

Dos gemelos que no lo son tanto

En la actualidad se estima que más del 21% de los fármacos comercializados son una mezcla racémica compuesta por cantidades iguales de dos compuestos diferentes denominados enantiómeros. Son enantiómeros cada uno de los miembros de una pareja formada por una sustancia y su imagen especular no superponible (tabla I).

TABLA I. Naturaleza de los 95 medicamentos más vendidos en Estados Unidos en 1994 (excluyendo hospitales y exportaciones). Los enantiómeros puros suponen un 20% de estos medicamentos.

Naturaleza	Porcentaje
Biológicos	26%
Mezclas racémicas	21%
Aquirales	33%
Enantiómeros puros	20%

La mezcla de enantiómeros compuesta por partes iguales de cada uno de ellos recibe el nombre de mezcla racémica. En una mezcla racémica, sólo uno de los dos enantiómeros, el enantiómero puro y natural, presenta la actividad terapéutica deseada, el otro enantiómero es un lastre inactivo, aunque es habitual que interactúe con el enantiómero puro y activo antagonizando su acción, o que sea responsable de los efectos adversos que se atribuyen al fármaco.

En la naturaleza existen numerosas sustancias, orgánicas e inorgánicas, que poseen en su estructura carbonos con los cuatro sustituyentes diferentes, es decir carbonos quirales o asimétricos, y que por tanto pueden presentarse como dos enantiómeros diferentes. No obstante, a pesar de que pueden formarse indistintamente los dos enantiómeros, hay uno que es el más favorecido y numeroso y el que siempre se sintetiza, ya que en la naturaleza las reacciones de síntesis son altamente específicas y selectivas. Raramente encontramos en la naturaleza compuestos racémicos.

Cuando el hombre intenta imitar a la naturaleza y sintetizar por métodos convencionales un compuesto natural que contiene átomos de carbono asimétricos, obtiene compuestos racémicos, debido fundamentalmente a la dificultad y elevado coste de separar cada uno de los componentes de la mezcla racémica.

Es por ello que mientras los fármacos de origen natural contienen y se comercializan como un único enantiómero, el enantiómero puro, natural y activo, los de origen sintético que son quirales se comercializan, mayoritariamente, como mezcla racémica. En los medicamentos que se prescriben en forma de mezcla racémica las propiedades terapéuticas residen preferentemente en uno de los dos enantiómeros; la mitad de la dosis que se administra normalmente es ineficaz o incluso perjudicial.

Al administrar un compuesto racémico los dos enantiómeros interactúan de forma distinta con los sistemas biológicos y fisiológicos propios de nuestro organismo, que de por sí son quirales. La capacidad de un sistema biológico para interactuar con mayor afinidad con un enantiómero de una sustancia que con el otro recibe el nombre de estereoselectividad, y al fenómeno se le conoce como reconocimiento quiral en biología, y es el responsable de las diferentes far-

macodinámicas y farmacocinéticas que existen entre ambos enantiómeros.

Según uno de los principios fundamentales de la farmacodinámica, formulado por Paul Ehrlich, los compuestos, ya sean endógenos como exógenos, no actúan a no ser que previamente se hayan unido e interactuado con las estructuras diana de nuestro organismo (*corpora not agunt nisi fixata*).

Para poder desencadenar su efecto terapéutico los fármacos tienen que ser transportados hasta lugares diana, tales como receptores, enzimas, ácidos nucleicos, etc., e interactuar adecuadamente con ellos. En la mayoría de los casos, los lugares diana son biomoléculas quirales, y como tales sólo reconocen e interactúan con uno de los dos enantiómeros, el puro natural y activo. Al igual que una llave, por analogía estructural, sólo se acopla a una cerradura y permite abrir una sola puerta, solamente uno de los dos enantiómeros se acopla e interactúa de modo adecuado con el lugar diana del fármaco, activándolo y desencadenando la acción terapéutica deseada.

Normalmente, la estereoselectividad tiende a emerger en aquellos procesos en los que participan enzimas, proteínas transportadoras, receptores específicos u otras biomacromoléculas, sustancias a las que el fármaco debe unirse y que de forma natural presentan una estructura quiral y en las que predomina uno de los dos enantiómeros.

En farmacocinética, la estereoselectividad se puede dar en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos, procesos en los que el fármaco debe unirse a proteínas transportadoras o bien interactuar con enzimas o receptores específicos.

Todos estos fenómenos estereoselectivos tienen como consecuencia última variaciones en los efectos farmacológicos y/o toxicológicos del fármaco.

