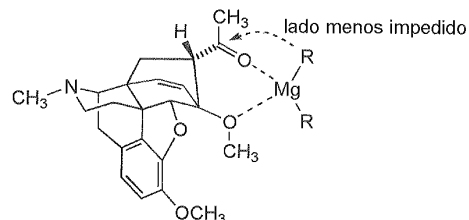


2. Estos resultados pudieron racionalizarse adecuadamente tras el descubrimiento de las endorfinas y de sus receptores específicos, como se discutirá en el Apartado 16.4.2.
3. La nalorfina no es útil como analgésico por producir efectos alucinógenos, mientras que la naloxona carece de acción analgésica propia.
4. Es interesante destacar que esta reacción es estereoselectiva, obteniéndose tan sólo uno de los posibles diastereómeros. Este resultado puede explicarse como resultado de la coordinación del átomo de magnesio con los grupos metoxilo y carbonilo del aducto de partida, como se indica en la figura adjunta.



5. Las butirofenonas neurolépticas (Capítulo 12) proceden igualmente de la farmacomodulación de las 4-fenilpiperidinas.

17

Fármacos que actúan sobre los canales iónicos

Los canales iónicos son proteínas de membrana constituyentes de poros que proporcionan a la célula una permeabilidad selectiva frente a diversos iones. En el Capítulo 4 ya se indicó el mecanismo general de transmisión por el que un ligando endógeno es capaz de activar la apertura o el cierre de un canal iónico. Este tipo de canales constituyen los llamados *canales iónicos dependientes de un ligando*; son ejemplos de ello los receptores nicotínicos de la acetilcolina (Capítulo 10) o los receptores del GABA ligados a un canal de cloruro (Capítulo 15).

En este capítulo, consideraremos algunas familias de fármacos cuyo modo de acción consiste en la modulación de ciertos canales iónicos que, a diferencia de los considerados hasta ahora, no están regulados por ligandos específicos sino por diferencias de potencial; es decir, la llegada de un impulso nervioso (cambio en el potencial de membrana) es capaz de regular la apertura o el cierre de un canal iónico. Estos canales reciben el nombre genérico de *canales dependientes de potencial* y, en general, dan lugar a cambios en el potencial de membrana más rápidos que los originados mediante la activación de los canales iónicos dependientes de un ligando.

17.1. CANALES DE SODIO DEPENDIENTES DE POTENCIAL

Los canales de sodio dependientes de potencial están constituidos por glicoproteínas de membrana que regulan la permeabilidad de la célula frente a los iones sodio. Parece comprobado que, en el estado de reposo, los canales de sodio permanecen cerrados e impermeables al paso de iones, mientras que la llegada de un impulso nervioso provoca su apertura y el flujo de iones sodio al in-

terior de la célula. Este proceso, en conjunción con el flujo de iones potasio y cloruro a través de canales específicos, constituye la base bioquímica del potencial de acción y de la transmisión del impulso nervioso a través del axón de la fibra nerviosa.

La estructura y el funcionamiento del canal de sodio fueron dilucidados hacia mediados de los años ochenta por Noda y Catterall. Como se indica en la Figura 17.1, podemos distinguir un «filtro» en la parte externa y dos «puertas» o zonas de control, una en la zona media del canal («puerta M») y otra en la zona interna («puerta H» o de inactivación).

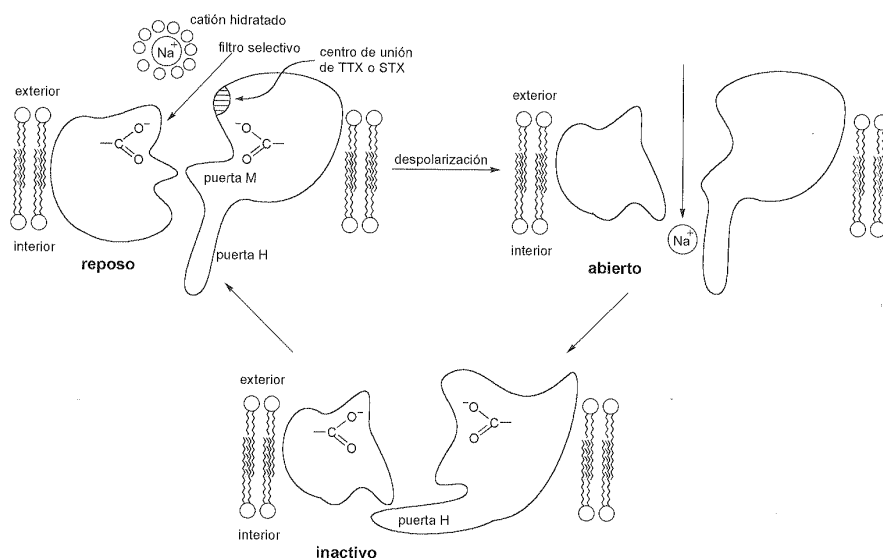


Figura 17.1. Esquema del funcionamiento del canal de sodio.

El filtro consiste en un poro, de diámetro ligeramente superior al del catión desolvatado, constituido por una zona interna rica en restos de aminoácidos fuertemente ionizados con carga negativa. Su función es disminuir la energía libre requerida para el proceso de desolvatación del catión, condición indispensable para el paso del ion a través del canal. El alineamiento de cargas negativas a lo largo del filtro permite la fácil desolvatación del catión que queda así estabilizado en su paso a través de esta zona altamente selectiva.

En el estado de reposo, la puerta M está cerrada y la H abierta. Tras la llegada de un impulso nervioso (despolarización) ambas puertas se abren y tiene lugar el paso de iones Na^+ a través del canal. El proceso de repolarización se inicia con el cierre de la puerta H, lo que conduce al estado inactivado del canal, para volver de nuevo a la situación de reposo.

Aunque en condiciones fisiológicas la apertura y el cierre del canal están regulados por cambios del potencial de membrana, se conocen algunos compuestos capaces de dar lugar al bloqueo del canal. Tal es el caso de las neurotoxinas *tetrodotoxina* (TTX) y *saxitoxina* (STX) (Figura 17.2).

