Año 2008, Volumen 24 nº 5

Versión Electrónica en:
www.easp.es
(todas las publicaciones desde 1994)

Redacción: CADIME
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio, n.º 4
Aptdo. 2070. 18080 Granada. España.
Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es
e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

Boletín Terapéutico ANDALUZ

Depósito Legal: GR-356-1984. ISSN 0212-9450. Año XXIV, n.º 170 Septiembre-Octubre 2008, Franqueo Concertado 18/30

-EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Medicamentos esteroisómeros: el cuento del cambio quiral

En las últimas décadas se han comercializado diversos isómeros de medicamentos disponibles en forma racémica; si bien, en general, no parece que su comercialización aporte ventajas tangibles.

1 Utilización de medicamentos

Medicamentos esteroisómeros: el cuento del cambio quiral

RESUMEN

Existe gran controversia sobre la verdadera utilidad de los medicamentos isómeros y una enorme confusión sobre su denominación química (esteroisómeros, dextrorrotarios, enantiómeros, diastómeros, etc.). Aunque las autoridades reguladoras apoyan el desarrollo de medicamentos esteroisómeros, al tener ciertas ventajas potenciales, pocos de los que se han investigado hasta la fecha han supuesto una ventaja real en términos de eficacia y seguridad. De manera que en numerosos casos la comercialización responde a una estrategia comercial que tiene como objetivo ampliar el período de protección de la patente frente a la competencia que supone la comercialización de genéricos del fármaco en su forma racémica.

INTRODUCCIÓN

Numerosos medicamentos empleados en clínica son administrados en forma de racémicos, que es una mezcla al 50:50 de los dos enantiómeros. En las dos últimas décadas se han comercializado numerosos medicamentos enantiómeros, como sustitutivo del racémico previamente disponible, tendencia que ha venido a denominarse "cambio quiral". La palabra quiral deriva del griego y significa mano, de modo que una pareja de enantiómeros no pueden superponerse, ya que un objeto quiral no posee planos o centros de simetría. Existe un centro quiral cuando hay un átomo central y otros cuatro átomos, o grupos de átomos, distintos que se unen adoptando una gemotría molecular tetraédrica (1-3).

Así, se registra en el mundo un progresivo aumento en las ventas de medicamentos conteniendo isómeros quirales en forma de enantiómeros simples. En el año 2000 supuso un aumento superior al 13%, alcanzando un crecimiento de un 16'7% en 2001, crecimiento que parece correr paralelo a la disminución en el desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos racémicos (3). Adicionalmente, las regulaciones legales que se han desarrollado han motivado que la industria farmacéutica comercialice nuevas entidades químicas como enantiómeros simples (1,2) (ver tabla 1).

A pesar de sus potenciales ventajas, no todos los enantiómeros investigados se han comercializado, debido principalmente a problemas de toxicidad. En otras ocasiones, numerosos enantiómeros adolecen de ensayos clínicos comparativos frente al racémico previamente disponible; lo que puede suscitar dudas sobre si el desarrollo de enantiómeros de moléculas racémicas responde a intereses comerciales como un modo de extender el periodo de protección de la patente y frente a la aparición de genéricos racémicos, de menor coste (1,4,5).

DEFINICIONES

Un isómero es un compuesto químico o entidad molecular con igual fórmula química pero diferentes fórmulas constitucionales (isómeros constitucionales) o estereoquímicas (esteroisómeros) (ver cuadro 1). Los **esteroisómeros**, o isómeros ópticos, presentan igual fórmula química pero pueden presentar distinta configuración espacial, distinguiéndose dos tipos: diasteroisómeros y enantiómeros. Por su parte, los **enantiómeros** son un tipo de esteroisómeros que se caracterizan por presentar imágenes

*El Boletín Terapéutico Andaluz (**BTA**) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).*

TERMINOLOGÍA BÁSICA DE ESTEREOQUÍMICA

Isómero: Una de las diversas entidades moleculares que tienen la misma fórmula molecular, pero con diferente fórmula constitucional o estereoquímica, y por tanto, que pueden poseer diferentes propiedades físicas y/o químicas.

