virus del VIH y que normalmente serían oxidados, funcionando así como un potenciador farmacocinético. El grado de potenciación está relacionado con la ruta metabólica del inhibidor de proteasa coadministrado y el impacto de este sobre el metabolismo del ritonavir.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

El ritonavir se utiliza, junto con otros medicamentos, para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1. Puede ser administrado en adultos y niños. Sin embargo, no está recomendado en menores de 2 años debido a un riesgo de efectos secundarios mayor. Este medicamento disminuye la cantidad de VIH en sangre y la probabilidad de desarrollar síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA). Se usa mucho porque tiene gran afinidad por las

aspartil proteasas víricas, y sin embargo, tiene poco efecto en las aspartil proteasas humanas.

Bibliografía

- Fernández García M. Fármacos inhibidores de proteasas virales. Universidad Complutense de Madrid. 2015. [Consultado 28 noviembre 2018]. Disponible en: http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MIG_UEL%20FERNANDEZ%20GARCIA.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Ritonavir accord 100mg comprimidos recubiertos con película EFG. [Consultado 28 noviembre 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81039/FT_81039.html
- Ficha técnica del ritonavir. [Consultado 28 noviembre 2018]. Disponible en: http://www.garrahan.gov.ar/vademecum/vademec.php?campo=nom_generico&ntexto=Ritonavir
- Rock BM, Hengel SM, Rock DA, Wienkers LC, Kunze KL. Characterization of Ritonavir-Mediated Inactivation of Cytochrome P450 3A4. *Molecular Pharmacology*. December 2014; 86(6), 665-674. Epub 2014 Oct 1.
- Soto L, Gutiérrez R, Seas C. Inhibidores de proteasa (IPs). Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. [Consultado 28 noviembre 2018]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Carlos_Seas/publication/242402270_INHIBIDORES_DE_PROTEASA_IPs/links/02e7e52d201c274c5e000000/INHIBIDORES-DE-PROTEASA-IPs.pdf
- Vidal Vademecum Spain. Ritonavir. [Consultado 26 octubre 2018]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ritonavir-J05AE03>
- Vidal France. Ritonavir. [Consultado 28 octubre 2018]. Disponible en: <https://www.vidal.fr/substances/17246/ritonavir/>
- López Galera RM, Gómez Domingo MR, Pou Clavé L, Ruiz Camps I, Ribera Pascuet E, Monrde Junyent J. Inhibidores de la proteasa del VIH: actualización y monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento antirretroviral. *Farmacia hospitalaria*. 2001; 25 (2), 55-66.
- European Medicines Agency. Norvir, ficha técnica o resumen de las características del producto. [Consultado 17 noviembre 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/norvir-epar-product-information_es.pdf
- European Medicines Agency. Ritonavir Mylan. [Consultado 17 noviembre 2018]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ritonavir-mylan>
- Biblioteca Nacional de los EE.UU. MedLine Plus. Ritonavir. [Consultado 28 noviembre]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a696029-es.html#why>

SILDENAFIL

Autores: Pedro Sánchez Sánchez, Sergio Pérez García, Javier Toranzo Benítez, Javier Rodero Elices y Fernando Prieto Flores.

Estructura y características

Fórmula empírica: C₂₂H₃₀N₆O₄S

Nombre sistemático: 1-[4-etoxi-3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il)fenilsulfonil]-4-metilpiperazina.

Peso molecular: 474,6

Solubilidad: 3,5 mg/mL

Nombres comerciales

Se comercializa bajo los nombres de Viagra y Revatio, de los laboratorios Pfizer. También se encuentra como Sildenafil Normon.

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa

Ante un estímulo sexual, las células de los cuerpos cavernosos producen óxido nítrico (NO) a partir de la arginina, reacción catalizada por la óxido nítrico sintasa (1.14.13.39). El NO actúa como mensajero intracelular, activando la guanilato ciclasa (4.6.1.2), cuya función es generar cGMP a partir de GTP.

El GMPc es un segundo mensajero, que se encarga de relajar el músculo liso de las arterias de los cuerpos cavernosos, aumentando el flujo sanguíneo y favoreciendo la ingurgitación sanguínea, es decir, la entrada de sangre en ellos y por tanto la erección.

