

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**DISEÑO MOLECULAR DE UN ANÁLOGO LEAD
DEL FITOQUÍMICO CAPSAICINA COMO
REGULADOR DE LAS VÍAS NOCICEPTIVAS EN EL
DOLOR MEDIANTE UN ACERCAMIENTO
BIOCOMPUTACIONAL**

Estudiante:

MARCOS ESTEBAN RAMÍREZ CHAVES

Tutor: M.Sc. DENNIS VARGAS JIMÉNEZ

SAN JOSE, COSTA RICA, DICIEMBRE, 2019

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
Planteamiento del Problema	1
Objetivos.....	3
Objetivo general.....	3
Objetivos específicos	3
Justificación	4
CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA	5
Generalidades del dolor	5
Fisiopatología del dolor	6
Integración del sistema ascendente y descendente en el proceso nociceptivo	8
Causas de la sensación de dolor en el organismo	18 17
Dolor agudo	19
Dolor crónico	20 19
Dolor somático.....	20 19
Dolor neuropático	20 19
Dolor psicogénico.....	20
Tipos de dolor agudo	21 20
Dolor crónico benigno	21
Dolor crónico maligno.....	22 21
Función de las vías nociceptivas.....	23 22
Clasificación del dolor	23 22

Mecanismo neurofisiológico	23 22
Aspecto temporal	24 23
Neuroanatomía funcional del sistema del dolor	25 24
Neuronas de la asta dorsal de la médula espinal y tractos ascendentes	27 25
Vías nociceptivas ascendentes.....	28 26
Terceras neuronas	28 27
Áreas corticales nociceptivas.....	28 27
Vías descendentes	29 28
Dolor lumbar.....	29 28
Definición del dolor lumbar.....	32 31
Causas del dolor lumbar	33 32
Tratamientos al dolor lumbar.....	35 34
Farmacoterapia	36 35
Consecuencias de tratamientos farmacológicos	40 38
Métodos de desarrollo de fármacos a través del tiempo.....	42 41
Esquema de pasos de Screening Virtual	43 42
Algunas de las ventajas del Screening Virtual SV	44 42
Ventajas	45 44
Desventajas	45 44
Análisis computacionales en línea.....	49 48
Relaciones estructura-actividad	50 48
Descubrimiento de nuevos fármacos analgésicos y antiinflamatorios por medio de plantas, a través de la historia	59 56
Capsaicina	60 57
Origen y distribución	60 57

Descripción botánica de la planta	6158
Composición química	6259
Mecanismo de acción	6259
Toxicidad	6260
Curiosidades sobre la Capsaicina	6360
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	6464
Enfoque de la investigación.....	6464
Alcance de la investigación	6663
Criterios de inclusión y exclusión.....	6663
La química computacional y los programas utilizados en esta investigación ..	6663
La base de datos de DrugBank	6765
El Banco de Datos de Proteínas [PDB] (Anders y Nicola, 2012)	6865
Contenido del Banco de Datos de Proteínas.....	7067
KEGG	
.....	71
68	
Swiss Prot	7269
Estructura molecular: PubChem.....	7269
CHIMERA	7374
MarvinScketch-ChemAxon	7474
SwissADME	7472
Excel	
.....	75
72	
Docking.....	7573

Método Monte Carlo (MC).....	<u>7774</u>
Función de Evaluación	<u>7875</u>
Pasos para el Docking.....	<u>7875</u>
Anclaje molecular	<u>7876</u>
Propiedades de los análogos	<u>9086</u>
REFERENCIAS	<u>;Error! Marcador no definido.</u> 105
ANEXOS.....	115

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

En general, los tratamientos actuales, que existen para el tratamiento de dolores musculares buscan realizar un efecto sistémico; sin embargo, el uso de medicamentos orales tiene más efectos adversos implicados al uso de los mismos, como lo son las gastropatías por analgésicos no esteroideos (AINES), por lo cual, si bien poseen efecto, no se debe usar por tiempos prolongados; es por esto que la búsqueda de nuevos medicamentos de aplicación local brinda un mayor beneficio para la población susceptible a estos padecimientos y quienes se encuentran bajo tratamiento con AINES). El consumo significativo de (AINES) para el alivio de síntomas músculo-esqueléticos en la población general española es elevado. Existe una alta frecuencia de efectos adversos gastrointestinales por AINES que ocasionan importantes consecuencias sanitarias y económicas. (Ballina et al., 2002)

Los problemas lumbares bajos son una de las principales causas de consulta en medicina general; son los responsables de la tercera parte de las incapacidades de trabajo y

la segunda de pensión por invalidez. (Arango et al., 2012). Es por esto que se necesita obtener diferentes tratamientos, que le permitan al paciente tener una mayor variedad de opciones a la hora de buscar tratamientos locales para dolores lumbares, y no solo sistémicos.

El dolor de espalda lumbar encabeza la lista de los problemas de salud crónicos más frecuentes en España, afectando al 18,6% de la población; seguido de la hipertensión arterial, y de la artrosis, artritis o reumatismo, afecciones reumáticas que ocupan el tercer puesto, según recoge el último informe anual del Sistema Nacional de Salud [SNS] (2013).

Es importante entender que la síntesis de fármacos sintéticos conlleva una inversión de costos económicos elevada que puede afectar las investigaciones, por lo cual el tener programas biocomputacionales como PubChem - MarvinSketch - ChemAxonDrugbank - PDB - KEGG - SwissADME - Swissprot CHIMERA - PyRx, permiten mejoras moleculares, al predecir posibles efectos negativos y ayuda a disminuir costos; por este motivo nace la interrogante: ¿En qué puede aportar el estudio y la optimización de la molécula Capsaicina en la obtención de mejores resultados terapéuticos con respecto a sus indicaciones farmacológicas utilizando estos programas?

1.1.Objetivos

Objetivo general

Diseñar un análogo lead del fitoquímico capsaicina como modulador del receptor TRPV1 implicado en las vías nociceptivas del dolor, mediante programas biocomputacionales.

Objetivos específicos

- Crear una biblioteca con moléculas análogas de capsaicina, para realizar una búsqueda de un lead como modulador de las vías nociceptivas del dolor lumbar.
- Analizar las propiedades fisicoquímicas de la capsaicina y los análogos generados, y su relación con el receptor TRPV1.
- Simular el anclaje molecular (docking) de la capsaicina y los análogos generados con el receptor TRPV1 mediante programas biocomputacionales.

Justificación

La promoción de nuevas formas de investigación en el área de Farmacia, tanto en la biotecnología como en la farmacognosia, permite avanzar en el desarrollo de nuevas opciones de tratamientos. La capsaicina se utiliza como analgésico tópico en muchos tipos de dolor, entre ellos dolores musculares y, al no depender de la vasodilatación de la piel, no se considera un contrairritante tradicional. Además, a diferencia de los anestésicos que bloquean todas las neuronas, no solo las de dolor, la capsaicina no produce parálisis temporal ni pérdida de conciencia. Por esto es que la formulación de una mejora de la molécula de capsaicina brinda una disminución de efectos adversos posibles y un aumento de su efectividad, como se menciona en el artículo de Alcántara et al. (2017).

A nivel social, los dolores lumbares se encuentran posicionados entre las primeras causas de incapacidad laboral y de pensión. Según la Organización Mundial de la Salud [OMS], es la primera causa de consulta a nivel mundial (el 70%) donde solo el 4% requiere de cirugía para su debido tratamiento terapéutico; por esta razón, el investigar y promover mejoras sobre este principio activo, beneficiaría el sistema de salud a nivel mundial, ya que otorgaría otra opción frente a esta patología en especial.

El aporte que genera esta investigación está basado en la búsqueda de mejoras farmacológicas, con el fin de obtener nuevas oportunidades para disminuir el sufrimiento de los pacientes y mejorar su calidad de vida, ya que la capsaicina es una molécula que no interacciona con otros productos y que puede ser utilizado incluso en personas ancianas y en embarazadas (muy útil para dolores lumbares acompañantes de la gestación), ya que no posee los efectos secundarios posibles de los analgésicos y antiinflamatorios habituales. (Rodríguez E., 2012).

La investigación tiene como objeto, no solo verificar, sino también descartar la viabilidad y la posibilidad de implementar el nuevo lead en diferentes formas farmacéuticas mediante la recolección de datos, por medio de análisis computacionales, y con esto obtener la viabilidad.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO O MARCO REFERENCIAL

Generalidades del dolor

El ser humano, a través de miles de años, ha logrado desarrollar un increíble sistema de alarma ante situaciones que demuestren peligro o alerta; él se encarga de comunicarle al cerebro acerca de todos los cambios o alteraciones que suceden en el entorno. El cuerpo posee millones de sensores, que se encuentran en las paredes y en las terminaciones de las neuronas, las cuales pueden transportar la información hasta la médula espinal. (Butler & Moseley, 2010).

Estos sensores reaccionan a diferentes estímulos provocados por el entorno: fuerzas mecánicas, cambios de temperatura, cambios químicos. Así como los sensores se especializan, las neuronas igualmente lo hacen; esto es tal, que en algunas de ellas los impulsos viajan a una velocidad de 150 kilómetros, mientras otras a tan solo 1 kilómetro por hora; por ende, la información que transmiten es bastante limitada. (Butler & Moseley, 2010)

La mayoría de los sensores que posee el ser humano se encuentran en el cerebro, los cuales se activan por sustancias químicas, que dependiendo del tipo de esta se mantienen los

sensores abiertos o cerrados, habilitando o impidiendo el paso de los estímulos; por ende, los impulsos no llegan a la médula espinal. (Butler & Moseley, 2010).

Los sensores son proteínas que se fabrican en el interior de las neuronas bajo la dirección del ADN; la velocidad de fabricación de estos es relativamente estable, pero puede variar, lo cual produciría un incremento o disminución de la sensibilidad de una neurona, o un estímulo en particular. (Butler & Moseley, 2010).

En realidad, el cuerpo humano no posee “receptores del dolor” o “nervios del dolor”. Lo que sucede en realidad es que existen neuronas, las cuales se encargan de responder a los diferentes estímulos; si estos son peligrosos para el tejido, la actividad de estas neuronas envía una señal de alarma a la médula espinal, la cual puede también ser enviada al cerebro; esto es lo que se conoce como “nocicepción”, quien actúa habitualmente en el cuerpo; sin embargo, solo en ocasiones conduce al dolor. (Butler & Moseley, 2010).

Distintos sensores están en las membranas de la neurona, y si uno de estos está abierto, los iones fluyen por él, estos se abren dependiendo de las respuestas a los diferentes estímulos; si hay bastantes sensores abiertos, los iones entran y envían un mensaje de peligro a la médula. (Butler & Moseley, 2010).

Fisiopatología del dolor

De acuerdo con Melzac (Moreno & Prada, 2004):

El dolor que experimenta un individuo es el resultado de una interacción de múltiples variables biológicas, psicológicas, sociales y culturales. Melzack considera que la interacción de dichas variables determina un sistema funcional cerebral que ha denominado neuromatriz, que sería el responsable de dar unas características personales a la percepción dolorosa. (p. 9).

La mayoría de los nociceptores tiene la propiedad de aumentar su respuesta a la estimulación repetida. Este fenómeno se denomina sensibilización periférica, y puede ser de dos tipos: autosensibilización, cuando se debe a la acomodación de la membrana, o heterosensibilización, cuando se debe a la acción de sustancias químicas (setotonina, bradiquinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos y sustancia P) presentes en la zona de lesión (Moreno & Prada, 2004).

La sensibilización por estas sustancias produce hiperalgesia (mayor sensación de dolor del llevado por la señal nociceptiva); la hiperalgesia se clasifica como primaria, cuando la sensibilización se produce en el sitio del daño tisular y secundaria, que implica incremento de la sensibilidad extendida más allá del sitio del daño. La hiperalgesia primaria está mediada por mecanismos de inflamación periféricos, y la secundaria por hiperactividad central. (Moreno & Prada, 2004).

Las segundas neuronas pueden sufrir cambios en la expresión de genes y modificaciones funcionales duraderas por su estimulación repetida, lo que produce dolor con estímulos que no son dolorosos; este fenómeno se conoce como alodinia. Las neuronas aumentan progresivamente su respuesta, por la actividad de receptores de glutamato. Este tipo de sensibilización se denomina sensibilización central y, como se ha mencionado antes, puede provocar también hiperalgesia secundaria. (Moreno & Prada, 2004).

El tálamo juega un papel fundamental en la percepción del dolor. Su lesión produce el llamado Síndrome talámico, que se manifiesta por ataques de dolor espontáneo y de gran intensidad del hemicuerpo contralateral. Además, no solo participa en el procesamiento sensorial del dolor, sino también en la modulación afectiva del mismo. (Li, Cono, Moore et al., citados por Moreno & Prada, 2004).