Isómeros constitucionales: Isómeros que difieren en su conformación y se describen mediante diferentes fórmulas lineales.

Esteroisómeros: Isómeros que tienen idéntica constitución, pero difieren en la disposición de sus átomos en el espacio.

Enantiómero: Cada uno de los componentes del par de entidades moleculares que forman el racémico al 50%. Son imágenes especulares uno respecto del otro, no superponibles.

Diasteroisómeros: No son imágenes especulares. Presentan propiedades físicas diferentes y algunas diferencias en su comportamiento químico.

Cuadro 1. Tomado de 3.

especulares no superponibles (a diferencia de los diasteroisómeros), de los que pueden distinguirse: (1-3,5):

- Según la dirección de rotación por la cual desvían la luz polarizada: dextrógiros (+) o d; y levógiros (-) o l. Esta característica puede verse afectada por numerosos factores como, por ejemplo, el solvente utilizado: así, el esteroisómero farmacológicamente activo del cloramfenicol es dextrógiro en alcohol y levógiro en etil acetato. Este tipo de nomenclatura no debe confundirse con las letras D y L, que es otro método para diferenciar enantiómeros basándose en su configuración absoluta, que suele restringirse para designar carbohidratos y aminoácidos.
- Según la orientación espacial de los radicales químicos con respecto a uno o más centros quirales: isómeros (S)- y (R)- , abreviaturas que derivan de la raíz latina sinister (izquierdo) y rectus (derecho). Los nuevos enantiómeros desarrollados se suelen diferenciar según este método (ver figura 1).

Por tanto, ya que la orientacion espacial es un método diferente a la dirección de rotación de la luz polarizada, para diferenciar los isómeros ópticos, resulta posible que un isómero sea S(+), S(-), R(+) o R(-) (1). Además, pueden existir moléculas con varios centros quirales dando lugar a enantiómeros (R,R), (S,S), (R,S), (S,R) que pueden presentar marcadas diferencias farmacológicas (2).

La ocupación de los receptores farmacológicos por los enantiómeros se produce de manera similar a cuando se mete la mano en un guante. Los receptores son habitualmente quirales, de modo que un medicamento izquierdo sólo ocupará un receptor izquierdo. La quiralidad introduce una marcada selectividad –y a menudo especificidad– en cuanto a la acción medicamentosa (1,5).

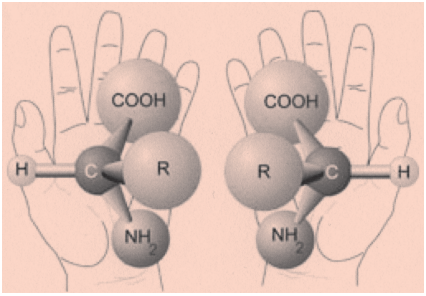

Figura 1. Enantiómeros (www.wikipedia.org)

DIFERENCIAS EN LA ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA ENTRE ENANTIÓMEROS.

Al enantiómero provisto de actividad terapeútica se le denomina eutómero, y en cuanto a la actividad farmacológica del segundo enantiómero (distómero), existen diferentes posibilidades (1-3, 6-9):