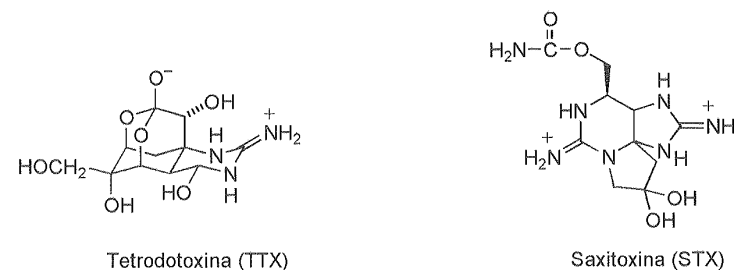


Figura 17.2. Bloqueadores de los canales de sodio.

La tetrodotoxina se encuentra en ciertas especies de peces originarias de Asia y suele dar lugar a intoxicaciones alimentarias; la saxitoxina es producida por ciertas algas constituyentes del fitoplancton marino. En determinadas condiciones ambientales pueden multiplicarse de forma anormalmente elevada, siendo las responsables de las «mareas rojas». El consumo de estas algas por los moluscos, la acumulación en estos y su posterior consumo por el hombre puede acarrear graves intoxicaciones, en ocasiones de consecuencias fatales. Tanto la TTX como la STX dan lugar al bloqueo del canal por interacción de los restos fuertemente catiónicos de guanidinio con una zona complementaria en la parte externa del canal (Figura 17.1).

17.1.1. Anestésicos locales

Los anestésicos locales son compuestos que disminuyen la excitabilidad de las células como resultado del bloqueo de los canales de sodio dependientes de potencial.

Desde un punto de vista estructural, estos fármacos tienen su origen en el alcaloide *cocaína*, derivado del tropano relativamente sensible a la hidrólisis y uno de los principios activos de las hojas de coca (*Erythroxylon coca*), droga utilizada durante siglos por los indios sudamericanos. No obstante, los principales problemas asociados al uso de esta droga son los relacionados con sus efectos estimulantes centrales, como resultado de la acción inhibitoria de la recaptación de noradrenalina ejercida por la cocaína. Con objeto de paliar estos efectos adversos, se sintetizaron diversos análogos de la cocaína resultantes de procesos de farmacomodulación disyuntiva con la finalidad de determinar el farmacóforo para la actividad anestésica local.

Aunque el análisis de los productos de hidrólisis de la cocaína (Figura 17.3) orientó inicialmente los estudios hacia la síntesis de análogos de la ecgonina y del ácido benzoico, el fragmento esencial o farmacóforo de la acción anestésica local se encuentra en los aminoésteres benzoicos.

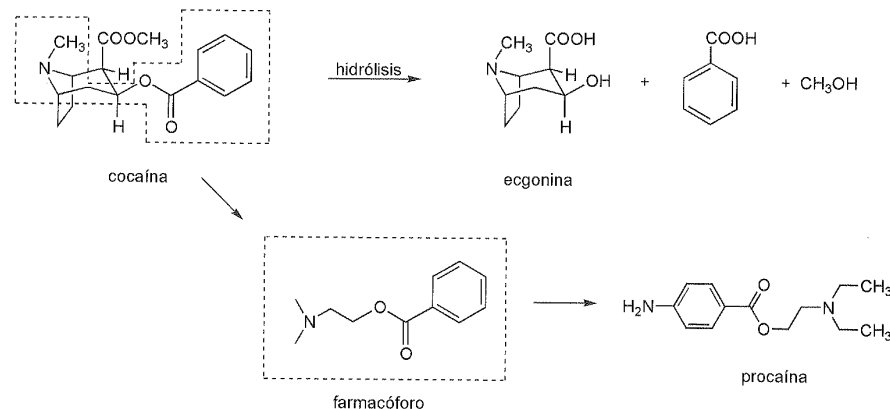


Figura 17.3. Relación estructural entre la procaina y la cocaína.

La *procaina* fue el primer anestésico local de síntesis desprovisto de los efectos secundarios de la cocaína y ha representado el cabeza de serie en el diseño de anestésicos locales más eficaces. Una de las principales limitaciones de la procaina es su relativamente corta duración de acción, que se ve paliada en parte en la *tetracaína*, un análogo más lipófilo. Sin embargo, la observación casual de la acción anestésica local de otro alcaloide, la *isogramina*, condujo al diseño de la *lidocaína*, cabeza de serie de los anestésicos locales derivados de amida. Como es de esperar, la lidocaína y sus análogos estructurales son compuestos con mayor resistencia a la hidrólisis que los correspondientes ésteres, lo que conduce a anestésicos de mayor duración de acción (Figura 17.4).

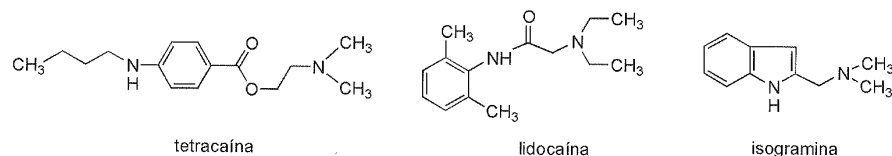


Figura 17.4. Anestésicos locales.

17.1.2. Relaciones estructura-actividad

Los requerimientos estructurales para la acción anestésica local no son demasiado estrictos. Desde el descubrimiento de la cocaína, se han sintetizado cientos de compuestos capaces de reproducir, en mayor o menor grado, dicha

acción. De las diversas familias estructurales capaces de dar lugar a acción anestésica local, los *aminoésteres* (análogos de la procaina) y las *aminoamidas* (análogos de la lidocaína) son las más representativas.

En general, la estructura de los anestésicos locales puede desglosarse en cuatro zonas bien diferenciadas: un anillo aromático, un grupo X intermedio, una cadena carbonada y una amina terciaria que constituye la zona polar de la molécula (Figura 17.5). Estos requerimientos estructurales tienen mucho en común con los de otros grupos de fármacos, fundamentalmente anticolinérgicos (Capítulo 10) y antihistamínicos H_1 (Capítulo 18), lo que explica los efectos secundarios mostrados por muchos de los anestésicos locales de este tipo.

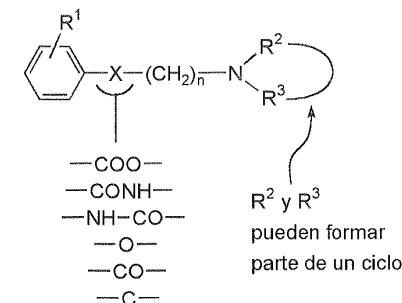


Figura 17.5. Relaciones estructura-actividad en los anestésicos locales.