En cuanto al cerebro, Melzack & Casey (1968) han propuesto tres dimensiones de la experiencia dolorosa:

a) Dimensión sensitivo-discriminativa: reconoce las cualidades estrictamente sensoriales del dolor como localización, intensidad, cualidad, características espaciales y temporales.

b) Dimensión cognitiva-evaluadora, que valora no solo la percepción tal y como se está sintiendo, sino también se considera el significado de lo que está ocurriendo y de lo que pueda ocurrir.

c) Dimensión afectivo-emocional: la sensación dolorosa despierta un componente emocional en el que confluyen deseos, esperanzas, temores y angustia.

Los procesos neurofisiológicos que influyen en la elaboración y expresión de los componentes del dolor son:

1. La reacción de alerta y atención: el dolor produce una reacción de atención intensa y extensa, íntimamente relacionada con la activación de la formación reticular, lo que hace que la sensación dolorosa pueda ser elaborada, evaluada, y contribuya a modular la reacción afectiva.

2. La actividad vegetativa y somatosensorial: consiste en la aparición de un conjunto de reacciones vegetativas y somáticas, provocadas de forma inmediata por la estimulación nociceptiva.

3. Reacción modulada: activada por la propia aferencia nociceptiva a diversos niveles del neuroeje; controla la penetración de la conducción nociceptiva.

Las lesiones del lóbulo frontal y de la corteza singular ocasionan una disociación de los componentes afectivos, con una marcada disminución del sufrimiento por el dolor, pero no de la discriminación del mismo. La corteza parietal somatosensorial está relacionada con el componente de discriminación sensorial del dolor, y la corteza cingular con el componente afectivo-emocional del mismo.

2.3. Integración del sistema ascendente y descendente en el proceso nociceptivo.

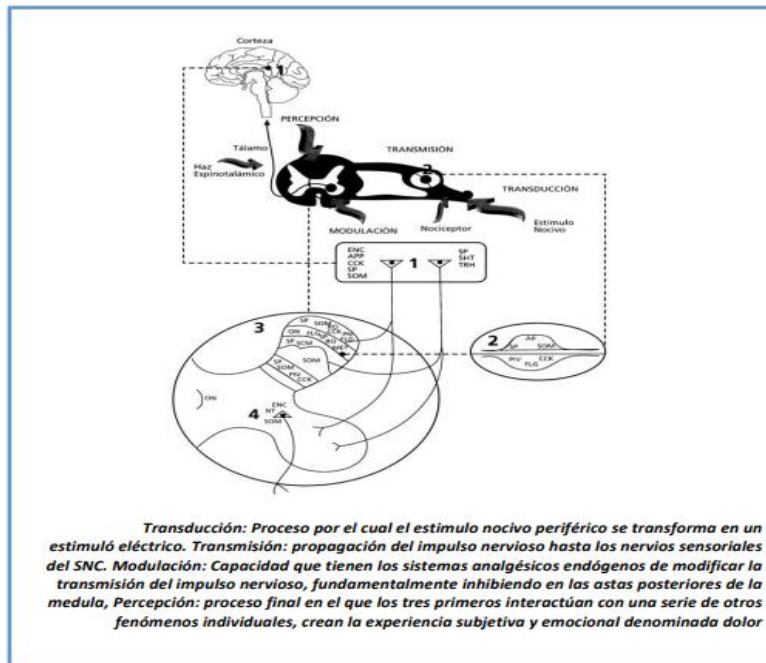
Al producirse una estimulación dolorosa en la piel, se generan impulsos nerviosos en la aferencia primaria. Concomitantemente, aumentan los niveles de varias sustancias

(sustancia P, prostaglandinas, histamina, serotonina y bradoquinina) que median la reacción inflamatoria.

El impulso nociceptivo es conducido a la médula espinal, donde se ve afectado por factores locales y la modulación descendente. Los mediadores neuroquímicos de esta interacción en la asta dorsal son: serotonina, norepinefrina, GABA, encefalina, neurotensina, acetilcolina y dinorfina (Fields & Levine, 1984).

La señal dolorosa viaja por la médula hasta hacer sinapsis con neuronas del tálamo y otras estructuras subcorticales. Durante el trayecto se forman proyecciones que activan el núcleo reticular gigantocelular. Las neuronas de este núcleo se proyectan al tálamo, y también activan la sustancia gris periacueductal. Las neuronas encefalinérgicas, desde la sustancia gris, y nordrenérgicas, desde el núcleo reticular gigantocelular, activan neuronas serotoninérgicas descendentes del núcleo del rafe; estas fibras, junto con fibras noradrenérgicas, van desde el locus caeruleus y el núcleo reticular lateral a proyecciones descendentes, modulando impulsos al asta dorsal vía cordón dorso lateral. (Fields & Basbaum, s.f.).

Figura 1. Transducción del estímulo del dolor



Fuente: Fields & Basbaum.

La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos; esto se logra con un umbral alto de estimulación, y la capacidad de codificar la intensidad del estímulo en una frecuencia de impulsos, son capaces de activarse frente a estímulos de intensidad baja, a diferencia de los receptores no nociceptivos; los nociceptores no suelen adaptarse al estímulo; por el contrario, tienden a sensibilizarse; es decir, disminuye el umbral a medida que el estímulo lesivo persiste, lo cual en parte explica el fenómeno de la hiperalgesia. (Villatoro & Román, 2019).

Son muy variadas las estructuras nerviosas que participan en la percepción de la experiencia dolorosa y de todo el cortejo que la acompaña. Existen niveles de integración creciente, donde la información del dolor es procesada de forma organizada y sometida al

control de los sistemas individuales. Entre el sitio activo del tejido dañado y la percepción de dicho daño se produce una serie de eventos fisiológicos, que colectivamente se denominan nocicepción; este proceso comprende 4 procesos:

Transducción

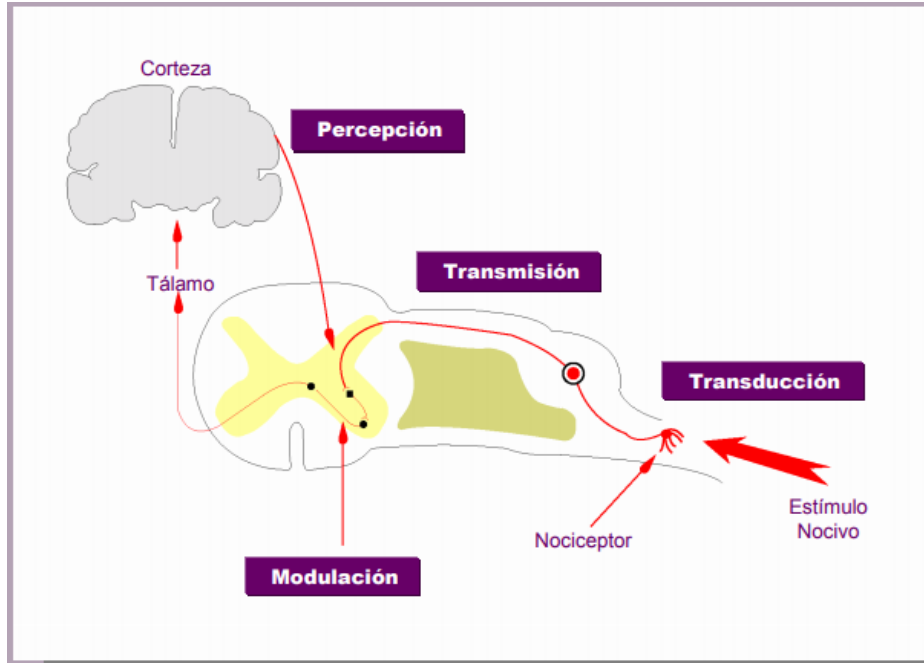
Proceso por el que los estímulos nocivos son convertidos en un potencial de acción a nivel de los receptores. La transmisión: proceso por el que el potencial de acción se propaga de manera centrípeta y ascendente a través de las vías del sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso central (SNC). (Villatoro & Román, 2019).

La modulación o antinocicepción

Proceso por el que la transmisión es atenuada en distintos niveles. La percepción: es el proceso final por el que la transducción, la transmisión y la modulación interactúan con la psicología del paciente para crear la experiencia emocional y, como tal, subjetiva, que se percibe como dolor. (Villatoro & Román, 2019).

Figura 2. Proceso Neurofisiológico de la Nocicepción

Comentado [AAW1]: Rotular arriba y con nivel 1: Centrado, en negrita y la primera letra de cada palabra en mayúscula a excepción de artículos y preposiciones y sin punto final



Fuente: Villatoro & Román (2019).

Tabla 1. Clasificación de las fibras nerviosas según su tamaño y velocidad de conducción

Tipo	Intervaciones	Diámetro(μ)	Velocidad (m/s)
A alfa	Motoras extrafusales.	15 (12-20)	100 (70-120)
A beta	Aferencias táctiles y de presión	8 (5-15)	50 (30-70)
A gamma	Motoras intrafusales	6 (6-8)	20 (15-30)
A delta	Mecano, termo y nociceptoras	<3 (1-4)	15 (12-30)
B	Simpáticas preganglionares.	3 (1-3)	7 (3-15)
C	Mecano, termo y nociceptoras. Simpáticas postganglionares	1 (0,5-1,5)	1 (0,5-2)

Fuente: Arbaiza Aldazabal (s.f.).

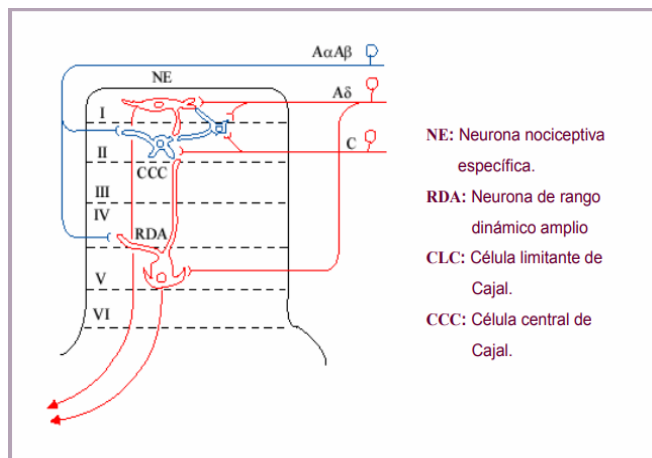
Los receptores silentes o dormidos se encuentran en diferentes tejidos y se vuelven activos durante la inflamación, despolarizándose ante estímulos que normalmente no ocasionan dolor, como, por ejemplo, el mover una articulación inflamada. En el nociceptor se dan dos tipos de procesos de transducción: la activación y la modificación en la sensibilidad. (Arbaiza Aldazabal, s.f.).

La activación desencadena la generación de un potencial de acción. Mientras que la modificación en la sensibilidad puede ser hacia una mayor sensibilidad (up-regulation) o una menor sensibilidad (Down-regulation). Entre los mediadores químicos que provienen del tejido circundante al receptor y que modifican su sensibilidad tenemos a: las prostaglandinas (Pg.), las bradicininas y la histamina que regulan hacia arriba la sensibilidad del nociceptor, mientras que el óxido nítrico lo regula hacia abajo. (Arbaiza Aldazabal, s.f.)

Las fibras ingresan a la médula espinal por el surco posterolateral y se introducen en las láminas de la asta posterior de la médula espinal (APME). Aparte de este esquema general, es importante saber que un porcentaje de fibras delgadas entran por la raíz ventral; la mayoría son no mielinizadas y representan hasta el 15% de las fibras de la raíz anterior, lo que puede explicar algunos fracasos de las rizotomías dorsales para el alivio del dolor.

Siguiendo criterios citoarquitectónicos, se puede dividir la sustancia gris de la médula espinal en una serie de capas o láminas (láminas de Rexed), correspondiendo al APME de la lámina I a la VI. (Arbaiza Aldazabal, s.f.).

Figura 3. Esquema de la asta Posterior de la Médula Espinal



Fuente: Arbaiza Aldazabal (s.f.)

En la lámina I o zona marginal se encuentran las neuronas nociceptivas específicas (NE) o nocirreceptoras, ya que reciben información nociceptiva exclusivamente, constituyen parte de la segunda neurona de la vía nociceptiva y forman del 20-25% de las fibras ascendentes; estas neuronas identifican la localización del estímulo y hasta cierto punto la modalidad. (Arbaiza Aldazabal, s.f.).

Comentado [AAW2]: Rotular arriba y con nivel 1: Centrado, en negrita y la primera letra de cada palabra en mayúscula a excepción de artículos y preposiciones y sin punto final

En la lámina V se encuentra otro tipo de segunda neurona, que forma la mayor parte de las fibras ascendentes, las denominadas neuronas de rango dinámico amplio (RDA), ya que recibe aferencias de diverso origen y naturaleza, tanto nociceptivas (A delta y C) como no nociceptivas (A alfa y A beta); estas neuronas identifican las diferentes intensidades de dolor.

Cada neurona recibe aferencias procedentes de nociceptores de la piel, músculos, articulaciones y vísceras, lo que es una atractiva explicación del llamado dolor referido en el dolor visceral. La lámina X también se relaciona con la transmisión nociceptiva, se halla situada profundamente alrededor del canal del epéndimo y está relacionada con la transmisión del dolor visceral.