Actualmente esta estereoselectividad en los procesos farmacodinámicos y farmacocinéticos por uno de los dos enantiómeros de la mezcla racémica la podemos encontrar en fármacos como los agonistas adrenérgicos, antagonistas adrenérgicos, antiarrítmicos, antihistamínicos, algunos antimicrobianos, antiinflamatorios no esteroideos, algunas vitaminas y otros muchos.

La administración de la forma racémica de un medicamento tiene ciertas consecuencias terapéuticas, debido a la posible estereoselectividad tanto farmacocinética como farmacodinámica, así como por las interacciones entre ambos enantiómeros o entre uno de ellos y otros medicamentos. Esto puede aconsejar, o incluso obligar, a la utilización de un único enantiómero, el más puro natural y activo, de forma que se eliminen lastres inactivos, reduciendo la dosis del fármaco a la mitad y aumentando su índice terapéutico.

La utilización de enantiómeros puros viene siendo objeto recientemente de numerosas investigaciones clínicas. Realmente el poder disponer de medicamentos más potentes, eficaces y seguros es un objetivo muy loable. ■

A. Zamarraño Arregui y R. García Cantera
Servicio de Farmacología Clínica.
Clínica Universitaria de Navarra.

TERAPÉUTICA

La fibra alimentaria y su interacción con los medicamentos

A. Tinajas Ruiz

Licenciado en Químicas.

Posgraduado en Nutrición y Dietética. Vilanova i la Geltrú, Barcelona.

COMPOSICIÓN DE LA FIBRA

La fibra dietética se describe, en general, como aquella parte de las plantas que resiste la acción de las enzimas digestivas del ser humano. Sin embargo, a excepción de la lignina y la celulosa, toda la fibra es descompuesta en mayor o menor medida por la flora bacteriana intestinal, produciendo hidrógeno, metano, dióxido de carbono y ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico, butírico).

La estructura de las paredes celulares de las plantas varía con las especies. Es diferente, dentro de una misma planta, según el tejido, el grado de madurez e incluso según las condiciones en que ha sido almacenada la planta tras la recolección.

Esa variedad en la estructura de las paredes celulares determina que la composición química de las diferentes fibras sea también muy heterogénea. Sólo coinciden en que todas, salvo la lignina, son polisacáridos. A pesar de ello, las fibras son calificadas, en la práctica, en dos grandes grupos según sean o no solubles en agua. El grupo de la *fibra insoluble* está formado por la celulosa, la lignina y por algunas hemicelulosas. Las *fibras solubles* son más numerosas: hemicelulosas, pectinas, gomas de exudados, gomas de semillas, derivados de algas y derivados químicos de la celulosa. La mayoría de las fibras solubles forman geles de viscosidad y consistencia variables.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA FIBRA

La fibra ha sido comparada con una esponja hidratada que atraviesa todo el tracto intestinal. Los efectos fisiológicos de la fibra tienen poco que ver con sus propiedades químicas y mucho con sus propiedades físicas: viscosidad, absorción de agua, intercambio de cationes, adsorción de ácidos orgánicos, etc.

Aunque los efectos fisiológicos relacionados con el consumo de fibra son numerosos, los

que conducen a una interacción con los medicamentos son fundamentalmente aquellos que modifican el tiempo de vaciado gástrico, el tiempo de tránsito intestinal y la absorción en el intestino delgado.

Así, mientras que las fibras que aumentan la viscosidad del bolo alimenticio (en general, solubles) incrementan el tiempo de vaciado gástrico, la fibra insoluble, como el salvado de trigo, lo disminuye.

Algo similar ocurre con el tiempo de tránsito intestinal, que es disminuido por la fibra insoluble y aumentado por la fibra soluble. Esto último es debido a la resistencia que ofrecen los geles que forman estas fibras a los movimientos de contracción del intestino.

El efecto de la fibra sobre la absorción intestinal resulta mucho más complejo. En general, la capacidad de la fibra para retener nutrientes y dificultar su absorción es proporcional al tamaño de las partículas de fibra. Por otro lado, la formación de geles de viscosidad elevada dificulta la creación de turbulencias dentro del intestino y limita el acceso de las enzimas al interior del bolo alimenticio, así como de los nutrientes a la mucosa intestinal.