Anillo aromático y grupo X intermedio

Estos fragmentos son esenciales para la acción anestésica local. En la mayoría de anestésicos locales, el anillo aromático consiste en un grupo fenilo sustituido con grupos dadores de electrones en posiciones *orto* y/o *para*. Respecto a X, aunque se han descrito diversos grupos funcionales en esta posición, los más interesantes son los ésteres y las amidas. No obstante, también se conocen anestésicos locales derivados de carbamatos, amidinas, cetonas y éteres.

En la serie de los ésteres (análogos de la procaina), es esencial la presencia de grupos dadores de electrones por efecto resonante sobre el anillo aromático. Ello permite explicar la estructura de estos compuestos como un híbrido de resonancia de las especies I y II (Figura 17.6). Análogamente, en la serie de las amidas (análogos de la lidocaína) podemos esperar también la participación de dos formas resonantes I' y II' sin necesidad de la intervención de los sustituyentes del anillo aromático.

Aunque ninguna de las formas resonantes representa por sí sola la estructura real de estos compuestos, todo parece indicar que cuanto mayor sea el carácter «zwitteriónico» de la estructura, mayor será la afinidad del compuesto sobre el receptor. Una prueba indirecta de ello es que la inserción de un grupo

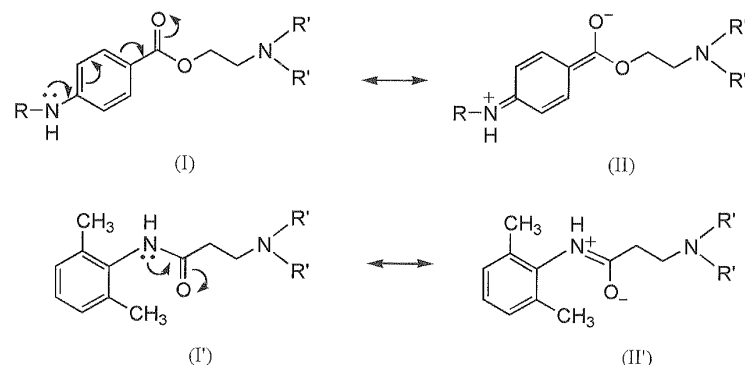


Figura 17.6. Formas resonantes en los anestésicos locales estructuralmente relacionados con la procaina y la lidocaína.

metileno entre el anillo aromático y el grupo carbonilo en la procaina, lo que impide la participación de la forma resonante II, conduce a un compuesto prácticamente desprovisto de actividad anestésica local.

La lipofilia de los sustituyentes sobre el anillo aromático también debe tenerse en cuenta. De acuerdo con el mecanismo de acción aceptado para estos compuestos (véase apartado siguiente), la actividad anestésica local está directamente relacionada con la lipofilia global de la molécula.

Otro aspecto importante de los sustituyentes sobre el anillo aromático lo encontramos en la serie de las aminoamidas (análogos de la lidocaína), donde los grupos *o,o*-dimetilo son esenciales para proteger el grupo amida frente a la hidrólisis metabólica, proporcionando así compuestos de mayor duración de acción, como en la *tocainida* (Figura 17.7). Algo similar ocurre en la *propoxicaína* (Figura 17.7) en comparación con la procaina.

La naturaleza del grupo X condiciona la estabilidad metabólica de los anestésicos locales. Así, las amidas, por su mayor resistencia a la hidrólisis respecto a los ésteres, conducen a compuestos de mayor duración de acción. En ocasiones, ello se traduce en efectos secundarios de tipo *antiarrítmico*, debido a la disminución de la excitabilidad de la fibra cardíaca. En algunos casos, ésta es la aplicación terapéutica principal del fármaco, como en la *procainamida*, la *tocainida*, la *flecainida* y la *encainida* (Figura 17.7). Asimismo, otros fármacos de esta familia, como la *lidocaína* (Figura 17.4), pueden utilizarse terapéuticamente como anestésicos locales y como antiarrítmicos.¹

Cadena intermedia y zona polar

Casi invariablemente, la cadena intermedia está constituida por una agrupación de dos o tres grupos metileno, pudiendo contener alguna ramificación. Dicha ramificación puede dar lugar a compuestos con una mayor resistencia

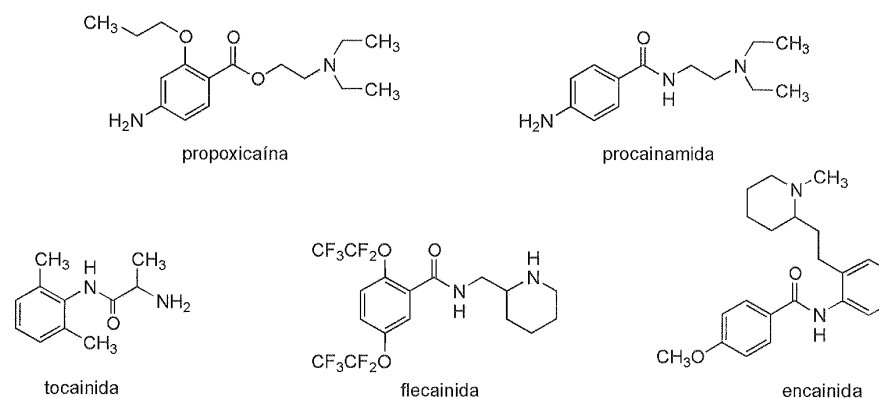


Figura 17.7. Anestésicos locales con mayor resistencia frente a la hidrólisis.

frente a la hidrólisis, como en la *hexilcaína* o en la *mepirilcaína*. En cuanto a la estereoselectividad, no se han apreciado diferencias de actividad importantes entre enantiómeros en aquellos casos en los que existe algún centro estereogénico en la molécula (Figura 17.8).



Figura 17.8. Anestésicos locales en los que la ramificación de la cadena de aminoéster aumenta su resistencia frente a la hidrólisis.