Desde el punto de vista neuroquímico, el APME es también una encrucijada compleja en la que coexisten abundantes sistemas de transmisión como la Sustancia P, glutamato, ATP, colecistoquinina, péptido relacionado al gen de la calcitonina, péptido intestinal vasoactivo, somatostatina, varios péptidos opioides, la bombesina y otros más. (Arbaiza Aldazabal, s.f.).

Comentado [AAW3]: Rotular arriba y con nivel 1: Centrado, en negrita y la primera letra de cada palabra en mayúscula a excepción de artículos y preposiciones y sin punto final

La función precisa de muchos de ellos está por aclararse; la acción de algunos puede ser a largo plazo, y puede explicar algunos de los conceptos relacionados con la plasticidad. La lesión de algunas de las fibras aferentes supone la pérdida del equilibrio establecido entre los diversos sistemas Nt y el establecimiento de un nuevo orden, en el que pueden predominar

elementos excitatorios sobre los inhibitorios. Esto puede explicar ciertos fenómenos dolorosos secundarios a la desaferenciación. (Arbaiza Aldazabal, s.f.).

Las vías ascendentes forman el tracto espinotalámico, el espinoreticular y el espinomesencefálico, las que se concentran principalmente en el cuadrante anterolateral de la médula espinal. El haz espinotalámico es la vía más importante en el humano (alrededor del 90% de todas las vías ascendentes), cruza la línea media a través de la comisura anterior. Las fibras que constituyen los haces espinoreticular y espinomesencefálico se originan probablemente en las láminas profundas del APME, y ascienden tanto homolateral como contralateralmente. (Arbaiza Aldazabal, s.f.).

La bilateralidad de algunas de las vías ascendentes explica en parte la recidiva del dolor luego de una cordotomía. Estas vías pueden organizarse funcionalmente en dos sistemas diferentes, el neoespinotalámico y el paleoespinotalámico. (Arbaiza Aldazabal, s.f.).

El neoespinotalámico más reciente filogenéticamente que aparece en los primates, es la vía directa espinotalámica, y está constituida en exclusiva por la parte lateral del haz espinotalámico; asciende directamente hasta el núcleo ventral posterolateral (VPL) del tálamo óptico, donde recambian con la tercera neurona talamocortical. Es, por lo tanto, una vía de transmisión oligosináptica, rápida y específica; está implicado mayormente en los procesos sensodiscriminativos del dolor; es decir, ayuda a determinar la localización e intensidad del estímulo doloroso. (Arbaiza Aldazabal, s.f.).

El tracto más antiguo, el paleoespinotalámico, está formado por la parte medial del haz espinotalámico y los haces espinoreticular y espinomesencefálico. Termina en estructuras más difusas y de la línea media, en concreto en la formación reticular de la médula espinal, bulbo, protuberancia y mesencéfalo, sustancia gris periacueductal (SGPA) y núcleos mediales del tálamo e intralaminares, para proyectarse al hipotálamo y el sistema límbico.

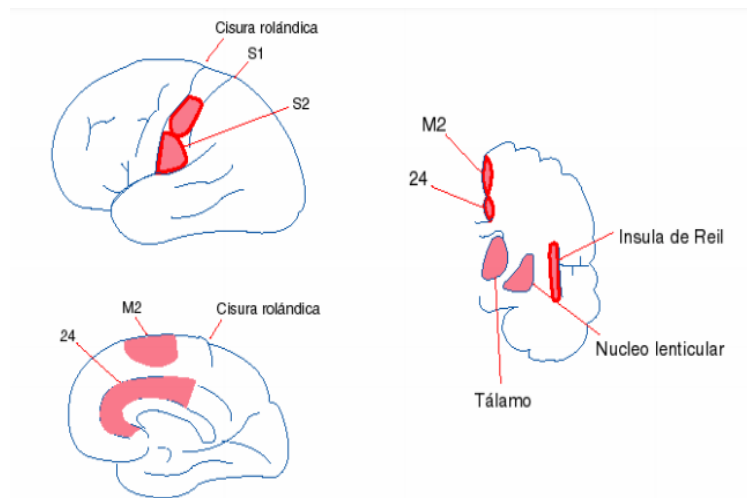
Se trata de una vía más difusa e indirecta de la transmisión nociceptiva, ya que es polisináptica y lenta. Conduce la información sobre el dolor quemante, persistente y poco localizado; constituye el componente afectivo aversivo del dolor, y sus proyecciones pueden alterar las funciones respiratoria, circulatoria y endocrina.

A nivel cortical (véase la figura 3) en humanos, la estimulación dolorosa en el antebrazo de voluntarios sanos activa, de manera contralateral, el área cortical somatosensorial primaria (SI), que ocupa la circunvolución parietal ascendente, y se corresponde con las áreas 1, 2 y 3 de Brodmann, encargadas del aspecto sensorial discriminativo y el área 24 (región anterior de la circunvolución del cíngulo), encargada del aspecto afectivo-aversivo del dolor, que de manera bilateral activó el tálamo, el área somatosensorial secundaria (S2) y la ínsula.

También se activaron el núcleo lenticular y la corteza motora secundaria o suplementaria (M2); todo esto es muy interesante, por estar estas estructuras relacionadas con la planificación de los movimientos; es decir, que, sin proponérselo, los sujetos sometidos al estudio pusieron en marcha los mecanismos necesarios para separar eventualmente el antebrazo del estímulo doloroso.

Por lo tanto, no hay una "área del dolor"; esta compleja sensación parece producirse cuando muchas regiones corticales y subcorticales se activan simultáneamente.

Figura 14. Regiones del Cerebro Humano donde aumenta el Flujo Sanguíneo (en rojo) cuando se aplica un Estímulo doloroso



Fuente: Arbaiza Aldazabal (s.f.).

Causas de la sensación de dolor en el organismo

Las neuronas reaccionan a impulsos eléctricos, y llegan a tener cierto grado de excitabilidad, dependiendo de las señales que le lleguen. Por ende, cada vez que un sensor se activa y las partículas cargadas positivamente entran, la neurona crea un nivel de excitabilidad aún más alto del que ya poseía; cuando hay una gran cantidad de sensores abiertos se crea un grado tan alto de excitabilidad, que envía una onda de corriente eléctrica, la cual viaja a través de la neurona; a esto se le denomina potencial de acción; cuando la neurona alcanza un punto crítico de excitación, cualquier tipo de estímulo, así sea un pequeño movimiento o un cambio de temperatura, pueden iniciar el mensaje, alcanzar el umbral crítico y, con ello, provocar dolor. (Meyer, Matthias, Campbell et al., 2006).

Cuando el mensaje es captado por el extremo final de la neurona situada en la médula espinal, provoca una serie de liberación de sustancias químicas entre ella y las neuronas vecinas, las cuales se unen y se dirigen directamente hacia el cerebro. Después de esto, el cerebro se encarga de procesar esta información, y tratar de actuar ante las situaciones que se presentan; no existe un centro de dolor en el cerebro, ya que hay muchas de estas a las que se les conoce como “centro de cognición”. (Meyer, Matthias, Campbell et al., 2006).

En busca de facilitar la comunicación y diferentes perspectivas, la IASP ha desarrollado una taxonomía del dolor, la cual se describen en 5 rubros:

- Requisitos taxonómicos para caracterizar el dolor:
- Región afectada.
- Sistema involucrado.
- Características temporales del dolor.
- Intensidad declarada por el paciente.
- Etiología.

Si se pretende abarcar con un mayor entendimiento para los lectores, es necesario clasificar los tipos de dolor, con base en el origen de la evolución y mecanismos. Se puede clasificar en dolor agudo crónico, neoplásico y no neoplásico.

Dolor agudo

Es aquel provocado por estímulos nocivos, los cuales son causados por heridas, enfermedades de la piel o vísceras. Este tiene la función de prevenir en el cuerpo un daño mayor, enviando una señal de alerta o peligro al cerebro.

Dolor Crónico

Es la persistencia al estímulo, enfermedad o alguna condición fisiopatológica. En una definición más amplia o detallada, se explica como aquel dolor el cual tiene un tiempo prolongado después del padecimiento o enfermedad; este tipo suele presentar no solo un impacto en la vida del paciente, sino también en la de sus familiares y seres cercanos, debido a que tiene efectos fisiológicos, psicológicos y conductuales. Mientras se describe al dolor agudo como parte de un síntoma a algún tipo de padecimiento o enfermedad, este dolor constituye una enfermedad en sí. (Meyer, Matthias, Campbell et al., 2006).

Dolor somático

Es el que se presenta cuando un estímulo, que puede causar un daño muy grande, excita los receptores nociceptivos; este se caracteriza por ser bien localizado y, por ende, los pacientes lo describen con mucha simplicidad.

Dolor neuropático

Se caracteriza por ser el resultado de lesiones o alteraciones crónicas en vías nerviosas, ya sean periféricas o centrales. Normalmente, al paciente se le dificulta describirlo, ya que es una sensación fuera de lo común, pero se puede expresar como una sensación basal dolorosa o quemante, a la cual se le denomina disestesia, hiperalgesia o alodinia, una sensación de un estímulo cualquiera como doloroso; todo esto se debe a una hipersensibilidad alterada.

Dolor psicogénico

Este se presenta cuando el paciente describe problemas de ansiedad, depresión o daño tisular, ya sea que él los exponga verbalmente, o que, a través de su comportamiento, estos se hagan notar. Está claro que el daño puede o pudo existir en dicho paciente; sin embargo, el mayor riesgo es la distorsión de estos impulsos periféricos por el estado psicológico.

Tipos de dolor agudo

Es la señal de alarma del organismo agredido, y una vez ha cumplido su misión, se transforma en algo inútil y destructivo, si no es aliviado. El dolor no guarda ninguna relación cuantitativa con la lesión tisular que lo provoca, pero alerta al paciente cuando su tolerancia al dolor ha sido alcanzada, induciéndole a solicitar ayuda médica, sirviendo al médico como orientación diagnóstica y terapéutica.

El dolor agudo produce una serie de efectos indeseables, como consecuencia de la llegada del estímulo doloroso a distintos niveles del SNC. Su duración es corta, bien localizado, se acompaña de ansiedad y de signos físicos autonómicos (taquicardia, hipertensión, taquipuca, fleo, náuseas, vómitos, sudoración, palidez, entre otros). Puede ser superficial (piel y mucosas), profundo (músculos, huesos, articulaciones, ligamentos) y visceral.

El dolor superficial y profundo es transmitido por nervios somáticos (fibras A delta y C), mientras que el visceral lo es por fibras A delta y C que acompañan a las vías simpáticas, parasimpáticas y al nervio frénico.

Dolor crónico benigno

Se acepta que el dolor crónico es aquel que persiste mucho más que el tiempo de curación previsto, no habiéndose resuelto con los tratamientos efectuados cuando se tiene una expectativa de que esto ocurra. También, en Definición y clasificación del dolor, se define cómo el dolor dura más de 3 a 6 meses, aun habiéndose realizado los tratamientos adecuados.

Cuando el dolor crónico no está asociado con el cáncer o SIDA, se denomina Dolor Crónico Benigno. No responde al tratamiento de una causa específica, y no hay signos de actividad del Sistema Nervioso Autónomo. Se asocia con cambios de la personalidad y depresión (tristeza, pérdida de peso, insomnio, desesperanza), convirtiéndose el dolor -no ya en un síntoma como en el caso del dolor agudo, sino en una enfermedad-.

Dolor crónico maligno

El dolor producido en el paciente oncológico constituye una verdadera urgencia, que debe tratarse de inmediato, y en el que están representados todos los tipos de dolor posibles. Puede ser un dolor continuo y constante, si bien no es infrecuente que aparezcan períodos de agudización en relación con la expansión del proceso tumoral. El dolor puede estar causado por múltiples mecanismos: relacionado con el propio tumor y sus metástasis, relacionado con los tratamientos efectuados o sin relación con la enfermedad de base o su terapéutica. Entre los síndromes dolorosos más frecuentes en pacientes oncológicos están: el dolor por invasión ósea (como lesión primitiva o metastásica), dolor neuropático (por compresión nerviosa) y dolor visceral. (Meyer, Matthias, Campbell et al., 2006).

El dolor del cáncer estará, además, agravado por una serie de factores como: insomnio, fatiga, anorexia, miedo a la muerte, rabia, tristeza, depresión, aislamiento.

2.6. Función de las vías nociceptivas

El dolor se puede clasificar por numerosos criterios; por su aspecto temporal se habla de dolor crónico cuando persiste más de tres meses, aunque el criterio más importante para su diagnóstico es su relación con aspectos cognitivos y conductuales.

Clasificación del dolor

Aunque existen numerosos criterios de clasificación, los más utilizados se basan en el mecanismo neurofisiológico, en el aspecto temporal, en la intensidad, en la etiología y en la región afectada.