INTERACCIONES FIBRA-MEDICAMENTO

Las interacciones fibra-medicamento tienen escasa relevancia en los países industrializados, dado el escaso consumo de fibra que se da en ellos, excepción hecha de pequeños sectores de la población que siguen una dieta vegetariana. La situación es muy diferente en países subdesarrollados donde el consumo de fibra puede exceder los 100 gramos diarios. En esas circunstancias, la interacción entre fibra y medicamento podría tener una gran transcendencia si no fuera porque en estas sociedades el problema, en relación con los medicamentos, es poder disponer de ellos.

La lectura de dos recientes revisiones bibliográficas sobre la fibra dietética^{1,2} nos

indica que el estudio de las interacciones fibra-medicamento no ha despertado, hasta hace poco, el interés de los investigadores.

Tal actitud es lógica, primero, por la dificultad que representa reproducir en un ensayo clínico la composición cualitativa y cuantitativa de la fibra consumida por una población concreta; y segundo, porque los resultados obtenidos serían sólo válidos para esa población y no para otras, salvo que tuvieran los mismos hábitos alimentarios.

Sin embargo, poco a poco la situación va cambiando. El empleo creciente de fibras purificadas en el tratamiento de patologías como la diabetes, las hipercolesteremias, el estreñimiento crónico o la obesidad, hace necesario conocer cómo interaccionan dichas fibras con los fármacos empleados simultáneamente en el tratamiento de esas enfermedades.

En esa línea, se ha estudiado recientemente la interacción entre lovastatina, un hipocolesteremiante, y el consumo de fibras solubles de conocido efecto reductor de los valores sanguíneos de cLDL³. Así, cuando a 3 pacientes que ingerían diariamente 80 mg de lovastatina se les suministró 15 gramos diarios de pectina a lo largo de 4 semanas, incrementaron sus valores de cLDL en un 12%, 52% y 58%, respectivamente. En otro experimento similar, se suministró a 2 pacientes, además del medicamento, 50-100 gramos de salvado de avena. Tras 4 semanas de tratamiento, los valores sanguíneos de cLDL se incrementaron en un 12% y un 41%, respectivamente. En ambos experimentos, los valores de cLDL, medidos 4 semanas después de suspenderse la ingestión de fibra, fueron similares a los valores previos al tratamiento simultáneo de fibra y medicamento. Los investigadores explicaron el resultado por la capacidad de ambas fibras para reducir la absorción intestinal de lovastatina. En su opinión, el fracaso de algunos tratamientos con este fármaco podría explicarse por el consumo excesivo de fibra por parte del paciente.

Es frecuente el empleo simultáneo de anorexígenos y de fibra, ya sea por las propieda-

TERAPEÚTICA

La fibra alimentaria y su interacción con los medicamentos

A. Tinajas Ruiz

des anoréxicas de ésta como por su poder laxante. Se ha descrito la interacción entre hidrocioruro de dietilpropión, un depresor del apetito, y varios tipos de fibra⁴. La interacción consiste en la inducción de la descomposición del fármaco en productos como 1-fenil-1,2-propanodiona, ácido benzoico, clorhídrico y dimetilamina. La máxima descomposición se da cuando el medicamento es ingerido junto con carboximetilcelulosa, mientras que no se ve afectado prácticamente por la presencia de metilcelulosa. El salvado y el germin de trigo inducen la descomposición del fármaco, aunque en menor medida.

La goma guar se emplea en el tratamiento de la diabetes tipo II por su capacidad para reducir la absorción de los hidratos de carbono. Se ha estudiado cómo afecta a la capacidad hipoglucemiante de un fármaco de uso común: la glibenclamida⁵. La ingestión por parte de 9 personas con diabetes tipo II de 3,5 mg diarios de glibenclamida junto con 5 gramos de goma guar durante 4 semanas no permitió observar ninguna interferencia en la absorción del fármaco. Sí se observó, en cambio, una mejora en el perfil lipídico de los pacientes.

Un tipo de interacción poco estudiada entre fibra y medicamento es la que se da a través de la flora bacteriana. La digoxina, por ejemplo, un glucósido empleado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, con unos índices terapéutico y tóxico muy próximos, que se administra oralmente, es desactivada por la flora bacteriana que la transforma en productos de reducción con poca actividad cardíaca⁶. Se sabe también que las comidas ricas en fibra disminuyen la absorción de digoxina⁷. Sin embargo, se desconoce qué

fracción de la digoxina no biodisponible es debida a la desactivación producida por una flora bacteriana que se ha multiplicado exponencialmente tras un consumo excesivo de fibra, y qué fracción es debida a la retención física de las moléculas de digoxina por parte de la fibra no digerida.