Respecto a la zona polar, la mayoría de los anestésicos locales presentan una amina terciaria sustituida con grupos lipófilos y voluminosos, pudiendo formar parte de un sistema heterocíclico tal como la piperidina, la pirrolidina o la morfolina (Figura 17.9).

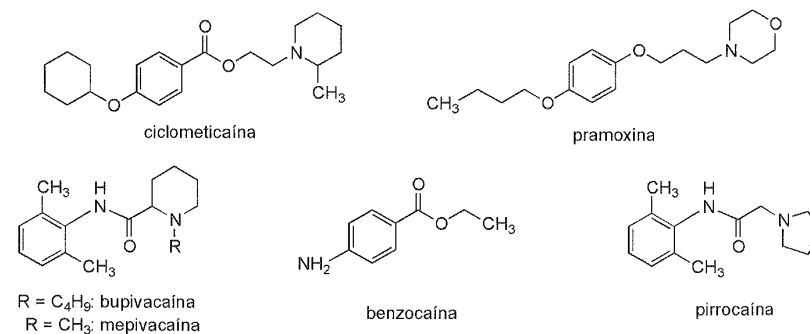


Figura 17.9. Modificaciones en la zona polar de los anestésicos locales.

La observación de que la *benzocaína*, que carece de esta zona polar, es un potente anestésico local, ha permitido sugerir que la función amina terciaria solamente es necesaria para la formulación galénica de preparados solubles en agua. De hecho, la benzocaína, debido a su baja solubilidad en agua, no puede administrarse en forma de inyectables y solamente puede vehicularse en pomadas para aplicación tópica. No obstante, el conocimiento a nivel molecular del mecanismo de acción de los anestésicos locales sobre los canales de Na^+ , parece estar de acuerdo con la necesidad de una agrupación capaz de ionizarse en una cierta extensión a pH fisiológico.

17.1.3. Propiedades fisicoquímicas y modo de acción

Como se ha indicado anteriormente, los canales de sodio están constituidos por glicoproteínas de membrana que regulan la permeabilidad de esta frente al catión sodio. El modo de acción más ampliamente aceptado para los anestésicos locales implica su unión con una zona del canal iónico próxima al filtro (Figura 17.10).

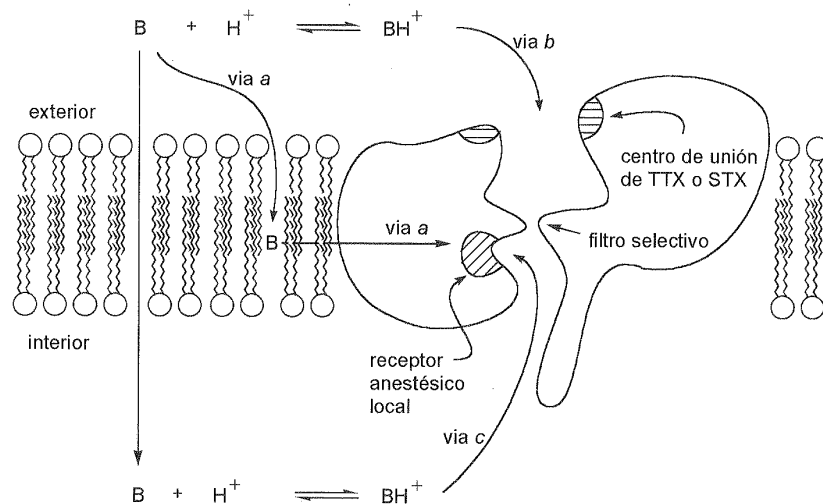


Figura 17.10. Teoría unificada del modo de acción de los anestésicos locales.

En 1984, Hille y colaboradores propusieron una teoría unificada con objeto de explicar la actividad de los anestésicos locales. En el caso de compuestos no ionizables, como la benzocaína, sería posible alcanzar directamente el receptor a través de la propia membrana lipídica si la lipofilia de la molécula es adecuada (vía a en la Figura 17.10). En los compuestos ionizables (aminas terciarias), se cree que la especie activa es la forma ionizada, que se uniría sobre la

zona receptora próxima al filtro selectivo de iones sodio. Dichos compuestos podrían llegar al receptor directamente desde el exterior de la membrana (vía b, Figura 17.10) o bien desde el interior (vía c) después de atravesar la membrana lipídica. En estos casos, el grado de ionización, que puede calcularse a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbach (Capítulo 3, Apartado 3.4), es el determinante de la vía de acceso más favorable.

De todo lo expuesto, podemos concluir que la actividad de los anestésicos locales depende de un balance adecuado entre la lipofilia de la molécula y su grado de ionización, siendo ambas propiedades fisicoquímicas determinantes de la importancia relativa de cada uno de los mecanismos de acción indicados.

17.2. CANALES DE CALCIO DEPENDIENTES DE POTENCIAL

Aunque se conoce relativamente poco acerca de la estructura de los canales de calcio dependientes de potencial, puede suponerse que, en líneas generales, es parecida a la descrita anteriormente para los canales de sodio (Figura 17.1). El ion calcio interviene en el control de una gran diversidad de procesos, entre ellos la contracción de la fibra cardíaca. A ese nivel, la función del ion calcio puede modularse mediante el diseño de fármacos bloqueadores selectivos de los canales que regulan su flujo a través de la membrana celular. El flujo de iones calcio está controlado por una bomba de membrana dependiente de ATP y ligado a la entrada masiva de iones sodio durante el potencial de acción en la fibra cardíaca. Así, tras el inicio del potencial de acción, tiene lugar una entrada lenta de iones calcio que aumentan su concentración intracelular hasta disparar la liberación de los iones calcio almacenados en el retículo endoplasmático, lo que inicia el proceso de contracción de la fibra cardíaca.

Desde un punto de vista terapéutico, el diseño de *bloqueadores* de los canales de calcio ha adquirido una enorme importancia por su utilidad potencial como fármacos *antiarrítmicos*, en la regulación del ritmo de la contracción cardíaca, *hipotensores*, por su capacidad para relajar el músculo cardíaco y la fibra lisa de los vasos sanguíneos y *antianginosos*, por su capacidad para contrarrestar la isquemia coronaria asociada a la angina de pecho.