Tras la eyaculación, se activa la fosfodiesterasa tipo 5 (3.1.4.35), que se encarga de degradar el GMPc hidrolizando un enlace fosfodiéster, transformándolo en GMP, de esta forma, las arterias reducen su calibre y el flujo de sangre disminuye, con lo que el pene vuelve a su estado flácido.

Mecanismo de acción

Hay 7 isoenzimas de la fosfodiesterasa, localizadas en diferentes tejidos. El sildenafil es un inhibidor altamente específico de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que se localiza en el corazón, cerebro, pulmones y en el músculo liso aórtico.

La localización de la PDA5 tanto en pulmones como en arterias explican sus dos

principales aplicaciones médicas, que serán desarrolladas más adelante.

El sildenafil actúa como inhibidor competitivo de la PDE5, con una $K_i=1$ nM, presentando una afinidad mucho mayor que el propio GMPc, $K_m=2000$ nM.

El sildenafil, sin embargo, no es absolutamente específico de la PDE5, pudiéndose unir a otras, especialmente la PDE6, con una afinidad unas 10 veces menor.

La mayoría de efectos secundarios derivan de la presencia de PDE5 en otros tejidos o de la inhibición de otras isoenzimas. Por ejemplo, uno de los efectos secundarios más comunes es la coloración de la visión, debido a la presencia de PDA6 en la retina. Por otro lado, la dilatación arterial puede desencadenar enrojecimiento facial, congestión nasal o cefaleas.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

Los laboratorios Pfizer lo utilizaron en un principio para tratar enfermedades coronarias severas, porque el músculo cardiaco presenta varias isoenzimas de la enzima fosfodiesterasa. A la falta de efectos se le sumó una mejora en la función eréctil. A partir de entonces su uso principal es el tratamiento de la disfunción eréctil en varones. En este caso, el sildenafil suele ser administrado mediante una única toma diaria, que oscila entre 25 y 100 mg, aproximadamente una hora antes de la actividad sexual, siendo 50 mg la dosis recomendada para la mayoría de pacientes.

Aunque la anterior es la aplicación principal, el sildenafil también se puede emplear para el tratamiento de la disfunción sexual en mujeres bajo tratamiento antidepresivo.

Otra de las principales aplicaciones de este fármaco es el tratamiento de la hipertensión pulmonar, lo que además desemboca en una cierta mejora de la función renal aunque la relación del efecto del sildenafil sobre el riñón con la hipertensión pulmonar no está clara¹.

Por otro lado, también se han estudiado la posibilidad de usar el sildenafil para la reducción del riesgo de la muerte por hipoxia del niño durante el parto, obteniendo resultados positivos².

Bibliografía

1. Webb DJ, Vachery JL, Hwang LJ, Maurey JO. Sildenafil improves renal function in patients with patients

-
- with pulmonary arterial hypertension. Br J Clin Pharmacol. 2015 Ago; 80 (2): 235-41 [Consultado 27 noviembre 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25727860>
2. Dunn L, Flenady V, Kumar S. Reducing the risk of fetal distress with sildenafil study (RIDSTRESS): a double-blind randomised control trial. J Transl Med. 2016 Ene 14;14:15 [Consultado 22 noviembre 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26767411>
 3. Álvarez Falconi PP. Perfil farmacológico del sildenafil. Rev Farmacol Terap (Lima). 1999; 6(1-2):43-6.
 4. Correa Jáuregui M. Los inhibidores de las fosfodiesterasas en el tratamiento de la disfunción sexual eréctil. Rev Cub Med Mil. 2010;39(3-4):255-64. [Consultado 22 noviembre 2018]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mil/vol39_3-4_10/mil103-410.pdf

SILDENAFIL

Autores: Carmen S. León Fernández, Bruno Martínez Fernández, Isabel Mateos Candelario y Ana Morales Fuentes.

Estructura y características

El sildenafil es un inhibidor enzimático que tiene interés biomédico como fármaco. Se entiende por inhibidor enzimático aquella molécula capaz de inhibir una reacción, bien irreversible o reversiblemente. En cuanto a la estructura del sildenafil, este presenta un anillo de pirazolopirimidona (con un metil sustituyente en 1º posición y un propil en 3º posición) y un 2-etoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil] grupo fenil en 5º posición.

Nombre IUPAC: 5-{2-ethoxy-5-[(4-methyl piperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one
Fórmula molecular : C₂₂H₃₀N₆O₄S.