- *Actividad farmacológica inapreciable*. Cuando sólo uno de los enantiómeros presenta actividad farmacológica. Sería el caso del (S)-citalopram (escitalopram) que es al menos 40 veces más potente que el (R)-citalopram, y dos veces más potente que el citalopram racémico.
- *Débil actividad farmacológica*. Sería el caso del (S)-ibuprofeno (dexibuprofeno) que presenta actividad analgésica y antiinflamatoria, mientras que ésta en el (R)-ibuprofeno es muy débil, transformándose en el organismo en el (S)-isómero activo.
- *Actividad antagónica*. Mientras que, el (S,R)-labetalol actúa sobre los receptores a-adrenérgicos, el (R,R)-labetalol (dilevalol) bloquea los receptores b induciendo hepatotoxicidad en mayor proporcion que el racémico; siendo los isómeros (S,S) y (R,S) inactivos.
- *Diferencias en el perfil de toxicidad*. La (S)-prilocaina es tóxica al producir metahemoglobulinemia; por el contrario, la (R)-prilocaina resulta segura como anestésico local.
- *Diferencias en el comportamiento farmacocinético*. En los procesos de distribución y eliminación de los fármacos está implicada la interacción con proteínas, lo que puede afectar a la farmacocinética de los enantiómeros. Así, el (R)-verapamilo presenta una biodisponibilidad que duplica la del (S)-verapamilo; mientras que, el volumen de distribución de la (R)-metadona es el doble que el de su enantiómero (S), debido a su menor unión a las proteínas plasmáticas. Hay casos en los que los enantiómeros se metabolizan por vías diferentes: la (S)-warfarina es metabolizada –principalmente- a través de la subunidad CYP2C9 de citocromo P450, y la (R)-warfarina mediante el CYP1A2 y el CYP3A4, lo cual puede tener relevancia clínica debido al polimorfismo genético de la población.

En otros casos, las diferencias en el aclaramiento y en el volumen de distribución condicionan diferencias en la vida media de los enantiómeros. Por ejemplo, la vida media de la (R)-fluoxetina es la cuarta parte de la de la (S)-fluoxetina.

RAZONES PARA LA UTILIZACIÓN DE ESTEREOISÓMEROS ESPECÍFICOS.

En general, y para la mayoría de los medicamentos, los enantiómeros presentes en una mezcla racémica participan en la misma proporción en los efectos beneficiosos y en los efectos adversos, por lo que en estos casos no presenta ventajas la utilización de un enantiómero simple. Asimismo, tampoco tiene interés en aquellos medicamentos en los que sólo uno de los enantiómeros presenta actividad farmacológica (4,5,7).

No obstante, la utilización de enantiómeros frente a los racémicos podría aportar ciertas ventajas teóricas que pueden resumirse, en: (1,2,7,10):

- Mejora del índice terapéutico, que se traduce en una mayor potencia y selectividad terapéutica, permitiendo administrar una dosis menor, mejorando también su perfil de seguridad.
- Mejora en el efecto terapéutico, tanto en tiempo de inicio como en su duración, debido a diferencias farmacocinéticas y a que la actividad farmacológica de la forma activa no se vería interferida por el componente inactivo de la mezcla racémica.
- Reducción de la variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica debido a las diferentes variedades de metabolismo.
- Disminución de las potenciales interacciones con otros medicamentos, debido a la estereoselectividad de las propiedades farmacocinéticas.
- En la práctica clínica, hay situaciones en las que resulta preferible la utilización del enantiómero frente a la forma racémica del fármaco, concretamente cuando (4,5):
- El enantiómero desprovisto de actividad terapéutica presenta peor perfil de seguridad. Así, la dextrotiroxina es menos eficaz que la levotiroxina y con más efectos adversos cardiacos.

ALGUNOS EJEMPLOS DE MEDICAMENTOS ESTEROISÓMEROS.