17.2.1. Bloqueadores de los canales de iones calcio: Familias estructurales

De acuerdo con la clasificación de la OMS (1985), los bloqueadores de los canales de iones calcio pueden agruparse en cuatro familias estructurales (Figura 17.11):

- 1,4-dihidropiridinas, cuyo cabeza de serie es la *nifedipina*.
- Fenilalquilaminas, representadas por el *verapamilo*.

- c) Benzotiazepinas, cuyo fármaco más representativo es el *diltiazem*.
 d) Difencilmetilalquilaminas, representadas por la *prenilamina* y por la *flunarizina*.

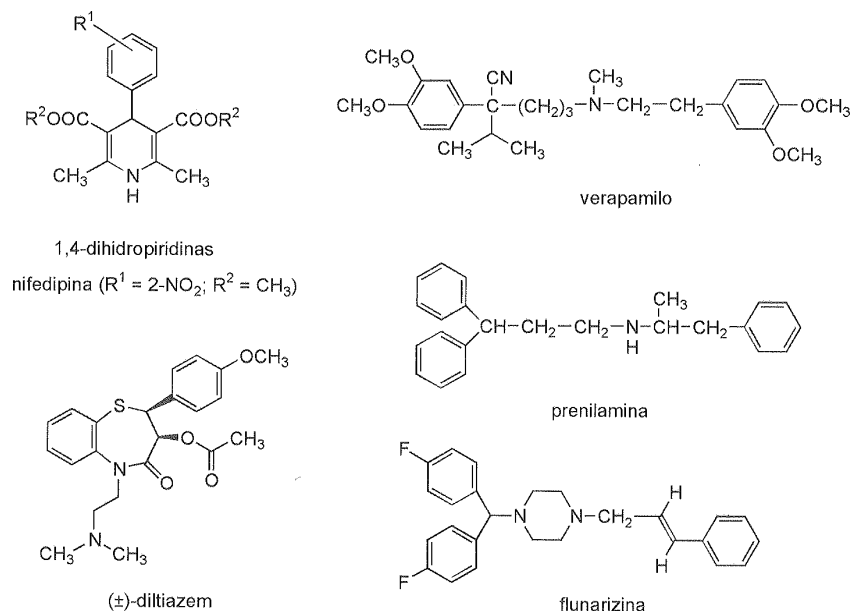


Figura 17.11. Familias estructurales de bloqueadores de los canales de iones calcio.

La clasificación estructural indicada se ha llevado a cabo atendiendo a las evidencias observadas en relación con las distintas zonas de unión con los canales mostradas por cada una de dichas familias. Por otra parte, también se observan diferencias notables a nivel farmacológico. Así, las dihidropiridinas son selectivas frente a la musculatura lisa vascular, cuyo tono también está regulado por los iones calcio, por lo que se emplean como hipotensores. Por otra parte, las benzotiazepinas y las fenilalquilaminas actúan preferentemente a nivel de la fibra del miocardio y se emplean como fármacos antianginosos.

17.2.2. 1,4-Dihidropiridinas

Las relaciones estructura-actividad en la serie de las 1,4-dihidropiridinas están resumidas en la Figura 17.12. Son destacables la presencia de grupos atrayentes de electrones sobre el anillo aromático, un grupo éster en la posición 3 del sistema de dihidropiridina y la necesidad de que el átomo de nitrógeno de la posición 1 no esté sustituido.

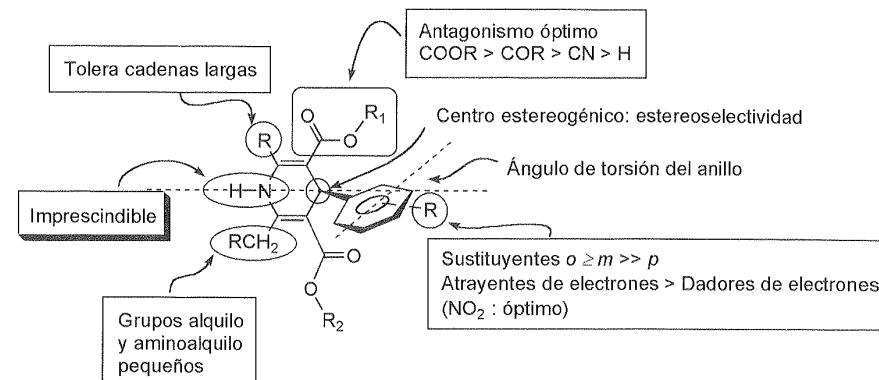


Figura 17.12. Relaciones estructura-actividad en las 1,4-dihidropiridinas.

Aunque muchas 1,4-dihidropiridinas son aquirales por contener un plano de simetría, algunas de ellas no lo son. En la mayoría de los casos se observa una notable estereoselectividad, presentando algunos compuestos cocientes eudísmicos (CE) elevados, como se observa en la *nivaldipina* (CE = 100) (Figura 17.13).

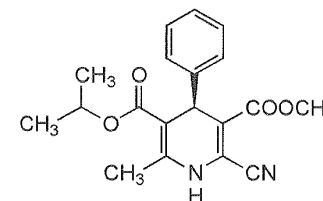


Figura 17.13. Nivaldipina.

En otros casos, sin embargo, las diferencias entre enantiómeros se traducen en distintos efectos sobre los canales de calcio, pudiendo comportarse un enantiómero como antagonista (bloqueador del canal) y el otro como agonista (activador del canal), como se observa en las parejas de 1,4-dihidropiridinas indicadas en la Figura 17.14.

Una interpretación empírica de estos resultados es la de Rovnyak, según la cual la orientación de la molécula en la diana biológica está condicionada por las interacciones dipolares y por puente de hidrógeno entre los grupos de las posiciones 3 o 5 y el grupo NH, respectivamente. Así, al orientar la molécula con el grupo NH hacia la derecha y hacia la izquierda el grupo de la posición 3 o 5 cuya interacción con el receptor sea más fuerte, la disposición α o β del grupo fenilo condiciona el carácter activador (agonista) o bloqueador (antagonista), respectivamente, de la molécula (Figura 17.15).