Entre las características podemos destacar su solubilidad de 3,5 mg/mL en agua. Además actúa como agente vasodilatador, presenta metabolismo hepático y su peso molecular es de 474.58 g/mol. Normalmente el fármaco se suele administrar por vía oral y entre los efectos adversos encontramos dispepsia, cefalea, rubor facial y trastornos visuales.

Nombres comerciales

Los nombres comerciales con los que se conoce al sildenafil son Viagra, Revatio, Dragul, Fexion, Oximum, Vizarsin, Azulsix, Balcoga,

Galotam, Idoka, Granpidam, Rosytona, entre otros.

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa

El sildenafil pertenece al grupo de las fosfodiesterasas, siendo un inhibidor específico de la PDE5A (Fosfodiesterasa tipo 5). Esta enzima interviene en la hidrólisis del grupo fosfato del guanosín monofosfato cíclico (cGMP), un derivado cíclico del GTP que sintetiza la guanilato ciclasa, segundo mensajero en rutas de transducción de señales intercelulares. Este se sintetiza en los miocitos del tejido muscular liso de los cuerpos cavernosos del pene. Así, al regular la concentración intercelular de este compuesto, se permite la intervención de la enzima en la transducción de señales.

La PDE5A aparece en células musculares lisas del miocardio, pene, corazón, músculo esquelético, placenta, pulmones, hígado y placenta; estos últimos en menor proporción.

Mecanismo de acción

El sildenafil es un inhibidor reversible competitivo de la PDE5. El mecanismo fisiológico por el cual se produce la erección del pene está determinado por la liberación del llamado factor relajante del endotelio, el óxido nítrico (NO), en el cuerpo cavernoso. El NO activa la guanilatociclasa, enzima que inhibe la degradación del cGMP y por tanto incrementa sus niveles intratisulares. A su vez, el cGMP relaja los músculos lisos (vasodilatador) facilitando así una mayor afluencia de sangre al tejido lo cual permite el mantenimiento de la erección. El responsable de la degradación del cGMP es la fosfodiesterasa tipo 5.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

El sildenafil se emplea como fármaco para tratar la disfunción eréctil en los hombres, pero también se ha observado que resulta beneficioso en el tratamiento de otras patologías como es la hipertensión pulmonar o el edema pulmonar relacionado con el mal de altura. Además en un principio se utilizó para las anginas de pecho.

Bibliografía

1. Rang, H., Dale, M., Ritter, J., Flower, R. and Henderson, G. (2012). Rang y Dale farmacología . Barcelona (España): Elsevier.
2. Dawson, J., Taylor, M. and Reide, P. (2007). Lo esencial en farmacología . Madrid: Elsevier.
3. Anon, (2018). [online] Available at: <http://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-articulo-inhibidores-fosfodiesterasa-5-el-tratamiento-hipertension-S140599401500049X> [Accessed 1 Dec. 2018].
4. Medlineplus.gov. (2018). Sildenafil: MedlinePlus medicinas. [online] Available at: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a699015-es.html> [Accessed 1 Dec. 2018].
5. Medigraphic.com. (2018). [online] Available at: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2006/nt064f.pdf> [Accessed 1 Dec. 2018].
6. Scripts.iucr.org. (2018). (IUCr) Crystallography Online [online] Available at: <http://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?S1600536805002564> [Accessed 2 Dec. 2018].
7. Sisbib.unmsm.edu.pe. (2018). [online] Available at: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/rft/v06_n1-2/pdf/a20v6n1-2.pdf [Accessed 1 Dec. 2018].
8. Team, E. (2018). sildenafil citrate (CHEBI:58987). [online] Ebi.ac.uk. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=58987> [Accessed 1 Dec. 2018].
9. Spain, V. (2018). Medicamentos con sildenafilo . [online] Vademecum.es. Available at: https://www.vademecum.es/medicamentos-principio-activo-sildenafil_4793_1 [Accessed 1 Dec. 2018].
10. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. (2018). Sildenafil I. [online] Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/sildenafil> [Accessed 1 Dec. 2018].
11. Anon, (2018). [online] Available at: https://www.researchgate.net/publication/303255511_LOS_INHIBIDORES_DE_LA_FOSFODIESTERASA_TIPO_5_PARA_EL_TRATAMIENTO_DE_LA_DISFUNCION_ERECTIL_THE_TYPE_5_PHOSPHODIESTERASE_INHIBITORS_FOR_THE_TREATMENT_OF_ERECTILE_DYSFUNCTION [Accessed 1 Dec. 2018].
12. Iqb.es. (2018). SILDENAFILO EN VADEMECUM . [online] Available at: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/s012.htm#formula> [Accessed 1 Dec. 2018].

