

canales idi

portada salud y biomedicina energía y medioambiente alimentación

La cara oculta de los efectos adversos

Todo medicamento tiene su cara y su cruz. Una cura; la otra produce algún desajuste molesto. La razón de ello es que un principio activo actúa sobre una molécula provocando el efecto beneficioso al tiempo que desencadena una reacción no deseada. Investigadores de IRB Barcelona han unido ahora química y biología para entender por qué.

 XAVIER PUJOL GEBELLÍ | [madri+d](#)

Todo el mundo sabe qué quiere de un fármaco. Desde un mero analgésico hasta un potente anticancerígeno, médico y paciente confían en que va a cumplir con su función prevista: calmar, aliviar, paliar, curar... En buena parte de las ocasiones, es lo que se logra, pero el diseño de fármacos no es tan preciso como sería deseable ni los pacientes responden de la misma manera al mismo medicamento.

Y ocurre también que cuando el principio activo en el que se basa el fármaco impacta en la diana terapéutica, esa misma estructura química puede estar haciéndolo en otro punto desencadenando una reacción no deseada. Son los efectos adversos, clasificados por la propia Organización Mundial de la Salud como un problema sanitario de primera magnitud al que se asocian ni más ni menos que porcentajes largamente por encima del 35% de incidencias evitables en el tratamiento hospitalario. España se acerca al 42% de incidencias por efectos adversos, mientras que Reino Unido alcanza el 48%. En Estados Unidos, distintos estudios sitúan el porcentaje por debajo del 30%.

Pero si los resultados son los que son y la eventualidad de un efecto adverso es algo más que esperable, ¿por qué se dan con tanta frecuencia? La explicación más razonable, sugieren Patrick Aloy y Miquel Duran, del [Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona \(IRB\)](#), tal vez radique en la complejidad de todo sistema biológico, el humano incluido. Ambos acaban de publicar lo que puede considerarse el primer estudio sistemático de los efectos adversos de fármacos ya comercializados. Su trabajo, publicado en la revista especializada *Chemistry and Biology*, del grupo Cell, analiza los mecanismos moleculares de 1.600 efectos adversos descritos para un millar de fármacos comerciales.

Se publica el primer estudio que correlaciona los efectos adversos de fármacos con su estructura química y su biología



Patrick Aloy y Miquel Duran, investigadores de IRB Barcelona. FOTO: IRB

Más allá del prospecto

Entre los fármacos considerados "hay de todo", reconoce Aloy. Desde analgésicos de uso común hasta medicamentos que se prescriben para enfermedades complejas. De todos ellos se han tomado las indicaciones de efectos adversos descritas en el prospecto redactado por la empresa farmacéutica correspondiente. Y para todos los efectos se ha analizado la estructura química del fármaco con la biología que desencadena. Objetivo: relacionar estructura con efecto.

Y más que sorpresas, lo que han visto los investigadores son constataciones. "Para muchos de los efectos adversos, el mecanismo de acción es el mismo que se da con respecto a la diana terapéutica", señala Aloy. Es decir, que cuando el principio activo del fármaco actúa sobre la diana terapéutica, esa misma acción desencadena el efecto adverso. Algo así como una reacción inducida que permite "arreglar" un aspecto, pero desajusta otro.

Y una segunda es que, pese a tener muchísima más información biológica, cuando se da con un carácter químico determinado acostumbra a ser más generalizable y por tanto a tener un valor predictivo mucho más alto. De todos los fármacos analizados, indica Duran, se han identificado una veintena de características químicas que le otorgan esta capacidad.

Química y biología

El valor predictivo, e incluso prescriptor para la industria farmacéutica, se deduce rápidamente de las observaciones publicadas por los investigadores del centro barcelonés.

Spongamos una diana determinada. Puede ser un enzima o una proteína concreta responsable de una patología determinada. Desde la industria, y también desde los laboratorios de investigación, se trabaja para interferir en su acción. Y una vez logrado en el tubo de ensayo, hay que pasar a los análisis en modelos animales y finalmente en humanos.

Hasta que no se llega a este punto, es difícil anticipar si el producto concebido va a provocar efectos indeseados. Y puede ocurrir perfectamente que esa enzima o esa proteína también se exprese en un órgano distinto al que se pretende atacar. La conclusión es obvia en este caso: siempre que se administre el fármaco (o su principio activo) generará un efecto terapéutico, pero también el indeseado. ¿Solución? "Si el efecto adverso se presenta con baja frecuencia y es tolerable con respecto al efecto terapéutico, la empresa farmacéutica debe tomar la decisión", señalan los investigadores.

Por otro lado, puede ocurrir que se emplee una misma estructura química para conferir estabilidad u otras propiedades a distintos fármacos. Lo que se ha observado es que esa estructura puede estar asociada a una toxicidad en algún punto determinado. Es lo que explicaría por qué distintos fármacos acaban causando el mismo efecto secundario.

Aunque lo más lógico es que la química y la biología combinen sus efectos. "Ocurre en la mayoría de los casos", señala Duran. Esto es, actuar sobre una diana con una estructura determinada. "Por separado el valor predictivo del efecto adverso es bajo, pero en combinación aumenta muchísimo".

En manos de las farmacéuticas

El laboratorio farmacéutico es el que, teniendo la información, debe decidir cuando un efecto adverso reportado es o no tolerable para el paciente. O, también, cuando le resulta comercialmente aceptable darlo o no por bueno. La decisión se toma normalmente tras haber evaluado su toxicidad y seguridad en las fases de ensayos clínicos en humanos. Pero más allá del valor objetivo, existe el subjetivo.

En un tratamiento oncológico, por ejemplo, la pérdida de cabello de la quimioterapia es un efecto adverso, como lo son también las náuseas o los vómitos. En estos casos, suele decirse, lo uno va por lo otro. Es decir, que todo se decide en función de la importancia de la enfermedad a tratar.

Pero en otros muchos, el efecto adverso, sin ser grave ni muy frecuente, acaba siendo un valor estadístico sobre el que hay que decidir si merece la pena hacer modificaciones. El trabajo recién publicado por Patrick Aloy y Miquel Duran da pistas para esa delicada toma de decisiones.