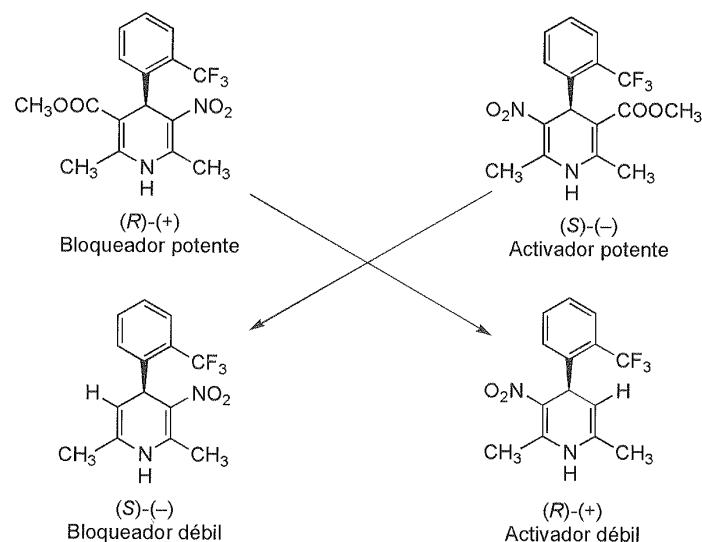


Figura 17.14. Enantioselectividad en el bloqueo o la activación de los canales de calcio en algunas dihidropiridinas.

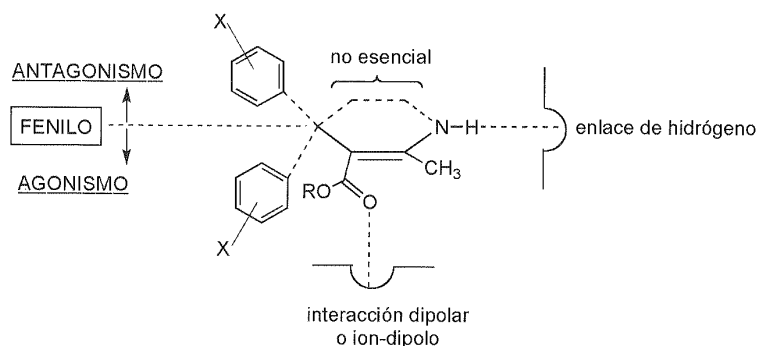


Figura 17.15. Interpretación de la enantioselectividad observada en las dihidropiridinas.

17.2.3. Otros bloqueadores de los canales de los iones calcio: biscromonas

A finales de los años sesenta, en un programa de diseño de nuevos broncodilatadores estructuralmente relacionados con la khelina (una cromona aislada de la planta *Amni visnaga*), se observó que el cromoglicato sódico, un análogo de síntesis, resultó eficaz en el tratamiento y la profilaxis del broncoespasmo histamínico (Figura 17.16).

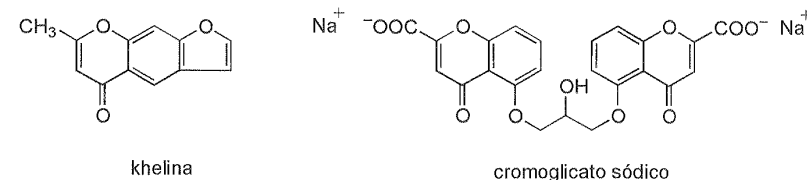


Figura 17.16. Biscromonas bloqueadoras de los canales de calcio.

El modo de acción más aceptado para el cromoglicato es el bloqueo de los canales de calcio en los mastocitos, lo que resulta en una inhibición de la liberación de histamina y otros mediadores del shock anafiláctico tras la exposición a un alérgeno.

17.3. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS CANALES DE POTASIO

Aunque se conoce desde hace tiempo el papel de los canales de potasio en la transmisión del potencial de membrana y en los procesos de excitabilidad celular, el diseño de fármacos selectivos a ese nivel es un campo relativamente poco explorado, en parte como consecuencia de la escasez de ligandos que puedan permitir un estudio de la electrofisiología de los canales.

17.3.1. Bloqueadores de los canales de potasio

La observación de que ciertos pacientes tratados con sulfonamidas antibacterianas (Capítulo 26) podían experimentar complicaciones en su cuadro clínico como consecuencia de una hipoglicemia sostenida causada por una estimulación pancreática de la liberación de insulina, condujo al estudio de las sulfonamidas como potenciales agentes antidiabéticos orales. Así, la *carbutamida* (Tabla 17.1) fue el primer análogo de las sulfonamidas utilizado con esa finalidad y pasó a ser el cabeza de serie de la familia de las *sulfonilureas*, un grupo de fármacos que se emplea en el tratamiento de la diabetes del adulto.

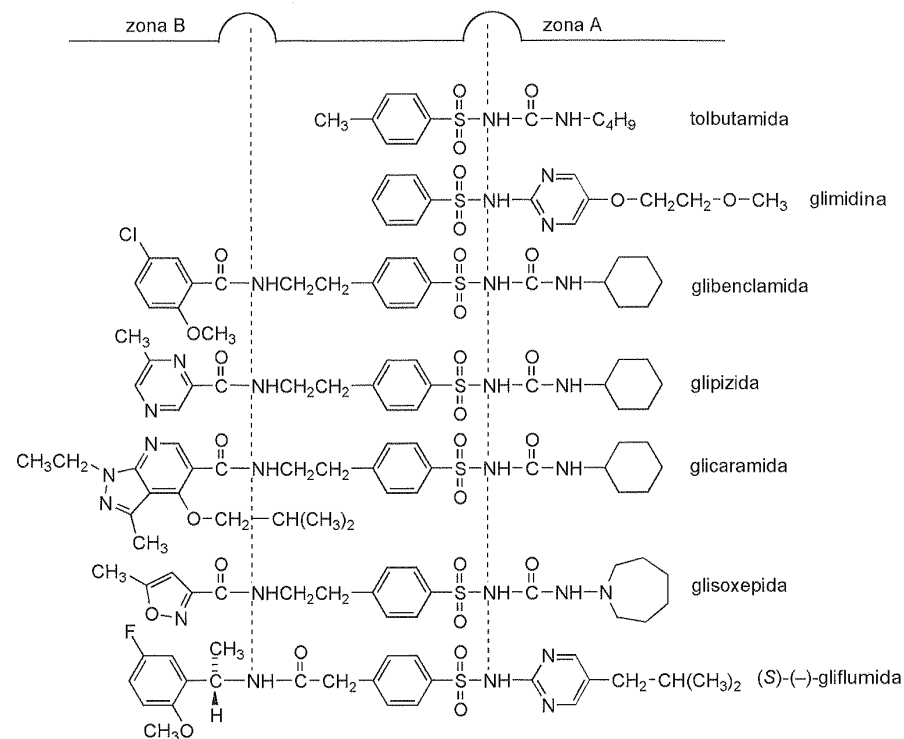
Las relaciones estructura-actividad en este grupo de fármacos son relativamente simples. Así, a partir de la estructura general indicada en la Tabla 17.1, se deduce que la sustitución en las posiciones 1 y 4 del anillo bencénico es la más adecuada para la actividad hipoglicemiante. El sustituyente R^2 es importante por su influencia sobre la lipofilia de la molécula, encontrándose una actividad óptima para sustituyentes de entre 6 y 12 átomos de carbono. Respecto a su naturaleza, puede tratarse de grupos alquilo, cicloalquilo o un sistema heterocíclico.