WARFARINA

Autores: Pablo Alonso García, Jorge García Pindado, Pablo José Castaño Zarza, Emilio Víctor Moreno Garzón y Allen Kent Mok

Estructura y características

Es un inhibidor orgánico utilizado como fármaco anticoagulante por vía intraoral. Su

nombre (IUPAC) es: 4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-1-benzopiran-2-ona, un derivado de la cumarina. Su fórmula es C₁₉H₁₆O₄. Su número sistemático es 1.17.4.4. Su carga neta es 0, su peso molecular es 308.333 g/mol, es incoloro e inodoro. Su solubilidad es de 0,0017g/100ml a 20°C; es decir, muy baja, pero en fármaco suele ir acompañada de sodio para disolverse adecuadamente. Reacciona en contacto con oxidantes fuertes, pudiendo provocar incendios y explosiones. El metabolismo y la eliminación de la Warfarina depende del citocromo P450.

Nombres comerciales

La Warfarina puede encontrarse en las diversas farmacias con envases de dos, cinco y diez miligramos. Se puede conseguir con el nombre de ALDOCUMAR en comprimidos de 10 mg. Además se puede encontrar con el nombre genérico de: Coumadin y también con el de Jantoven. Estos medicamentos están compuestos por 2 miligramos de warfarina.

La warfarina en el preparado Aldocumar® de 1, 3, 5 y 10 miligramos es una mezcla racémica de dos isómeros que son R (metabolizada por la enzima CYP1A2) y S (más potente y metabolizado por la enzima CYP2C9).

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa y mecanismo de acción

La warfarina inhibe competitivamente la vitamina K epóxido reductasa, reduciendo la síntesis de los factores de coagulación II, VII, IX, X, y los factores reguladores de las proteínas S y C. Sin estas proteínas en su forma activa, la protrombina (precursora de la trombina) disminuye.

La activación de los factores necesita una reacción de carboxilación de sus residuos de ác. glutámico permitiendo que se unan a sus superficies fosfolípídicas en el endotelio vascular, que requiere a la vitamina K como cofactor. La carboxilación solo se producirá si la gamma glutamil carboxilasa convierte la hidroquinona (una forma reducida de la vitamina K) en epóxido de vitamina K, que posteriormente se recicla, obteniendo vitamina K e hidroquinona gracias a otra enzima (vitamina K epóxido reductasa), que es inhibida por la warfarina (subunidad VKORC1). Así se reduce la hidroquinona y la vitamina K en los tejidos, inhibiendo a la glutamil carboxilasa; los factores, por tanto, no se activan y son

incapaces de adherirse al endotelio en los vasos sanguíneos.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

La warfarina es un anticoagulante muy eficaz que se emplea en el tratamiento y prevención de trombosis venosas y arteriales. Se utiliza en situaciones de alteraciones vasculares o de la coagulación. Los anticoagulantes previenen los embolismos arteriales, por lo que están indicados en casos de fibrilación auricular, prótesis valvulares e infarto agudo de miocardio.

Se emplea en pacientes con estenosis mitral, fibrilación auricular, hipertensión de la arteria pulmonar, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, tras el primer episodio trombótico, se utiliza warfarina de por vida; infarto de miocardio (en este caso se utiliza además de la heparina IV, la warfarina, en pacientes que tienen riesgo alto de tromboembolia). La warfarina se emplea también en el tratamiento de pacientes con tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Gracias a anticoagulantes como la warfarina, se limita la formación de trombos y se permite la fibrinólisis. La warfarina se suele emplear en tratamientos prolongados y requiere de controles analíticos periódicos