Un campo de estudio que ofrece enormes perspectivas es el de la interacción entre la fibra y aquellos fármacos cuyos efectos secundarios resultan tóxicos. Es el caso, por ejemplo, de compuestos empleados en quimioterapia como el metotrexato. Sin embargo, cuando ratas a las que había sido inyectado el fármaco fueron sometidas a dietas enriquecidas con fibra soluble (pectina y hemicelulosa de *Psyllium*) o fibra insoluble (celulosa cristalina y celulosa amorfa) no se observó una reducción de síntomas de toxicidad del metotrexato como anorexia o diarreas⁸.

Por último, destacaremos la interacción entre la levodopa y la fibra insoluble. La levodopa es un fármaco utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que tras su ingestión experimenta un conjunto de transformaciones que limitan su biodisponibilidad. Así, es transformada en dopamina en el estómago y en 3-O-metildopa a lo largo de todo el sistema gastrointestinal (también en el hígado y en los hematíes). La dopamina no puede atravesar la barrera hematomeningea, mientras que la 3-O-metildopa compite con la levodopa en dicha migración. El consumo de fibra insoluble, basada fundamentalmente en salvado de trigo (al menos 15 gramos diarios sobre un total de 28 gramos diarios de fibra) junto con la dosis habitual de levodopa (525 mg al día) condujo a un incremento de los valores

séricos de dicho fármaco, sobre todo a los 30 y 60 minutos de su ingestión, medidos tras 2 semanas y tras 2 meses de tratamiento. Así mismo, los valores en sangre de 3-O-metildopa a las 2 semanas de tratamiento fueron también inferiores a los valores previos al experimento. Todo ello se vio acompañado de una mejora tanto del grado de coordinación motriz de los pacientes como del estreñimiento crónico que presentaban⁹. Los resultados analíticos y las mejoras que experimentaron los pacientes se explicaban, según los autores, por la reducción de los tiempos de vaciado gástrico y tránsito intestinal provocados por el consumo de fibra insoluble. □

Bibliografía

1. Kritchevsky D. Dietary fiber. *Ann Rev Nutr* 1988; 8: 301-328.
2. Fastwood MA. The Physiological effect of dietary fiber: an update. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 19-35.
3. Richter WO, Jacob BG, Schwandt P. Interaction between fibre and lovastatin. *Lancet* 1991; 706.
4. Retuert PS, Yazdani-Pedram M. Studies on the compatibility of diethylpropion hydrochloride with carboxymethylcellulose and other dietary fibres. *Pharmazie* 1992; 47 (5): 649-660.
5. Uusitupa M, Sodervik H, Silvasti M, Karttunen P. Effects of a gel forming dietary fiber, guar gum, on the absorption of glibenclamide and metabolic control and serum lipids in patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28 (4): 153-157.
6. Lindenbaum J, Rund DG, Butler VP, Tse-Eng D, Ranjan Saha J. Inactivation of digoxin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy. *N Engl J Med* 1981; 305: 789-794.
7. Brown DD. Decreased bioavailability of digoxin due to hypocholesterolemic interventions. *Circulation* 1978; 58 (1): 164-172.
8. Funk MA, Baker DH. Effect of fiber, protein source and time of feeding on Methotrexate toxicity in rats. *J Nutr* 1991; 121: 1.673-1.683.
9. Astarloa R, Mena MA, Sánchez V, De la Vega L, De Yébenes JG. Clinical and pharmacokinetic effects of a diet rich in insoluble fiber on Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15 (5): 375-380.

DOS GEMELOS QUE NO LO SON TANTO

- 1) ¿Qué son isómeros enantiómeros (= enantiomorfos, o isómeros ópticos)?
- 2) ¿Qué es una mezcla racémica?
- 3) ¿A qué se debe el efecto terapéutico de los fármacos?
- 4) ¿Qué ventajas tendría la utilización de enantiómeros puros en la tratamiento de enfermedades?
- 5) ¿Qué son centros asimétricos o quirales?

LA FIBRA ALIMENTARIA Y SU INTERACCIÓN CON LOS MEDICAMENTOS

- 1) ¿A qué se llama fibra dietética?
- 2) ¿Cuáles son sus componentes?
- 3) ¿Qué tipo de fibras existen?
- 4) ¿Cuáles son sus efectos fisiológicos. Describels.
- 5) ¿Qué interacciones positivas o negativas se producen con los medicamentos?