Tabla 17.1. Sulfonilureas hipoglicemiantes.

$\text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^2$		
	R ¹	R ²
Primera generación	carbutamida	$-\text{NH}_2$
	tolbutamida	$-\text{CH}_3$
	clorpropamida	$-\text{Cl}$
	tolazamida	$-\text{CH}_3$
	acetohexamida	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-$
Segunda generación	gliburida	$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	glipizida	$\text{CH}_3-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

Según la naturaleza de R¹, las sulfonilureas se clasifican como de «primera» o de «segunda generación». Así, en las sulfonilureas de primera generación, el sustituyente R¹ suele ser amino, alquilo o halógeno (Tabla 17.1). Es interesante señalar que en función de R¹ pueden derivarse importantes modificaciones en el comportamiento farmacocinético de estos compuestos. Así, por ejemplo, la *tolbutamida* es una sulfonilurea de vida media relativamente corta (alrededor de 5,5 h) que se metaboliza extensamente por oxidación benfílica del grupo metilo. Por el contrario, el análogo en el que R¹=Cl (*clorpropamida*) es incapaz de experimentar dicho proceso metabólico por lo que su vida media plasmática aumenta hasta 35 h.

Las llamadas sulfonilureas de «segunda generación» incorporan un sustituyente R¹ de tipo arilcarboxamidoetil. Son varios órdenes de magnitud más potentes que las de primera generación y se cree que el aumento de potencia es consecuencia de la ocupación de una zona accesoria del receptor en la que resulta crítico el mantenimiento de la distancia entre los átomos de nitrógeno de las funciones amida y sulfonamida (Figura 17.17).

**Figura 17.17.** Zonas de asociación con el receptor en las sulfonilureas hipoglicemiantes de segunda generación.

El modo de acción de las sulfonilureas hipoglicemiantes como bloqueadores de los canales de potasio está sólidamente fundamentado. En condiciones fisiológicas, la liberación de insulina por las células β del páncreas se inicia por la despolarización de la membrana como consecuencia del cierre de los canales de iones potasio en respuesta al incremento de la relación ATP/ADP resultante del metabolismo de la glucosa. Esta despolarización lleva asociada la apertura de canales de iones calcio dependientes de potencial, de manera que el flujo de calcio intracelular da lugar a procesos de fosforilación que, en última instancia, conducen a la liberación de insulina. Se acepta que las sulfonilureas actúan en las proximidades de los canales de potasio dando lugar también a su cierre y, en consecuencia, iniciando el proceso de despolarización de la membrana (Figura 17.18).

17.3.2. Activadores de los canales de potasio

El descubrimiento de activadores selectivos de los canales de K⁺ ha conducido a compuestos con utilidad como vasodilatadores por su capacidad para

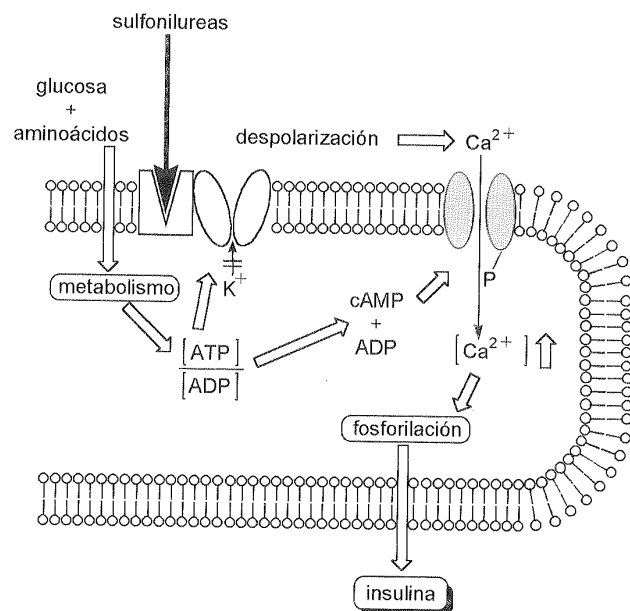


Figura 17.18. Modo de acción postulado para las sulfonilureas hipoglucemiantes.

dar lugar a una hiperpolarización de la fibra lisa de los vasos. Se han descrito algunos compuestos de este tipo (Figura 17.19), de entre los que el *minoxidilo* es uno de los más utilizados, si bien, curiosamente, gran parte de su empleo terapéutico se debe a sus efectos secundarios como antialopécico.



Figura 17.19. Activadores de los canales de iones potasio.

17.4. BOMBAS IÓNICAS DEPENDIENTES DE ATP

Las ATPasas son enzimas de membrana que utilizan la energía liberada en la hidrólisis del ATP para llevar a cabo un proceso en el que el transporte de un ion en contra de un gradiente está acoplado con el transporte de un segundo ion a favor de un gradiente electroquímico.

17.4.1. El sistema ATPasa H⁺/K⁺

La enzima ATPasa H⁺/K⁺ se localiza en las membranas de las células parietales de la mucosa gástrica responsables de la secreción de ácido en el estómago. Aunque existen diversos mecanismos por los que puede modularse la secreción ácida (por ejemplo con antihistamínicos H₂, Capítulo 18), los inhibidores de la bomba H⁺/K⁺ dan lugar a una disminución de la acidez gástrica inducida por cualquier tipo de estimulación (histaminérgica, colinérgica o gastrinérgica) por lo que se emplean en el tratamiento de las úlceras pépticas.