Mecanismo neurofisiológico

Existen básicamente dos tipos de dolor, dolor nociceptivo y dolor neuropático:

a) **Dolor nociceptivo**: se origina por la estimulación de nociceptores periféricos, los cuales traducen esta señal en impulsos electroquímicos que se transmiten al sistema nervioso central. A su vez, se puede subclasificar en dolor somático, originado en la piel y en el aparato locomotor, se caracteriza por estar bien localizado y en dolor visceral: originado en las vísceras, se caracteriza por estar mal localizado y referido a zonas cutáneas a veces alejadas de la lesión.

b) **Dolor neuropático**: se origina por una actividad neuronal anormal por lesión del sistema nervioso central o periférico. Es prolongado, severo, quemante, constante, con paroxismos. Existen tres subgrupos de dolor neuropático:

- El generado periféricamente, como las radiculopatías cervical o lumbar, las lesiones de los nervios espinales y las plexopatías braquial o lumbosacra.
- El generado centralmente, que implica una lesión del sistema nervioso central (SNC) a nivel de la médula espinal o a un nivel superior.

- El síndrome doloroso regional complejo (SDRC), denominado previamente distrofia simpática refleja o causalgia. Se caracteriza por alteración autonómica localizada en el área afectada, presentando el paciente cambios vasomotores, sudoración, edema y atrofia. (Baron, 2000).

Aspecto temporal

Se clasifica en dolor agudo o crónico en función de la duración de los síntomas. Su mayor inconveniente es que la distinción entre ambas categorías es arbitraria, aunque se habla de dolor crónico cuando persiste más de tres meses. El criterio más importante para el diagnóstico es la relación del dolor crónico con aspectos cognitivos y conductuales.

El dolor agudo supone una señal biológica muy importante de peligro, y es necesario para la supervivencia y el mantenimiento de la integridad del organismo en un ambiente potencialmente hostil. Sin embargo, el dolor crónico produce una constelación de síntomas secundarios, como la ansiedad o la depresión, y disminuye de forma significativa la calidad de vida. Este tipo de dolor ha dejado de tener un papel protector para el individuo, y se convierte en una enfermedad en sí misma, con importantes repercusiones en todas las facetas del paciente (personal, familiar, social y laboral).

Intensidad

El dolor se debe medir con base en la información facilitada por el enfermo; para ello existen numerosas escalas, tanto verbales como visuales; se utilizará la más adecuada para cada paciente. Las escalas más usadas son la numérica y la visual analógica. Se habla de

dolor leve cuando el enfermo puntúa el dolor de 1 a 3 puntos sobre 10, moderado entre 4 a 6 y severo entre 7 y 10.

Etiología

La clasificación etiológica presta más atención al proceso patológico responsable que al mecanismo neurofisiológico. Por ejemplo, dolor por cáncer, por artritis o por anemia de células falciformes. Desde el punto de vista terapéutico, es menos útil que la clasificación neurofisiológica.

Región afectada

Esta clasificación es estrictamente topográfica, y no menciona aspectos etiológicos ni fisiopatológicos. Se define por la parte del cuerpo afectada. Por ejemplo, dolor abdominal, dolor torácico, dolor de cabeza y otros. (Meyer, Matthias, Campbell et al., 2006).

Neuroanatomía funcional del sistema del dolor

Neurona aferente primaria: es la primera neurona que recoge el estímulo doloroso. Está situada en los ganglios espinales de la médula y en los ganglios sensitivos de los nervios craneales 5º, 7º, 9º y 10º.

Del cuerpo celular sale un axón, que se bifurca en uno periférico y otro central. El axón periférico viaja en el nervio periférico hacia la zona de inervación sensorial, dando lugar a las terminaciones nerviosas especializadas, los llamados nociceptores. Estos son despolarizados por estímulos productores de lesión o amenaza de lesión. (Meyer, Matthias, Campbell et al., 2006).

Los nociceptores son despolarizados (activados) por estímulos nocivos térmicos, mecánicos o químicos. Tienen campos receptores relativamente pequeños. Algunos son

activados por solo un tipo de estímulo (por ejemplo, los mecanos receptores de umbral alto), mientras que otros responden a más de un tipo (nociceptores polimodales). Cuando los nociceptores son estimulados, se despolarizan en relación directa con la intensidad del estímulo y la frecuencia con la que se aplica. (Meyer, Matthias, Campbell et al., 2006).

La despolarización se transmite pasivamente a lo largo de la membrana del receptor, y cuando alcanza un umbral en la unión del receptor con el axón al que está conectado, este genera una despolarización del tipo todo o nada (potencial de acción) que se propaga a lo largo de la membrana axónica.

La sensación provocada por la estimulación adecuada de los nociceptores cutáneos es de dolor punzante, ardiente o sordo. Los nociceptores musculares provocan un dolor más inespecífico, al igual que los situados en otros tejidos profundos, como articulaciones, tendones o periostio.

Los axones de los nervios periféricos se clasifican como fibras A, B y C. Las terminaciones distales de las fibras A y C son nociceptoras y, por tanto, transmiten estímulos dolorosos. Las fibras A son mielinizadas y se clasifican en cuatro subgrupos: alfa, beta, gamma y delta. Las fibras C no tienen vaina de mielina. La información nociceptiva recogida viaja hacia la médula espinal transmitida a lo largo de las fibras A delta y C a través de las raíces posteriores. Algunas fibras entran por las raíces anteriores de la médula espinal, lo que explica que las rizotomías de las raíces dorsales no proporcionen alivio completo del dolor crónico. (Meyer, Matthias, Campbell et al., 2006).

2.9. Neuronas de la asta dorsal de la médula espinal y tractos ascendentes

Láminas de Rexed. Los axones aferentes primarios forman sinapsis con neuronas (segunda neurona) de la sustancia gris de la médula espinal (o de los núcleos troncoencefálicos equivalentes en el caso de los nervios craneales). Las neuronas se distribuyen en diez capas o láminas (láminas de Rexed); las láminas I a VI están en la asta posterior, las láminas VII a IX en la anterior y la X rodea al canal central. La información procedente de la piel termina de forma preferente en las láminas I, II y V y la procedente de las vísceras, músculos y otros tejidos profundos tienden a evitar la lámina II y a terminar en las láminas I, V y X. (Raja, Meyer & Campbell, 1988).

Las neuronas se clasifican como nociceptivas específicas si solo responden a estímulos dolorosos, o de rango dinámico amplio si responden también a otros estímulos.

Hay neuronas que reciben señales exclusivamente de la piel y el aparato locomotor, son las llamadas neuronas somáticas, mientras que otras reciben además señales procedentes de las vísceras, son las neuronas viscerosomáticas. No se ha demostrado la existencia de neuronas con aferencias exclusivamente viscerales. La existencia de neuronas viscerosomáticas provoca un fenómeno de convergencia de las señales procedentes de vísceras y aparato locomotor, dando lugar al llamado dolor referido. El dolor de una víscera se refiere a una zona cutánea que recoge también su señal nociceptiva; a veces la zona cutánea y la víscera pueden estar alejadas. (Meyer, Matthias, Campbell et al., 2006).

Muchas neuronas del asta dorsal tienen un papel modulador de la señal nociceptiva, y se denominan interneuronas. (Raja, Meyer y Campbell, 1988).

Vías nociceptivas ascendentes.

Los axones de las neuronas medulares cruzan la línea media y ascienden por el cuadrante anterolateral de la médula, formando las vías nociceptivas ascendentes; se han identificado cinco vías: el tracto espinotalámico (TET), el espinoreticular (TER), el espinomesencefálico (TEM), el cervicotalámico (TCT) y el de la columna dorsal postsináptico (TCDPS). No todas las fibras cruzan la línea media; un porcentaje asciende por el mismo lado de la médula, lo que explica el fracaso de las cordotomías anterolaterales en el control del dolor. Los axones de las segundas neuronas se proyectan en múltiples estructuras del tronco encefálico, por lo que pueden participar en varios componentes de la respuesta nociceptiva (sensorial, de alerta, autonómica, neuroendocrina y afectiva). (Sosnowski, Lebran & Fodderie, 1992).

Terceras neuronas.

Se han identificado numerosas estructuras subcorticales que intervienen en el procesamiento del dolor, y la más importante es el tálamo. Las neuronas de estas estructuras forman sinapsis con las vías nociceptivas ascendentes, y constituyen la tercera neurona, cuyas proyecciones axónicas hacen sinapsis con estructuras corticales.

Áreas corticales nociceptivas.

Se ha demostrado intervención en el procesamiento del dolor en las siguientes áreas cerebrales: corteza somatosensorial, circunvolución cingulada anterior, ínsula, corteza prefrontal y parietal inferior, que forman la cuarta neurona en el procesamiento del dolor.

En las estructuras subcorticales y corticales del encéfalo se origina la percepción consciente del dolor, actividades subconscientes y respuestas neuromoduladoras efectoras (motoras), endocrinas y emocionales, iniciadas consciente o inconscientemente.

Vías descendentes.

Existen tres vías principales:

- a) Neuronas de la sustancia gris periacueductal y periventricular, que hacen conexiones excitatorias en la médula rostro ventral.
- b) Neuronas de la médula rostro ventral, que forman conexiones inhibitorias en las láminas II, III y V de la asta dorsal. Las estimulaciones de estas neuronas inhiben a las neuronas del asta dorsal.
- c) Circuitos locales en el asta dorsal median la modulación de las vías descendentes.

Dolor lumbar

Dentro de lo que es el dolor crónico y agudo se tiene al dolor lumbar, el cual es un problema que a lo largo de los años ha afectado a gran parte de la población. En algunos casos este padecimiento tiene un origen claro; sin embargo, en otros no tanto y, por ende, el tratamiento que suele funcionar para los casos previamente estudiados y analizados no siempre funciona para los que no los son, debido a la gran cantidad de motivos por los cuales puede radicar un dolor lumbar, tales como factores psicológicos, sociales y la conducta del dolor.

Este padecimiento es el causante de una cantidad masiva de incapacidades, las cuales afectan la productividad y economía de las empresas, sin mencionar la afectación sobre la calidad de vida de los individuos que lo padecen. Por esto, es necesario hacer un estudio más avanzado y detallado, como respuesta a las exigencias de la sociedad; de esta manera disminuir, de una forma clara y eficaz, el aumento de personas con esta sintomatología.

Ibarra (2006), en su estudio y desarrollo, ha sido considerado desde la perspectiva de diversas disciplinas, con el fin de progresar en el entendimiento científico y humanitario de esa condición y consecuentemente optimizar su tratamiento.

Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial o descrita en términos de la misma, y si persiste, sin remedio disponible para alterar su causa o manifestaciones, una enfermedad por sí misma.

David Ni, correctamente, puntualiza que el dolor crónico no deberá de ser considerado como un simple síntoma, como es el caso cuando se habla de dolor agudo, debido a que, en contraste con este último, el dolor crónico se debe a mecanismos fisiológicos diferentes, crea las bases para que aparezca un conjunto complejo de cambios fisiológicos y psicológicos, los cuales son una parte integral del problema, y que potencian grandemente el sufrimiento del paciente con dolor.

Desde la perspectiva de los Derechos Humanos, dado que el reconocimiento de que el dolor crónico es contradictorio a un “estado de bienestar”, se concluye lógicamente que un ser humano que sufre de dolor crónico, esencialmente, carece de salud, o que tiene una deficiencia de la misma, y que, consecuentemente, todos los Derechos que emanan del *Derecho a la salud*, legítimamente le pertenecen.

El término dolor es definido en la última edición (2.a) del Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia Española, basado en su etimología latina (dolor-oris) como: “aquella sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior” y también como «un sentimiento, pena o congoja que se padece en el ánimo».

Melzack & Cassey (citados por Chóliz, 1994) definen el dolor como una experiencia perceptiva tridimensional con una vertiente sensorial (discriminativa), una vertiente afectiva (motivacional) y una vertiente cognitiva.

El dolor se produce cuando llegan a distintas áreas corticales del SNC un número de estímulos suficientes a través de un sistema aferente normalmente inactivo, produciéndose no solo una respuesta refleja, ni solo una sensación desagradable, sino una respuesta emocional con varios componentes: -Componente sensorial-discriminativo: hace referencia a cualidades estrictamente sensoriales del dolor, tales como su localización, calidad, intensidad y su característica temporo-espaciales. -Componente cognitivo-evaluativo: analiza e interpreta el dolor en función de lo que se está sintiendo y lo que puede ocurrir. Componente afectivo-emocional: por el que la sensación dolorosa se acompaña de ansiedad, depresión, temor, angustia, entre otros. Respuestas en relación con experiencias dolorosas previas, a la personalidad del individuo y con factores socioculturales.

Algunos términos y definiciones estándar para los profesionales que se dedican al dolor, recomendados por el Subcomité de Taxonomía de la IASP:

- Alodinia: dolor provocado por un estímulo que, en condiciones normales, no lo provoca.
- Analgesia: ausencia de dolor ante un estímulo normalmente doloroso.
- Anestesia dolorosa: percepción de dolor en un área anestésica o insensible.
- Artralgia: dolor referido a una articulación.
- Causalgia: Síndrome caracterizado por dolor quemante, alodinia e hiperpatía, secundario a una lesión nerviosa traumática.
- Dermatoma: segmento sensorial cutáneo correspondiente a una metámera nerviosa.