Medicamento Denominaciones alternativas	Indicación	Principal ventaja teórica (con respecto al racémico)	Estado de comercialización(*)	Comentarios
Arformoterol (R,R)-Formoterol	Asma EPOC	↓Desarrollo hiperreactividad bronquial	**Asma:** Fase III en 2003. Parece que la investigación ha sido interrumpida **EPOC:** Autorizado en EE.UU. (Brovana®)	En investigación asociado a ciclesonida para el tratamiento de la EPOC.
Dilevalol R,R-Labetalol	Hipertensión arterial	↓Hipotensión postural	Retirado del mercado en 1990	Induce hepatitis e ictericia.
Dexfenfluramina	Supresor del apetito	↑Potencia y seguridad	Retirado del mercado en 1997	Induce hipertensión pulmonar primaria.
Dexibuprofeno (S)-(+)-Ibuprofeno	Dolor e inflamación en osteoartritis, patología musculoesquelética, dental y menstrual	Comienzo de acción más rápido	Autorizado	A dosis equipotentes, muestra una eficacia y seguridad semejante al racémico, pero a mayor coste.
Dexketoprofeno (S)-Ketoprofen	Dolor e inflamación	Comienzo de acción más rápido	Autorizado	No se dispone de evidencias suficientes que demuestren sus ventajas teóricas. A dosis equivalentes, el inicio del alivio de dolor es similar.
(S)-Doxazosina	Hiperplasia prostática benigna	↓Hipotensión ortostática	Investigación interrumpida en 2001 tras ensayos en fase II	
Escitalopram (S)-Citalopram	Depresión Ansiedad Angustia ± agorafobia	↑Potencia Comienzo de acción más rápido	Autorizado	A dosis equivalentes, los ECA a corto plazo muestran eficacia antidepresiva similar y seguridad comparable. No se ha confirmado suficientemente su mayor rapidez de acción.
Esomeprazol (S)-Omeprazol; Perprazol	Esofagitis por reflujo Infección por *H. pylori* Úlcera péptica	Compuesto más activo, con mayor biodisponibilidad y metabolismo menos variable	Autorizado	A dosis equivalentes presenta una eficacia y seguridad similar al racémico, aunque a mayor coste. El esomeprazol presenta menor variabilidad interindividual en su eficacia, aunque existen pocos estudios que muestren este hecho.
Esoxibutinina (S)-Oxibutinina	Incontinencia urinaria	↓Efectos adversos anticolinérgicos	Investigación interrumpida en 2004, tras ensayos en fase III	
Eszopiclona (S)-Zopiclona	Insomnio	↑Mantenimiento del sueño	Autorizado en EE.UU. (Lunesta®) y en pre-registro UE (Lunivia®)	Eficacia similar al zolpidem
(R)-Fluoxetina	Depresión	Duración más corta, menor acumulación y ↓toxicidad	Investigación interrumpida tras ensayos en fase I	↑del intervalo QT
(S)-Fluoxetina	Migraña	Comienzo de acción más rápido, ↑respuesta y ↓toxicidad	Investigación interrumpida tras ensayos en fase II	No hubo diferencias frente al racémico
(S)(+)-Ketamina	Anestesia intravenosa/ Analgesia intratecal	↑Potencia y tolerancia y acorta el periodo de recuperación	Autorizado en Alemania (Ketanest S®) y Austria (Ketanest®)	
Levobupivacaína (S)–(–)–Bupivacaína	Anestesia regional	↓Riesgo de cardiotoxicidad	Autorizado	Ventaja potencial no ratificada en los ECA realizados.
Levocetirizina (R)–Levocetirizina (–)Cetirizina	Alergia Rinitis alérgica estacional y perenne Urticaria crónica idiopática	↑Potencia y seguridad	Autorizado	Eficacia y seguridad semejantes
Levofloxacino (S)-Ofloxacino	Sinusitis Bronquitis crónica Neumonía Infecciones cutáneas Infecciones urinarias		Autorizado	A dosis equivalentes, la eficacia es similar. La incidencia global de RAM es similar si bien, los casos de torsades de pointes únicamente aparecen con levofloxacino.
Levosalbutamol Levoalbuterol; (R)–Salbutamol; (R)–Albuterol	Asma EPOC	↓Desarrollo hiperreactividad bronquial	Autorizado en EE.UU. (Xopenex®), India (Levolin®) y Argentina (Albulair®)	En Canadá y GB se interrumpió la comercialización en fase de prerregistro.
Levosulpirida *l*-sulpirida	Dispepsia funcional tipo dismotilidad		Autorizado	Escasos ECA comparativos y con deficiencias metodológicas

ECA: ensayo clínico aleatorizado / RAM: reacción adversa
(*): Sólo se citarán marcas registradas cuando no se encuentre comercializado en España.