El *omeprazol* es un compuesto de síntesis diseñado como inhibidor irreversible de la ATPasa H⁺/K⁺. Su mecanismo de acción requiere la activación previa en las células parietales gástricas, por lo que debe considerarse como un profármaco. La estructura del omeprazol y su mecanismo de bioactivación se indican en la Figura 17.20.

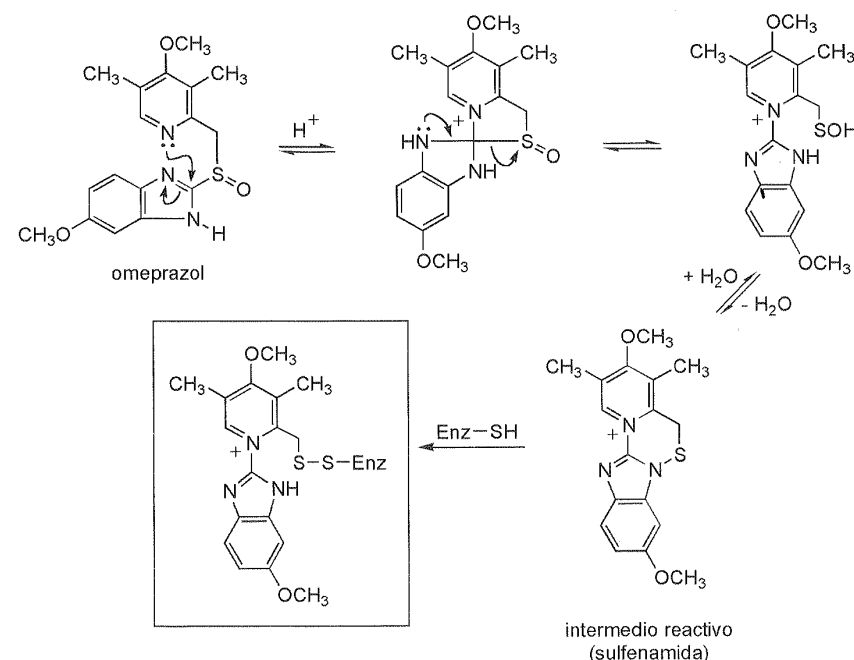


Figura 17.20. Mecanismo de activación metabólica del omeprazol.

Obsérvese el carácter inhibitorio irreversible del omeprazol como consecuencia de la formación de un enlace covalente de tipo disulfuro con el centro activo de la enzima.

Por analogía con el omeprazol, se han diseñado copias terapéuticas, tales como el *lansoprazol* y el *pantoprazol* (Figura 17.21).

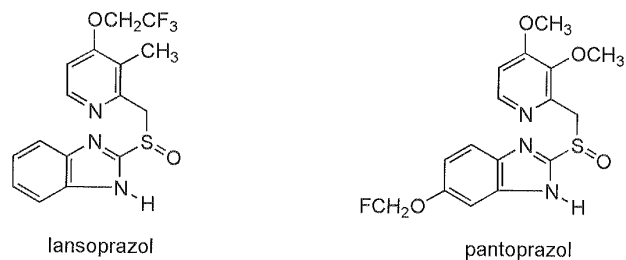


Figura 17.21. Análogos estructurales del omeprazol.

Desde un punto de vista farmacológico, la inhibición prolongada de la ATPasa H^+/K^+ parece estar asociada a la aparición de procesos carcinogénicos. Por ello, durante los últimos años se están dedicando esfuerzos al diseño de inhibidores reversibles de este sistema. Fruto de estas investigaciones son los compuestos indicados en la Figura 17.22, actualmente en fases avanzadas de estudios clínicos.

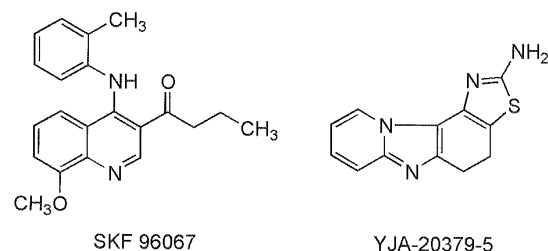


Figura 17.22. Inhibidores reversibles de la ATPasa H^+/K^+ .

17.4.2. El sistema ATPasa Na^+/K^+

Los *glicósidos cardiotónicos* (Figura 17.23) comprenden un grupo de productos naturales que se caracterizan por inhibir la bomba de iones Na^+/K^+ .

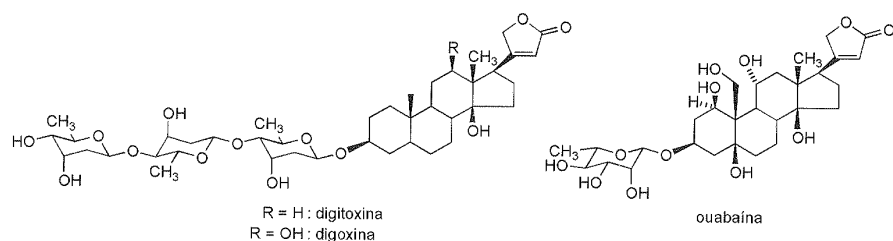


Figura 17.23. Algunos de los glicósidos cardiotónicos más significativos.

La inhibición de la bomba Na^+/K^+ da lugar a un aumento de la concentración intracelular de Na^+ , lo que activa un mecanismo alternativo de evacuación de Na^+ a través de su intercambio con Ca^{2+} mediante una proteína de membrana específica. El resultado neto es el aumento de los niveles intracelulares de Ca^{2+} , lo que desata una serie de procesos bioquímicos intracelulares cuyo resultado final es el efecto inotrópico observado (aumento de la fuerza de contracción del miocardio). Si bien este es un efecto farmacológicamente relevante, la elevada toxicidad de estos compuestos les confiere un valor terapéutico limitado.

Notas

1. La *quinidina* es uno de los alcaloides de la corteza de la quina (*Cinchona officinalis*) que se emplea como antiarrítmico por su capacidad para bloquear los canales de sodio. Estructuralmente está relacionado con la *quinina*, otro de los alcaloides de la corteza de la quina, que se emplea como antimalárico (Capítulo 28 y Figura 28.6).