Dolor por desaferentación: secundario a la pérdida de estimulación sensorial del Sistema Nervioso Central (SNC) desde el Sistema Nervioso Periférico.

- Dolor central: asociado con lesiones del SNC.

- Dolor fisiológico: en el que hay una relación entre el estímulo y la respuesta.
- Dolor patológico: respuestas anormales a la estimulación dolorosa.
- Estímulo doloroso: estímulo que produce daño en un tejido normal.
- Hipoalgesia: sensibilidad disminuida al estímulo nociceptivo.
- Hipoestesia: sensibilidad disminuida a la estimulación sensorial.
- Neuralgia: dolor en la zona de distribución de uno o varios nervios.
- Neuritis: inflamación de uno o varios nervios.
- Neuropatía: alteración patológica de un nervio (mononeuropatía, neuropatía múltiple, polineuropatía).
- Nociceptor: receptor sensible a un estímulo nociceptivo o a un estímulo que se volverá nociceptivo si persiste.
- Parestesia: sensación anormal de tipo «calambre» u «hormigueo» espontánea o evocada.
- Umbral doloroso: la mínima sensación dolorosa que una persona puede reconocer.
- Hiperalgnesia: respuesta exagerada a un estímulo doloroso.

Definición del dolor lumbar

Se define como un síndrome músculo-esquelético, cuyo principal síntoma es la presencia de un dolor focalizado en el segmento final de la columna vertebral, en el área que está comprendida entre la reja costal inferior y la región sacra. En algunas ocasiones se puede extender hasta la región glútea, lo cual dificulta la fácil movilización. Este puede ser agudo

o crónico, independientemente de cuál de estos sea; se debe a las alteraciones de las diferentes estructuras que forman la columna vertebral, tales alteraciones como traumatismo, esfuerzo excesivo, mala postura, debilitamiento muscular, entre otros muchos posibles causantes.

Al igual que otras enfermedades reumáticas, el diagnóstico de la lumbalgia no ofrece dificultad, debido a que los síntomas de la enfermedad son muy claros.

Aunque solo entre un 5 y un 20 por ciento de las lumbalgias se cronifican, será la lumbalgia crónica, por razones obvias, la que más interés científico despierte, e incluso por razones tan de peso como el gasto que ocasionan al sistema de salud. Si se analiza a fondo la gran cantidad de personas que padecen este síndrome y la ineficiencia en su trata, es de esperar que esto se haya convertido en un problema de salud social.

Causas del dolor Lumbar

Como ya se mencionó anteriormente, existe una innumerable cantidad de posibilidades por las cuales se puede provocar un dolor lumbar, los cuales se dividen en biológicas, sociales y psicológicas. Si se habla de lo que son factores biológicos, cabe destacar las alteraciones en el sistema músculo-esquelético y estado general de la salud, en lo que es la parte social una de los principales causantes es el de las condiciones laborales desfavorables, dentro de esto lo que sería la mala postura y demás situaciones; finalmente, dentro de los factores psicológicos se debe tener claro que el dolor en sí se encuentra en cierta parte vinculado a experiencias afectivas, cambios conductuales, reajuste en la motivación, estados emocionales y demás situaciones de carácter psicológico, que van a tener un papel importante en la percepción y afrontamiento del dolor.

El dolor lumbar como tal tiene periodos de remisión y exacerbación, lo cual quiere decir que no solo los factores físicos van a tener un papel importante, sino también los aspectos psicológicos deberían de ser tomados en cuenta.

Es importante resaltar que no todas las lumbalgias son crónicas; en realidad es más común aquellas que no lo son; sin embargo, las crónicas son las que tienen un foco de atención más alto, debido a la gran carga económica que conllevan; además de que son recurrentes los factores que las originan, el dolor persiste, y es cronificado por la resistencia a las actividades diarias y demás factores.

Ante este padecimiento, los pacientes entran en un estado de miedo-evitación, lo cual quiere decir que ciertas posturas, actividades o lugares son evitados como medio de protección ante el dolor; sin embargo, esto, lejos de ser una conducta positiva, es todo lo contrario, debido a que provocan una percepción exagerada, lo cual limita y discapacita al paciente.

Para dar una idea más amplia y clara de lo que realmente afecta la miedo-evitación, se debe comprender lo que realmente sucede en el interior de cada paciente, al sentir bienestar cuando se guarda reposo e inactividad, las actividades diarias se reducen, y con esto muchas otras que causan placer y refortalecimiento al paciente; por ende, se origina el primer bucle, el cual ayuda a la codificación de este. Dentro de algunas consecuencias ante esta situación, está la reducción en el grado de movilidad, pérdida y atrofia de masa muscular y, por ende, aumenta el dolor.

Tras la aparición del primer bucle llega con este el segundo, en el cual se crea un estado de focalización hacia el dolor; consecuencia de esto aparecen estados emocionales negativos como lo son la ansiedad, depresión y cansancio. Todo esto aumenta el deterioro psicológico, lo cual retrasa el proceso de recuperación.

Dentro de esta idea, Vlaeyen & Linton (2000) proponen un modelo de miedo-evitación. Tras una situación de dolor hay dos caminos que puede elegir los pacientes; uno de ellos es que se interprete el dolor como no amenazante; en esta situación se crea una cierta adaptabilidad, por lo que se le da un descanso inicialmente a la zona afectada y después, gradualmente, se retoman las actividades físicas.

Por otra parte, se podría interpretar como una amenaza; ante esta situación se entra en un círculo vicioso, lo cual va a aumentar y promover el miedo, creando hipervigilancia hacia el dolor y, como consecuencia, creando incapacidad. Leeuw et al. (2007) dicen que el miedo al movimiento y al dolor está relacionado con la incapacidad funcional, lo cual quiere expresar que cuanto más movimiento ejerza la persona y mayor enfrentamiento al miedo tenga, se asimilará de una mejor manera la percepción del dolor.

Tratamientos al dolor Lumbar.

El tratamiento que se deba utilizar va a depender del nivel y el tipo de dolor lumbar que se tenga, ya sea agudo o crónico; usualmente, cuando se habla de dolor lumbar agudo, los tratamientos comunes son analgésicos y reposo, los cuales no son del todo la mejor opción, debido a que se puede favorecer la atrofia muscular, la pérdida de masa ósea. Por ende, la mayor recomendación es la actividad física, ya que mejora la conducta y ayuda a disminuir la percepción del dolor. Así, en busca de una mejor calidad de vida, se han implementado escuelas de espalda, donde se educa sanitariamente, se induce al ejercicio y a la buena postura, como herramientas para apaciguar la sintomatología.

Dentro de los objetivos generales que se tienen para el tratamiento de los pacientes están: generar expectativas positivas ante el tratamiento, informar a la población de relación

entre emociones y dolor, ayudar a descubrir cómo regular la percepción del dolor, retomar las actividades diarias y acoplarse al dolor, sin dejar que afecte o perjudique el diario vivir.

Para lograr que los pacientes evadan la percepción del dolor como tal, se utilizan variadas técnicas de psicología, acompañadas de medicamentos y diferentes tratamientos.

Dentro de lo que es el tratamiento al dolor lumbar están la fisioterapia, farmacoterapia y terapias alternativas.

Fisioterapia

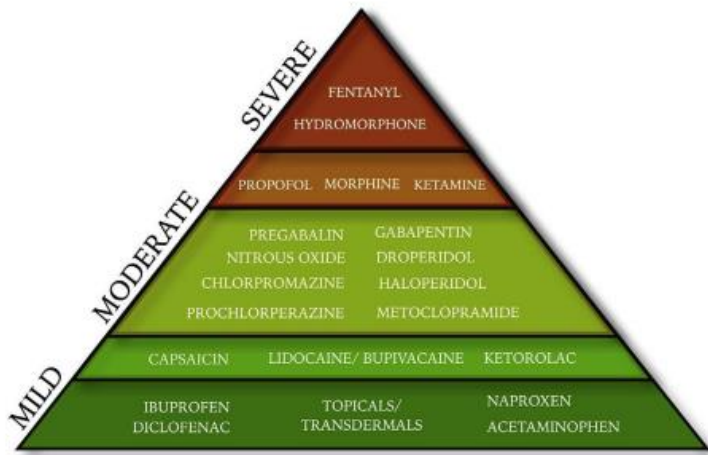
Se debe, inicialmente, hacer un programa de ejercicio, y realizar una rutina progresiva. También es aconsejable acudir a escuelas de espalda para, de esta manera, adquirir más conocimiento de cómo controlar y aliviar el dolor.

Farmacoterapia

- Relajantes musculares, como lo es ciclobenzaprina, para aquellos que sufren de espasmos musculares; sin embargo, no es recomendable el uso crónico de este.
- Antidepresivos tricíclicos: estos presentan un alivio moderado en el dolor lumbar crónico.
- Para ayudar a controlar el dolor, durante periodos cortos, se recomienda paracetamol antes de los AINES.
- Los opioides deben ser utilizados solo cuando otras opciones terapéuticas no funcionen, tomando en cuenta que este tratamiento se debe hacer durante periodos muy cortos de tiempo, ya que su uso es muy complejo.
- Los AINES pueden ser solamente utilizados en periodos cortos para reducir el dolor, nunca por un lapso mayor a tres meses.

Con formato: Fuente: Sin Negrita

Figura 5. Pirámide analgésica. La pirámide analgésica enfatiza un enfoque gradual de los analgésicos, opioides y no opioides, con progresión en analgésicos. fuerza a medida que el dolor progresa en la escala de severidad



Agonista del receptor TRPV1

La capsaicina y el acetaminofeno: los canales de potencial receptor transitorio (PRT) juegan un doble papel en el dolor de señalización. Mientras que la activación inmediata de los canales TRP estimula la señalización del dolor, la estimulación repetida desensibiliza la conducción del dolor de neuronas, silenciando la señal de dolor. Capsaicina y acetaminofeno: ambos funcionan como agonistas del receptor TRPV1³⁴. La capsaicina viene en parche (8%) y crema (0.025–0.075%) en sus respectivas formulaciones.

La capsaicina se usa para tratar la osteoartritis, posherpética, neuralgias, neuropatía diabética e hiperémesis cannabinoide síndrome (CHS), cuando se aplica al abdomen durante las presentaciones de dolor agudo.

Opciones de tratamiento

El enfoque analgésico definitivo proporciona un inicio rápido, un lado limitado, efectos y alivio sostenido adaptado a cada presentación de dolor.

La optimización analgésica requiere un síndrome de dolor centrado en el paciente.

Régimen específico

Un régimen analgésico combinado referido colectivamente como "analgesia equilibrada": puede usarse para tratar el dolor mientras se reduce el perfil general de los efectos secundarios.

La analgesia (CERTA) es una estrategia analgésica multimodal que incorpora analgesia equilibrada, promoviendo un cambio de un sistema basado en un enfoque mecanicista para el manejo del dolor, que se enfoca en vías fisiológicas involucradas en la transmisión de señales de dolor.

Tabla 2. Enfoque de canales-receptores de analgesia dirigida (CERTA) enfoque a la analgesia.

CERTA (Analgesic) Target	Target Analgesics
COX-1, COX-2 Enzyme Inhibitors	Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Ketorolac, Ketoprofen
TRPV1 Receptor Agonists	Capsaicin, Acetaminophen, Paracetamol
Sodium Channel Blockers	Lidocaine, Mepivacaine, Bupivacaine, Chlorprocaine, Procaine
Dopamine Receptor (D1-R, D2-R) Antagonists	Metoclopramide, Prochlorperazine, Chlorpromazine, Haloperidol, Droperidol
Glutamate/NMDA Receptor Antagonists	Ketamine, Nitrous Oxide, Magnesium, Propofol
GABA Receptor Agonists	Propofol
Serotonin (5HT-1) Receptor Agonists	Sumatriptan
Calcium Channel Blockers	Gabapentin, Pregabalin
Mu-opioid Receptor Agonists	Morphine, Oxycodone/Hydrocodone, Fentanyl, Hydromorphone, Tramadol, Buprenorphine
Central Alpha-2 Receptor Agonists	Dexmedetomidine, Clonidine

Al dirigirse a las vías individuales de señalización del dolor, una variedad de medicamentos se puede usar como analgésicos en dosis reducidas, para optimizar la seguridad y la eficacia.

Del régimen analgésico, CERTA enfatiza un enfoque gradual de analgésicos opioides y no opioides, con progresión en la fuerza analgésica, a medida que el dolor progresa en la escala de gravedad.

El propósito de esta revisión es proporcionar una visión general de lo esencial de las opciones farmacológicas disponibles para el manejo del dolor de emergencia, y la evidencia para apoyar su uso. Se enfoca en utilizar una variedad de analgésicos para cubrir todo el espectro de dolor -leve a severo- específico para el paciente y la presentación del dolor.