Tabla 1. Tomada y modificada de 1,3-7,9,10.

- Los dos enantiómeros tienen los mismos efectos adversos y efectos beneficiosos diferentes (quinina y quinidina).
- Uno de los enantiómeros se asocia a un efecto adverso en particular (p. ej., granulocitopenia por el isómero dextrógiro de la levodopa).
- Es la única forma de disminuir el tamaño de la forma farmacéutica, siendo sólo uno de los enantiómeros farmacológicamente activo.

Como algunos medicamentos fueron patentados con anterioridad sólo como racémicos, algunos laboratorios han aprovechado la oportunidad comercial para desarrollar y comercializar enantiómeros simples de moléculas quirales. Otra estrategia comercial se orienta a desarrollar enantiómeros cuando finaliza el período de protección de la patente (y de los derechos de exclusividad) de algunos medicamentos racémicos de elevado consumo. De manera que, la comercialización del enantiómero tiene como objetivo extender la patente y protegerse de la competencia por parte de los genéricos del racémico (5,7).

De forma adicional, el procedimiento de aprobación para comercializar enantiómeros –usualmente– requiere pocos estudios adicionales cuando el racémico estaba disponible con anterioridad. Así, algunas agencias reguladoras (como la FDA de EE.UU.) no los consideran como una nueva entidad química, lo que conlleva un procedimiento de evaluación que aporta información poco consistente sobre las ventajas de la utilización del enantiómero (3,7,11). Sin embargo, no hay que olvidar que las ventajas aducidas por el laboratorio han de ser confirmadas mediante ensayos clínicos, aspecto que resulta en ocasiones difícil de llevar a cabo, al no distinguirse si los ensayos se realizan con el enantiómero o con el racémico (5,7).

NORMATIVA LEGAL

El rápido desarrollo de medicamentos esteroisómeros durante los años 80, y la existencia de consenso científico sobre la importancia de la estereoquímica en el desarrollo de los medicamentos, ha motivado diferentes acciones de las principales agencias reguladoras en el sentido de promover el desarrollo de los medicamentos enantiómeros, bien de fármacos racémicos existentes o mediante la investigación de enantiómeros simples que han sido considerados como nuevas entidades químicas para la práctica clínica; sería el caso la pregabalina, (S)-isómero del 3-isobutil-GABA (3,8).

En Europa, además de lo legislado sobre la aprobación para la comercialización de medicamentos para uso humano, la EMEA elaboró en 1993 una guía para el desarrollo de medicamentos quirales (*Investigation of Chiral Active Substances*), la que –entre otros aspectos– recoge: (12,13):

- Que es decisión de los fabricantes la comercialización de un medicamento en su forma de racémico o como enantiómero simple, si bien deben justificar esta decisión de acuerdo con criterios de mejora de la relación beneficio/riesgo.
- La necesidad de establecer medidas para mantener la configuración quiral durante el proceso de síntesis, debiendo estar caracterizado en su totalidad (identidad, sustancias relacionadas, impurezas, etc.).
- Que, en los estudios preclínicos y clínicos, se debe investigar la farmacología y toxicología del isómero, estableciendo su potencia, especificidad y efecto máximo; así como un conocimiento básico del efecto de la estereoselectividad sobre la farmacocinética y farmacodinamia, prestando especial atención a las interacciones.

Posteriormente, la *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) patrocinada por las autoridades reguladoras y representantes de la industria de EE.UU., Europa y Japón, ha promovido una armonización de las actividades de evolución de los medicamentos quirales que evita la duplicidad de las tareas para registrar nuevos medicamentos, aspecto de gran importancia para la industria farmacéutica dada su tendencia a la globalización. (13).