Bibliografía

1. Pérez G. Farmacología de la warfarina [Internet]. Warfarina.com [citado 1 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://www.warfarina.com/farmacologa_de_la_warfarina
2. Longo D, Fauci AS, Kasper, DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Manual de Medicina Interna. 18.a ed. México: McGraw-Hill; 2013.
3. Roznar Borstnar C, Cardellach F. Hematología. En: Roznar Borstnar C, Cardellach F. Medicina Interna. 17.a ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
5. King CA, Babcock KM, Godios RJ, King BS. Significant drug–drug interaction between warfarin and nafcillin. *Ther Adv Drug Saf.* 2018 nov;9(11):667-71.
6. Patel S, Patel N. Warfarin. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [citado 1 de diciembre de 2018]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>
7. National Center for Biotechnology Information (US). Warfarin [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; [citado 1 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54678486>
8. EMBL-EBI (GB). Warfarin (CHEBI:10033) [Internet]. Heidelberg: EMBL; [citado 1 de diciembre de 2018]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:10033>

9. Instituto Nacional de Salud y Seguridad en el Trabajo (ES). Warfarina [Internet]. Madrid (ES): Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social; 2011 [citado 1 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/801a900/nspn0821.pdf>
10. Madurga Sainz M. Warfarina - interacciones. *PAM.* 2008;32(311):184-205.
11. Mata REL. Warfarina y sus interacciones con medicamentos de atención primaria. *Rev Med Costa Rica.* 2014;612:745-52.
12. Sosa QFM, González QFT. Warfarina: Co-medición y posibles interacciones. *Biomedicina.* 2014;9(3):6-35.
13. Yurgaky J. Warfarina: Uso contemporáneo. *Revista Med.* 2009;17(1):107-15.

WARFARINA

Autores: Lucía Moreno Vaquero y Cristina Romero Mordillo

Estructura y características

Fórmula química: $C_{19}H_{16}O_4$.

Se trata de un racémico de los dos enantiómeros S(-)warfarina y R(+)warfarina. El isómero S(-) es 4 veces más potente como anticoagulante oral que el enantiómero R(+).

Características: Derivado sintético de la cumarina (familia de las benzopironas) con propiedades anticoagulantes cuyo método de acción es lento (sus efectos pueden tardar en manifestarse hasta 1 día). El isómero S(-) es 4 veces más potente como coagulante oral que su enantiómero R(+). Su uso inadecuado puede causar sangrados peligrosos al paciente.

Nombres comerciales

Aldocumar.

Reacción química ó ruta metabólica sobre la que actúa

En el hígado se da la síntesis de numerosos factores coagulantes (II, VII, IX, X) que para ganar su funcionalidad deben de ser carboxilados. Esta carboxilación posribosomal es dependiente de la vitamina K (cofactor). La warfarina actúa desplazando la vitamina K de esta reacción impidiendo que se de la carboxilación y por lo tanto impidiendo que se activen los factores de coagulación. Clasificamos de este modo a la warfarina como un anticoagulante (vía oral).

Mecanismo de acción

La warfarina y la vitamina K se asemejan en gran medida en cuanto a su estructura química; esto hace que la warfarina actúe de forma antagónica competitiva pues se une a los mismos sitios activos que la vitamina K. De este modo afirmamos que la warfarina es un inhibidor reversible competitivo.

Enfermedades en las que se emplea como fármaco

La warfarina es utilizada como medicamento por vía oral, para tratar pacientes con arritmias cardíacas, trombosis, Síndrome de antifosfolípido...y con enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 1 y 2, hipercolesterolemia, lumbalgias, cefaleas...

Bibliografía

- Cardoso R, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Anticoagulation with Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Lessons Learned from Randomized Trials. *Clin Cardiol*[Internet]. 2018 Nov 20; doi: 10.1002/clc.23120. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/clc.23120>
- Bayer.(2017). Trombosisadviser. Valladolid: trombosisadviser. Recuperado de: <https://www.thrombosisadviser.com/es/prevencion-etv/avk-antagonistas-vitamina-k/>.
- Haines ST, Racine E, Zeolla M. Venous thromboembolism. In *Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach*. 5 edn. DiPiro J, Talbert R, Yee G et al. (editors). New York, NY, USA: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2002. p. 337–373.
- Moore TS, Chatterton BD, Walker MJ, Roberts PJ. Standardised Warfarin Reversal Expedites Time to Theatre for Fractured Neck of Femur Surgery and Improves Mortality Rates: A Matched Cohort Study.[Internet]. 2018 Oct 21;2018:4791214.