Consecuencias de tratamientos farmacológicos

Si se habla de los tratamientos que se tienen en la actualidad, es importante tomar en cuenta que la mayoría de estos tienen consecuencias muy marcadas, las cuales afectan a los pacientes, y por ello es importante hacer estudios más a fondo, los cuales puedan resolver esta situación de salud social, para así mejorar la calidad de vida y mejorar, también, los aspectos económicos que este padecimiento afecta.

Consecuencias clínicas y económicas del incumplimiento del régimen terapéutico

La falta de cumplimiento con el régimen terapéutico conlleva múltiples consecuencias, tanto clínicas como económicas, derivadas del incremento de la mortalidad o la morbilidad observadas en los pacientes no cumplidores. La importancia y el horizonte temporal en que se desarrollarán dichas consecuencias dependerán fundamentalmente del tipo de fármaco prescrito y de la enfermedad para la que esté destinado su uso.

Razones relacionadas con el paciente

La edad, el entorno cultural y social del paciente, el nivel de educación, así como su personalidad, condicionan el resultado del tratamiento. Algunos pacientes no cumplen el tratamiento, debido a la creencia de que no han sido tratados correctamente o de que el medicamento no es efectivo, o también por comprender con dificultad las explicaciones médicas relacionadas con el tratamiento. Otras veces, la causa es un simple olvido, o dificultades a la hora de conseguir la medicación.

Razones relacionadas con el fármaco

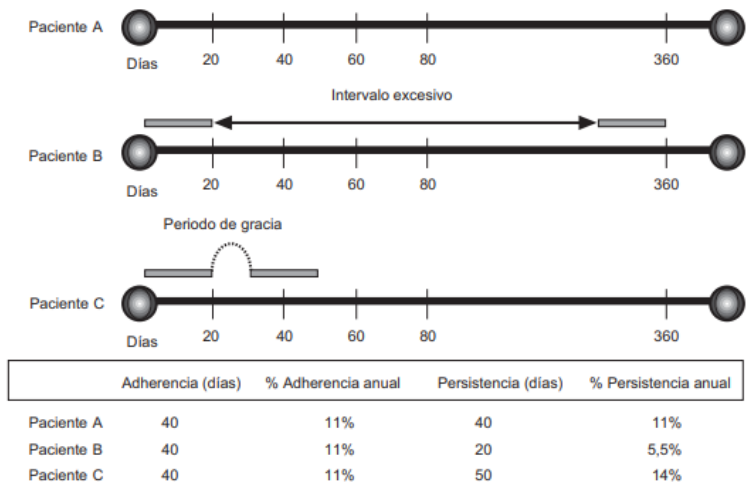
Efectos adversos: la interrupción del tratamiento, debido a la aparición de efectos adversos, es una de las causas más comunes de incumplimiento.

Estos pueden ser la causa del abandono de la pauta terapéutica, o pueden aparecer, también, como consecuencia de la falta de seguimiento de las recomendaciones médicas sobre las pautas de dosificación.

Razones relacionadas con el profesional sanitario

La falta de tiempo en la comunicación médico-paciente, especialmente en niveles básicos asistenciales, unida a dificultades en la comunicación entre ambos, constituye un motivo para el abandono del régimen terapéutico.

Figura 6. Datos reportados en salud percibidos y comunicados por el paciente en cuanto a la adherencia terapéutica



Fuente: Adaptado de (Dailey et al.).

La adherencia se define como el número total de días de toma de medicación, de acuerdo con las pautas del prescriptor durante el periodo de seguimiento.

La persistencia se define como el número de días de utilización continua de la medicación durante un periodo específico.

Se puede establecer, para cada individuo, un periodo de gracia o intervalo permitido para obtener o recargar la medicación prescrita (en este caso, 10 días).

Si el paciente excede este intervalo predeterminado, se considera que no es persistente. La tasa de adherencia y de persistencia se calculan dividiendo el número de días que el paciente ha sido adherente o persistente respectivamente, entre el número de días del periodo de seguimiento (en este caso, 360 días).

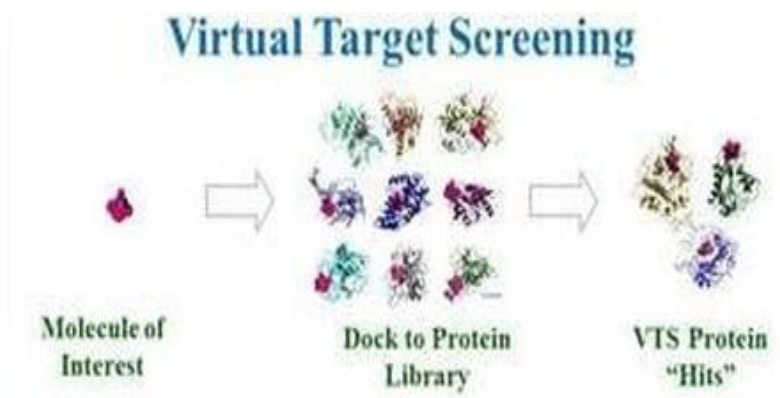
2.19. Métodos de desarrollo de fármacos a través del tiempo.

Gracias al avance de la Química Orgánica y a las tecnologías que son aplicadas a las síntesis químicas, se ha conducido a un aumento del número de compuestos químicos, los cuales son factibles mediante síntesis; esto se debe a gran número de combinaciones químicas que se crean, lo cual implica generar un gran número de reacciones sintéticas a partir de reactivos químicos, ya sea en un mismo reactor o en varios reactores. Estos avances que se han obtenido son potencialmente llamativos para la industria farmacéutica, debido al sinnúmero de fármacos que se podrían encontrar, los cuales podrían tener interacción con cualquier blanco molecular.

Como una manera de acaparar y crear vías que faciliten los avances farmacéuticos, se ha implementado una gran cantidad de tecnología novedosa; como ejemplo de esto está el Screening de Alta Performance, lo cual es una conjunción de robótica y microensayos para evaluar biológicamente.

También se habla del Screening Virtual, un conjunto de técnicas computacionales, las cuales, a partir de la estructura molecular de los compuestos químicos, permite saber cuáles son potencialmente importantes para el desarrollo de fármacos.

Figura 7. Esquema de pasos de Screening Virtual



La detección virtual (VS) es un enfoque práctico, para buscar bibliotecas de moléculas pequeñas que se unen principalmente a objetivos de fármacos, generalmente un receptor de proteína o enzima.

La ventaja de usar la detección virtual es que permite la evaluación automática de bibliotecas muy grandes de compuestos, en muy poco tiempo, a un costo relativamente bajo. Al examinar grandes cantidades de productos químicos, que aquí se refieren a inhibidores enzimáticos, los candidatos que se pueden sintetizar, comprar o probar, se filtran de una biblioteca de gran tamaño.

Aunque pueden tener dificultades para buscar en todo el universo químico, los escenarios VS más prácticos se centran en diseñar y optimizar bibliotecas combinatorias específicas y enriquecer bibliotecas de compuestos disponibles de repositorios de compuestos internos u ofertas de proveedores, a medida que la precisión del método ha aumentado.

Algunas de las ventajas del Screening Virtual SV

- Es la rapidez que permite explorar millones de estructuras químicas.
- Este proceso disminuye los costos considerablemente, debido a que una vez que un laboratorio haya desarrollado o adquirido una base de datos y el software, el costo de este disminuye drásticamente.
- Por su carácter teórico, no requiere una muestra de los compuestos de la base de datos, y se puede realizar también sobre estructuras hipotéticas, para el estudio que se quiere generar.
- Se tiene la posibilidad de encontrar nuevas indicaciones terapéuticas, lo cual permite responder a las diferentes necesidades que tiene la población.
- Responde a las pautas de bioética que existen a nivel internacional, lo cual pretende la realización de ensayos *in vitro* previos a los ensayos preclínicos y clínicos *in vivo*.

Las técnicas de SV se clasifican en grupos, según el enfoque en el blanco molecular o ligando.

Primeramente, se encuentra aquel que está basado en el receptor, el cual podrá ser utilizado cuando se disponga de la estructura 3D del blanco molecular por cristografía de rayos X, RMN o modelado por homología.

Después se tienen los que están basados en los descriptores; estos son variables que reflejan algún aspecto de la estructura molecular, mediante diferentes técnicas, como lo es la de modelado, en la que se puede llegar a establecer la relación entre uno o varios descriptores y, con ello, evidenciar una actividad biológica de interés.

Cuando se habla de metodología basada en superposición, se puede explicar, como ejemplo, un análogo rígido con la rotación de los enlaces restringidos, y por ello menor liberación conformacional; entonces mediante este sistema, se pueden llegar a extraer las características químicas y geométricas, y a través de esto, derivar un farmacóforo, el cual puede funcionar para la búsqueda de nuevos ligandos.

Método basado en similitud, este se utiliza cuando no se dispone de un número suficiente de compuestos activos que actúen por el mecanismo molecular; entonces se efectúa esto para, de alguna manera, medir la similitud estructural de un compuesto de la base de datos, con respecto a uno ya conocido.

Para tratar de exponer y explicar, de una manera más detallada, cada uno de los métodos, se realizará una comparación sobre ventajas y desventajas de los diferentes enfoques.

Tabla 3: Cuadro comparativo enfoques

Ventajas		Desventajas
Enfoque en el receptor	Fácil interpretación de los resultados.	Se requiere disponer de la estructura de rayos X o RMN.
Superposición.	Se pueden utilizar, aun cuando se conocen, pocos ligandos del blanco molecular.	Alto costo computacional, además de que debe partir de un criterio, para así poder evaluar otros diferentes criterios.
Descriptores 3D.	Posibilidad de modelar parámetros farmacocinéticos.	Debe disponer de un número mínimo de ligandos conocidos, con el fin de derivar a QSAR.

Comentado [AAW4]: Nivel 1: Centrado, en negrita y la primera letra de cada palabra en mayúscula a excepción de artículos y preposiciones y sin punto final

Tamaño de fuente debe ser 12

Descriptores 2D.	Bajo costo computacional, que permite ser aplicados en tiempos razonables, poseen la posibilidad de modelar parámetros farmacocinéticos.	Dificultades para interpretar los modelos; es difícil discriminar isómeros ópticos.
Similitud.	Bajo costo computacional, puede ser utilizado aun cuando se obtiene un número limitado de ligandos.	No es claro acerca de la favorabilidad o desfavorabilidad a la actividad; posee dificultad para discriminar isómeros ópticos si son en 2D.

Diseño y desarrollo de fármacos

La mayoría de los medicamentos que están en uso clínico son el resultado de un proceso de investigación muy complejo.

Por lo mismo, es necesaria la unión de esfuerzos de diferentes disciplinas científicas, para descubrir y desarrollar medicamentos con efectos clínicos benéficos y efectos secundarios mínimos.

Aunque el descubrimiento y desarrollo de medicamentos se ha hecho durante muchos años usando únicamente métodos experimentales, se espera que el proceso se acelere gracias al uso de métodos de cómputo (también llamados *in silico*) que permiten codificar con precisión modelos teóricos, y son capaces de procesar grandes cantidades de información.

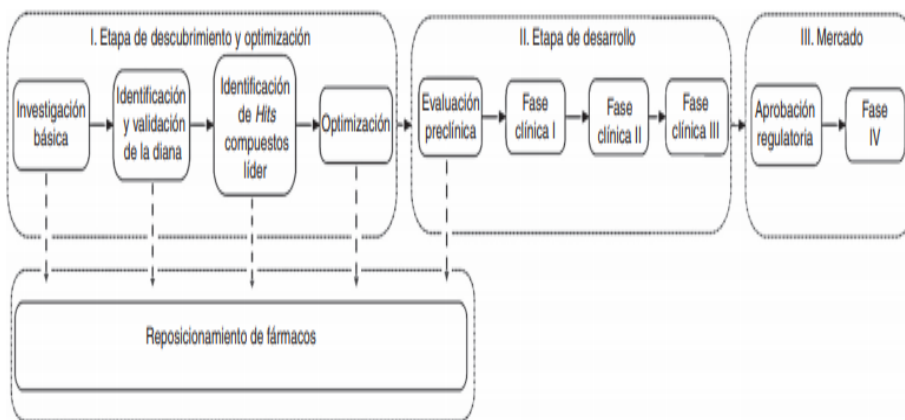
Además, en muchos proyectos, la aplicación de modelos generados *in silico* contribuye a entender los mecanismos de acción de los principios activos de los medicamentos o a mejorar las propiedades de los mismos. Un ejemplo es la optimización de los fármacos de origen natural.

En la actualidad, se hacen esfuerzos para mejorar las propiedades de estos medicamentos (como reducir efectos secundarios), o buscar actividades biológicas potenciales de compuestos químicos aislados de fuentes naturales. (Medina-Franco, 2013).

Etapas del desarrollo de fármacos

La figura 8 muestra las etapas principales de un modelo clásico para el desarrollo de un medicamento.

Figura 8. Etapas principales en el desarrollo clásico de un medicamento



Estos son ejemplos recientes de fármacos desarrollados con la ayuda de métodos computacionales.