En este sentido, las autoridades reguladoras deben constituir fuentes de información independiente que aporten una buena evidencia sustentada en ensayos clínicos apropiados y otros estudios farmacoeconómicos que demuestren ventajas reales para el paciente. La comercialización de enantiómeros que no aportan ventajas terapéuticas reales conlleva un riesgo potencial de errores de posología, ya que en muchos casos la dosis del enantiómero es diferente a la del racémico de amplio uso, sin olvidar los errores que puede inducir el no utilizar las DCI de estos medicamentos en la prescripción (5,7). Por tanto, el desarrollo de medicamentos enantiómeros, supone un proceso más largo y complejo y no sólo la comercialización competitiva (7).

CONCLUSIONES

- El desarrollo de los enantiómeros tiene como objetivos mejorar la eficacia y seguridad frente a los racémicos previos, otorgando mayor selectividad y una farmacocinética más predecible que favorece el seguimiento del efecto clínico.
- Aunque se han desarrollado algunos enantiómeros con una relación beneficio/riesgo mejorada, en numerosas ocasiones no suponen ventajas clínicas reales frente a los racémicos.
- Habitualmente los enantiómeros suelen tener mayor coste que los racémicos, que en ocasiones induce a pensar en una estrategia comercial más que en un beneficio sustentado por la evidencia clínica. De manera que, la comercialización del enantiómero tiene como objetivo extender la patente y protegerse de la competencia por parte de los genéricos del racémico.

BIBLIOGRAFIA

1- Tucker GT. Chiral switches. Lancet 2000; 355(9209): 1085-7.

2- Patocka J et al. Biomedical aspects of chiral molecules. J Appl Biomed 2004; 2: 95-100.

3- Agranat I et al. Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. Nat Rev Drug Discov 2002; 1(10): 753-68.

4- Viejas moléculas bajo nueva apariencia, ¿qué hay de nuevo? Infac 2003; 11(8): 37-40.

5- Commercialisation des isomères: un miroir aux alouettes. Rev Prescr 2008; 28(295): 386-7.

6- Adis R&D Insight. ADIS International® 2008. Disponible en URL: http://bi.adisinsight.com/frames.aspx

7- Inside the isomers: the tale of chiral switches. Aust Prescr 2004; 27(2): 47-9.

8- Sahajwalla C. Regulatory considerations in drug development of stereoisomers. Ed. Marcer Dekker, 2004 Disponible en URL: http://www.it03.net/com/oxymatrine/down/1157100410.pdf

9- Formas farmacéuticas de liberación modificada y esteroisómeros. ¿Nos aportan algo en la práctica clínica? BIT Bol Inf Farmacoter Navarra 2005; 13(1): 1-6.

10- Esteroisómeros y nuevas formas farmacéuticas orales. Bol Uso Racion Medicam 2006; 14(2).

11- Single-isomer drugs: major advances or magical marketing? Int Drug Ther Newslett 2003; 38(9): 65-9.

12- EMEA. Investigation on chiral active substances. Disponible en URL: http://www. emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/3cc29aen.pdf

13- Branch SK. International Regulation of Chiral Drugs. In: Subramanian G, editor. Chiral separation techniques. 2nd ed. Ed. Wiley-VCH, 2001. Disponible en URL: http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/bookhome/86513068/

JUNTA DE ANDALUCIA

Escuela Andaluza de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SALUD

Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCIÓN

Redactor Jefe: José Mª Recalde Manrique.
Secret. Redacción: Antonio Matas Hoces.
Redacción CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

Consejo de Redacción: Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, José A. Durán Quintana, Rafael Gálvez Mateos, Fernando Gamboa Antiñolo, Pablo García López, Gonzalo García Molina, M.ª Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, M.ª Dolores Murillo Fernández, José María Navarro Marí, Pablo Panero Hidaldo, Julio Romero González, Mónica Saldaña Valderas, Javier Sepúlveda García de la Torre, Juan Tormo Molina y Concepción Verdú Camarasa.

Diseño Gráfico: Pablo Gallego. Córdoba.
Fotocomposición: Portada, S. L. Granada.
Impresión: Gráficas Alhambra. Granada.