Tabla 4. Cribado virtual de fármacos aprobados: reposicionamiento de fármacos

Fármaco	Aplicación	Técnica computacional	Farmacéutica
Crizotinib	Agente antineoplásico (cáncer de pulmón)	Acoplamiento molecular	Pfizer
Rilpivirina	Antiviral (infección por el VIH)	Acoplamiento molecular	Janssen Pharmaceuticals
Zelboraf	Agente antineoplásico (melanoma)	Acoplamiento molecular y análisis de subestructuras	Roche
Boceprevir	Antiviral (infección por el virus de la hepatitis C, VHC)	Acoplamiento molecular	Merck & Co

El reposicionamiento de fármacos consiste en encontrar una nueva aplicación terapéutica distinta por la que fue diseñado un fármaco, y que no necesariamente tiene que ser la misma dosis.

El objetivo de esta estrategia es reducir los gastos y tiempos de investigación. Casos exitosos de reposicionamiento de fármacos se han discutido recientemente. (Naveja, Duenas-González & Medina-Franco, 2016).

A partir de la hipótesis de que «moléculas similares tienen propiedades similares», se han aplicado estrategias computacionales encaminadas a reposicionar fármacos. Un ejemplo es el esfuerzo de reposicionar la olsalazina como anticancerígeno.

La olsalazina es un antiinflamatorio aprobado para su uso clínico. La olsalazina fue identificada como un agente hipometilante gracias a la búsqueda de similitud asistida por computadora en DrugBank. (Méndez-Lucio, Tran, Medina-Franco, Meurice & Muller, 2014).

Quimioinformática

La quimioinformática es una herramienta que surge de la combinación de recursos informáticos y datos químicos, y se emplea en el manejo, visualización y análisis sistemático de información química.

Esta herramienta permite analizar eficientemente miles de datos. A través de métodos quimioinformáticos, es posible manejar y organizar información, visualizar el espacio químico, hacer minería de datos y establecer asociaciones matemáticas entre la estructura y actividad. Un ejemplo clásico son las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR, por sus siglas en inglés).

Bases de datos públicas

La quimioinformática tiene aplicaciones especialmente valiosas en el análisis y manejo de bases de datos moleculares. Ejemplos de colecciones usadas con frecuencia en descubrimiento de fármacos son ZINC, DrugBank, ChEMBL, Binding Database y PubChem.

Estas colecciones discutidas en otros artículos (Nicola, Liu & Gilson, 2012; Scior, Bernard, Medina-Franco & Maggiora, 2007) contienen información para realizar cribado virtual, quimiogenómica, análisis estructura-actividad y reposicionamientos de fármacos, entre otros.

Análisis computacionales en línea

La información contenida en bases de datos públicas se puede analizar con recursos integrados en la misma base de datos.

Un ejemplo de este tipo de plataformas es PubChem BioAssay Database. PubChem también tiene herramientas que permiten hacer el análisis de todos los datos, tales como análisis de relaciones estructura-actividad y agrupamiento.

Relaciones estructura-actividad

Cuando no se conoce la estructura del receptor, se utilizan métodos basados en el ligando, los cuales dependen de la información disponible para estructuras químicas.

El proceso comienza con la investigación sobre las causas de una enfermedad, que en algunos casos puede llevar a la identificación de una o varias dianas moleculares asociadas con esa enfermedad.

Los pasos siguientes involucran la identificación de compuestos activos con la diana molecular y la optimización de su actividad biológica. Estos ensayos se hacen *in vitro*, con blancos moleculares aislados de las células.

Los compuestos activos se someten a varias evaluaciones experimentales, que implican ensayos en líneas celulares, en animales y pruebas clínicas en humanos.

Los compuestos que pasan satisfactoriamente por todas las etapas son aprobados para uso clínico por un agente regulatorio, por ejemplo, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México o la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos.

Probabilidades de éxito en el desarrollo de fármacos

La mayoría de los compuestos que muestran actividades *in vitro* con las dianas moleculares fallan las pruebas siguientes. Esto se debe frecuentemente a sus pobres propiedades farmacocinéticas y toxicidad.

Es decir, además de que un compuesto es activo con los blancos moleculares deseados, también afecta otros procesos fisiológicos, y no pueden usarse en forma segura en humanos.

Se estima que de cada 9,000 moléculas biológicamente activas solo una tiene uso clínico. A pesar de que el modelo de desarrollo de fármacos de la figura 1 se sigue aplicando con éxito, no necesariamente es el más eficiente. Cada vez hay mayor evidencia que un fármaco interacciona con diversos blancos moleculares.

En varios casos, el efecto clínico se debe a la interacción con múltiples dianas, dando origen al concepto de polifarmacología. De esta manera, la polifarmacología está modificando el paradigma actual de diseño de fármacos, de un diseño dirigido a una sola diana, al diseño dirigido simultáneamente a múltiples blancos terapéuticos.

Esta estrategia se conoce como diseño multiobjetivo, y una de las metas es diseñar una «llave maestra» que se una selectivamente a una serie de blancos moleculares, que produzcan una respuesta clínica deseada.

Estrategias para identificar compuestos líderes

Hay diversas estrategias experimentales y/o computacionales para identificar compuestos activos que se consideran líderes para implementar un programa de optimización:

- Optimización de fármacos ya aprobados para su uso clínico. La optimización puede consistir en mejorar la eficacia del medicamento o reducir efectos secundarios.
- Ensayo biológico sistemático de colecciones de compuestos. Un caso típico son las pruebas biológicas de alto rendimiento (en inglés high-throughput screening [HTS]). En HTS se usan robots, para evaluar en pocas horas colecciones con miles o millones de moléculas.
- Uso de información biológica disponible. Por ejemplo, si se conoce el mecanismo de acción de un sustrato se diseñan compuestos que se espera sigan el mismo mecanismo de acción.

Importancia de las propiedades fisicoquímicas del fármaco

Para alcanzar una eficacia terapéutica óptima, hay que tener en cuenta todos y cada uno de los procesos constituyentes del LADME (Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción).

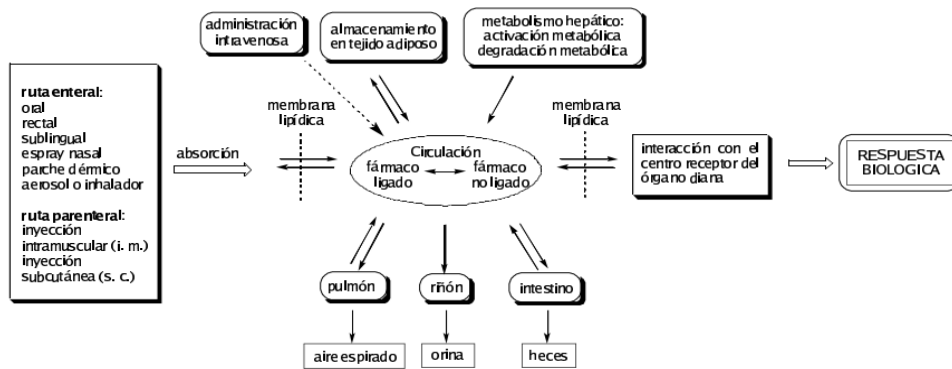
Las propiedades fisicoquímicas del fármaco van a condicionar muchos de estos procesos, por lo que son de gran importancia en cuanto a la biodisponibilidad del fármaco.

Así, por ejemplo, de la solubilidad en agua y en lípidos dependerá el grado de absorción a través de las membranas, la acumulación en depósitos grasos (distribución) o la velocidad de eliminación. Además, en los fármacos ionizables (ácidos o bases, que constituyen la inmensa mayoría de los fármacos conocidos) hay que tener en cuenta: el grado de ionización para cuantificar la absorción a través de membranas.

Otras propiedades físico-químicas, tales como el grado de fijación a proteínas plasmáticas o la magnitud molecular, pueden influir sobre la distribución del fármaco o sobre su eliminación.

Las propiedades físico-químicas también pueden determinar la capacidad de un fármaco para formar enlaces con la biofase.

Figura 9. Procesos que determinan la biodisponibilidad de un fármaco según su vía de administración



Energía libre de gibbs

Conceptualmente, el cambio en la energía libre de Gibbs, es la energía que puede utilizarse para hacer trabajo.

Para calcular la energía libre de Gibbs se utiliza la siguiente ecuación:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \text{ ECUACIÓN DE GIBBS}$$

La espontaneidad de una reacción química se predice al conocer y comprender cómo interactúan la entalpía ΔH , la entropía ΔS y la temperatura T .

Esta interacción fue ampliamente estudiada por el Físico Matemático J. Williard Gibbs, quien estudió las variables involucradas en una reacción química (temperatura, presión, energía, volumen y entropía), logrando unificarlas en una ecuación de primer orden, que denominó "Regla de Fases", y más adelante se llamó ecuación de Gibbs.

Su principal contribución fue la introducción del concepto de energía libre, actualmente denominado “energía libre de Gibbs” en su honor.

La energía libre relaciona la tendencia de un sistema físico o químico a reaccionar ante cambios de entropía, energía y temperatura. Desde el punto de vista matemático, un resultado negativo será indicativo que la reacción ocurrirá espontáneamente en la dirección que se encuentra escrita la reacción, un resultado positivo lo contrario, y un resultado igual a cero, será indicativo de que la reacción no se está desplazando a los productos ni a los reactantes.

En todos los procesos conocidos, donde existe liberación o absorción de energía, la cantidad de energía disponible para hacer trabajo se puede calcular restando a la energía total del sistema denominada ΔH , el calor que se disipa; esto es el efecto de la temperatura y la entropía ($T\Delta S$), también conocido como “la energía no aprovechable”.

Los signos que adquiere la ecuación de energía libre se asocian conceptualmente con la dirección en que naturalmente ocurrirá dicha reacción. Por ejemplo, la producción de azúcar mediante el proceso de fotosíntesis posee un valor de energía libre de Gibbs de 28000 KJ/mol, lo que significa que este proceso no ocurre espontáneamente en esa dirección, se sabe que para que ocurra debe mediar el efecto energético de la luz solar, además del trabajo de las plantas.

Por su parte, la reacción contraria, esto es, la quema de azúcar, permite utilizar esta cantidad de energía libre disponible en diversas actividades. Vale recalcar que cuando se invierte la dirección de una reacción química, el signo asociado al ΔG también cambia.

Tabla 5. Resumen de valores de espontaneidad de energía libre de Gibbs

$\Delta G > 0$, positivo	Reacción no espontánea en el sentido que está escrita.
$\Delta G = 0$	No se observa la ocurrencia de la reacción.
$\Delta G < 0$, negativo	La Reacción será espontánea en el sentido que está escrita.

Casos exitosos

Los cálculos computacionales han tenido un papel significativo en la investigación de moléculas que actualmente se encuentran en uso clínico. Por ejemplo, el DIFAC ya ha tenido contribuciones notables en el tratamiento del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, en infecciones por el virus de la influenza y en el tratamiento del glaucoma. (Medina-Franco, 2007; Talele, Khedkar & Rigby, 2010).

En agosto de 2011, crizotinib (Xalkori; Pfizer) fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Crizotinib fue descubierto a través de estudios para identificar inhibidores similares a fármacos potentes de la tirosina quinasa del receptor de MET. Posteriormente, también se observó que era un inhibidor potente de ALK. Este descubrimiento se dio a partir de ensayos biológicos y de estudios de acoplamiento molecular.

Actualmente, se ha observado un desarrollo de resistencia adquirida hacia el crizotinib, y entre los mecanismos identificados se encuentra la adquisición de mutaciones de resistencia secundaria dentro del dominio de tirosina quinasa de ALK, los cuales también pueden ser

estudiados por medio de estudios de acoplamiento molecular y dinámica molecular (Cui et al., 2011).

Importancia de las bibliotecas virtuales

En la actualidad, existe una controversia sobre la gestión del conocimiento, a pesar de que lo recomendado sería tratar este tema como una forma de gestionar la información, tanto interna como externa, para así poder generar nuevas aportaciones que influyan en el desarrollo de productos y/o servicios con alto valor agregado, porque es un hecho que los conocimientos adquiridos pueden gestionarse solo cuando se plasman en forma de información; esta, una vez que se encuentra reunida, organizada, almacenada y compartida, ya sea a bases de datos, comunidades virtuales, entre otros medios de transferencia de datos e información. (Zamora & Cedeño, 2008).

En los modelos educativos que existen actualmente, la gestión y documentación de la información, así como el conocimiento, se perfilan como componentes estratégicos de gran magnitud. La manera tradicional en que se orientan los proyectos de gestión de la información o de la documentación cambia cuando se considera un verdadero componente de la estrategia educacional. Esta variación afecta a los centros de educación a distancia, y también, a las universidades "tradicionales", eso sí, a estas desde el punto de vista teórico.

Un aspecto fundamental es que la biblioteca virtual profundiza la revolución tecnológica que se está viviendo, y este evento ha sido el motor de este cambio. Por esta

razón, muchas veces se simplifica la actuación frente a la nueva realidad, centrándola en la implementación de herramientas informáticas que brindan resultados a corto plazo. Esta situación ha generado desencantos, e incluso, tecnologías con mala fama. Aun así, se observa una serie de tendencias imparable, que se dedican a centrar el conjunto de buenas prácticas en la gestión de la información en las organizaciones y el cambio de ciertos conceptos tradicionales. (Zamora & Cedeño, 2008).

Es importante que estos cambios se incorporen a las habilidades de los gestores de investigación. Cuando se imparten conocimientos sobre la formación de habilidades en la gestión de la información a investigadores, estudiantes universitarios, especialistas, técnicos en áreas del conocimiento afines a su especialidad en las instituciones educativas, se logra crear un clima suficiente de confianza, que permite acceder a información, sin avergonzarse.

Es un hecho que rápidamente aparecen contradicciones y confusiones derivadas de cómo se utilizan las habilidades de gestión, tanto en la literatura académica, como en la técnica o la comercial.

La confusión se vuelve mayor cuando las denominaciones se rigen por las leyes del mercadeo. Hay algunas aplicaciones que, realizando sustancialmente las mismas funciones mejoradas en sucesivas versiones, han pasado de venderse como sistemas de gestión documental, a sistemas de gestión del conocimiento y ahora sistemas de gestión de contenido. El tema de la definición es tan complejo porque toda forma parte de una misma realidad. La información que se puede registrar es, mientras no se demuestre lo contrario, la única que se puede gestionar. Y la información solo se puede registrar de dos formas:

1. Bases de datos.
2. Documentos.

Si se habla de contenidos, no puede ser otra cosa que bases de datos y documentos. Si hay referencia al término conocimiento, se sitúa en un nivel superior de trabajo intelectual, que implica que la información haya sido procesada por un sujeto pensante, pero cuando se trata de “gestionar conocimiento” todavía no se ha visto una sola experiencia que no pase en

mayor o menor medida, porque los conocimientos sean volcados en documentos o bases de datos para que puedan ser compartidos. (Zamora & Cedeño, 2008).

En muchos casos, la implantación de tecnologías de gestión de la información se ha realizado sin tener en cuenta el ciclo de vida de la misma. A los documentos electrónicos o los registros de bases de datos no se les aplicaba ninguna política de conservación y/o eliminación, similar a las que se podían aplicar a sus paralelos en papel. Se establecían las fórmulas para que la información formase parte del sistema y estuviese accesible, pero no se pensaba en otros aspectos de futuro. (Zamora & Cedeño, 2008).

De esta forma, muchos sistemas se convirtieron en sacos sin fondo, que crecían hasta convertirse en verdaderos dolores de cabeza para sus administradores informáticos. A la necesidad de buscar solución al crecimiento infinito de la información electrónica que puede generar una organización, se suma la certeza de que algunos documentos electrónicos tienen valor a largo plazo, bien sea de tipo legal, probatorio o informativo. Todo esto lleva a la búsqueda de soluciones que no se queden en el corto plazo, y que sean capaces de prever de forma lógica la gestión de la información a medio y largo plazo. (Zamora & Cedeño, 2008).

La visión global del estado de la cuestión presenta dos realidades que pueden parecer contrapuestas, pero que en realidad son complementarias: por un lado, se vuelve la cabeza a los principios, disciplinas y profesionales que se han encargado de la gestión de la información tradicionalmente, como son los documentalistas y bibliotecarios. Por otro, las novedades tecnológicas imponen un ritmo creciente de adaptación y cambio. (Zamora & Cedeño, 2008).

Estas novedades pueden afectar a elementos fundamentales del cuerpo teórico de la gestión de la información, como el mismo concepto de documento. La respuesta, que las organizaciones demandan, requiere que estos elementos se combinen en adecuada proporción, para ser capaces de proponer soluciones con proyección de futuro, que se integren en la estrategia institucional. (Zamora & Cedeño, 2008).

Descubrimiento de nuevos fármacos analgésicos y antiinflamatorios por medio de plantas, a través de la historia

La integración y utilización de las plantas medicinales, en el tratamiento de diversas reacciones inflamatorias, son prácticas comunes en el tratamiento del reumatismo. Hoy día es evidente que el interés de las sustancias antiinflamatorias de origen vegetal va en aumento, porque ofrecen, en algunos casos, ventajas en relación a los antiinflamatorios clásicos, como es la baja incidencia de efectos secundarios. (López, 2003).

La patología conocida como artrosis es caracterizada por la inflamación; es muy común cuando se poseen 50 o más años, y la probabilidad de tenerla aumenta con el hecho de ser mujer. La artritis reumatoide, enfermedad que padece una de cada 100 personas, también es más frecuente entre las mujeres. Se trata de una enfermedad autoinmunitaria, que se caracteriza por la inflamación de una o varias articulaciones. Se cree que se debe a un conjunto de factores de origen genético e inmunológico, disminuye la esperanza de vida 5-10 años y, además del dolor y la inflamación, la enfermedad puede ocasionar deformidades físicas graves y lesiones orgánicas. (López, 2003).

Capsaicina

Origen y distribución.

Figura 10. Fruto de chile



Los Ajíes o chiles son nombres colectivos para las especies cultivadas del género *Capsicum*. La expresión ají es de origen antillano, y fue extendida por los españoles por todo Sudamérica, mientras que chile de origen mexicano, se usa desde México a Costa Rica; por otro lado, el término pimienta es utilizado para ciertos cultivares poco picantes, el cual se deriva de la pimienta, una especia oriental con la que fueron confundidas inicialmente los *Capsicum*. Los ajíes son originarios y domesticados en América cuya área de diversidad está localizada en la región andina y amazónica de América del sur Bolivia y el sur de Brasil. (Vacas, 2008).

En el Ecuador, es posible que el cultivo de ají (*Capsicum sp.*) se remonte a la cultura Valdivia. Así, en el Ecuador existen nueve especies *Capsicum annum*, *Capsicum baccatum*, *Capsicum chinense*, *Capsicum dimorphum*, *Capsicum galapagoense*, *Capsicum hookerianum*, *Capsicum lycianthoides*, *Capsicum pubescens* y *Capsicum rhomboideum* y más de 60 variedades tradicionales en cultivo. Las colecciones botánicas provienen de las provincias de Azuay, Chimborazo, Cotopaxi, Imbabura, Loja y Pichincha. (Vacas, 2008).

La clasificación de los *Capsicum* cultivados es difícil, debido al gran número de variedades y a la falta de características definidas entre cada especie. Además, se han registrado aproximadamente veinte especies silvestres, todas sudamericanas siendo *Capsicum annuum* (incluye variedades de chiles, pimientos, paprika, jalapeño, cayena, entre otros) originaria de México, la más difundida en todo el mundo.

Las especies *Capsicum baccatum*, *Capsicum chinense*, *Capsicum frutescens* y *Capsicum pubescens* son originarias de América del sur. (Rodríguez, s.f.).

Descripción botánica de la planta

Los *Capsicum* son plantas herbáceas, semiarbusivas, de diferente porte y tamaño cuyo período de vida es menor a un año. Alcanzan entre 0.3 y 1.5 metros de altura, dependiendo principalmente de la variedad, condiciones climáticas y fertilización. Los tallos y ramas se forman en lugares donde el nudo superior posee yemas floríferas y dos ramillas que forman un dicasio. La rama más grande continúa el crecimiento, y en su nudo superior se repite el modelo de inflorescencia y ramas. Las hojas son, generalmente, elípticas con el ápice agudo y la base asimétrica, que varía entre especies. Las flores se presentan dos por nudo con pedicelos erectos o doblados en la antesis. El cáliz es cupular, liso con dientes cortos y prominentes.

El género *Capsicum* presenta diferentes colores de flor, que hace referencia a su especie. Se definen dos grupos de flores: blancas y púrpuras. En el grupo de flores blancas se encuentra el *Capsicum baccatum*, *Capsicum annuum*, *Capsicum chinense*, *Capsicum frutescens*. El grupo de las flores púrpuras se encuentra en las especies *Capsicum eximium*, *Capsicum cardenasii* y *Capsicum pubescens*: El fruto es de pulpa firme, rojo o amarillo. (Pardey, 2008).

Composición química

La capsaicina es un compuesto orgánico nitrogenado de naturaleza lipídica, frecuentemente clasificado como un alcaloide. La capsaicina no es un compuesto simple, sino que se trata de una mezcla de varias amidas conocidas con el nombre de capsaicinoides. En cuanto a su estructura química, consiste en un núcleo fenólico unido mediante un enlace amida a un ácido graso. (Molina, 2009).

La porción fenólica es la vainillilamina, constituida por medio de la fenilalanina a través de la ruta de los fenilpropanoides, mientras que el ácido graso se forma a partir de aminoácidos de cadena lateral ramificada, ya sea valina, leucina o isoleucina. (Fernández, 2007).

Mecanismo de acción

Se ha demostrado que la capsaicina reduce la cantidad de sustancia P asociada con la inflamación; sin embargo, no se cree que este sea su principal mecanismo para aliviar el dolor. El mecanismo de acción de la capsaicina se atribuye a la "desfuncionalización" de las fibras nociceptoras, al inducir una reacción de hipersensibilidad tópica en la piel. (DrugBank, 2019).

Esta alteración en los mecanismos de dolor se debe a muchos de los siguientes: pérdida temporal del potencial de membrana, incapacidad para transportar factores neurotróficos que conducen a un fenotipo alterado y retracción reversible de los terminales de fibra nerviosa epidérmica y dérmica. (DrugBank, 2019).

Toxicidad

La capsaicina puede causar irritación grave, conjuntivitis y lagrimeo por contacto con los ojos. Induce una sensación de ardor y dolor en caso de contacto con los ojos y la

piel. Como también es irritante para el sistema respiratorio, causa irritación pulmonar y tos, así como broncoconstricción. Otros efectos respiratorios incluyen laringoespasma, hinchazón de la laringe y los pulmones, neumonitis química, paro respiratorio y efectos en el sistema nervioso central, como convulsiones y excitación. (DrugBank, 2019).

Curiosidades sobre la Capsaicina

En más de una ocasión, al comer algo muy picante, se desea deshacerse de esa sensación tomando abundante agua. Craso error. Si se analiza la estructura de la capsaicina, se observa que es un compuesto bastante apolar, con cadenas hidrocarbonadas largas. Por tanto, tomar agua no quita el picor, pues no se logra disolver la capsaicina. Lo mejor es ingerir algo que ayude a disolverla, como leche (por las grasas que posee), mantequilla, una cucharada de aceite de oliva o un pedazo de pan, lo cual es más efectivo. (Cedrón, 2013).

No todos los picores de los alimentos se deben a la capsaicina. Por ejemplo, la cebolla o el ajo producen cierto picor, pero esto se debe al azufre presente en algunos de los compuestos químicos que poseen. Este picor se reduce al calentarlos (ya que las moléculas cambian de estructura), cosa que no ocurre con el ají, en el que la capsaicina no se altera al calentarla. (Cedrón, 2013).

El grupo amida es fundamental para que la capsaicina produzca picor. El capsiato, un isómero de la capsaicina en que el grupo amida se ha intercambiado por un éster, posee las mismas propiedades analgésicas que la capsaicina, pero no presenta picor. (Cedrón, 2013).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

De acuerdo con Hernández, Baptista & Fernández (2014), las investigaciones que utilizan los métodos mixtos “implican un conjunto de procesos de recolección, análisis y vinculación de datos cualitativos y cuantitativos como los son las propiedades fisicoquímicas y afinidad de ligándose a sustratos (valor de la energía de entalpía) respectivamente, en un mismo estudio para responder a un planteamiento del problema” (p. 536). Es por esto que se indica que la investigación es de tipo mixta, ya que cumple con los requisitos de este género.

Dichos autores son quienes han elaborado con más detalle los rasgos y ventajas de este enfoque, que implica “un conjunto de procesos sistemáticos, empíricos y críticos de investigación” en el caso de este estudio.

Los autores citados amplían su disertación sobre los enfoques mixtos, citando a Lieber & Weisner, quienes hablan sobre las ventajas que tienen su aplicación en las investigaciones; entre ellas, su naturaleza complementaria de las aproximaciones cuantitativa y cualitativa.

La primera representa los fenómenos mediante el uso de números y transformaciones de números, como variables numéricas y constantes, gráficas, funciones, fórmulas y

modelos analíticos; mientras que la segunda a través de textos, narrativas, símbolos y elementos visuales. Así, los métodos mixtos caracterizan a los objetos de estudio mediante números y lenguaje e intentan recabar un rango amplio de evidencia para robustecer y expandir nuestro entendimiento de ellos. (Lieber & Weisner, citados por Hernández, Baptista & Fernández, 2014).

Otros autores citados también exponen más ventajas:

- La triangulación, la expansión o ampliación, la profundización y el incremento de evidencia mediante la utilización de diferentes enfoques metodológicos proporcionan mayor seguridad y certeza sobre las conclusiones científicas. Producir datos más “ricos” y variados mediante la multiplicidad de observaciones, ya que se consideran diversas fuentes y tipos de datos, contextos o ambientes y análisis. (Todd, Nerlich & McKeown, citados por Hernández, Baptista y Fernández, 2014, p. 537).
- Potenciar la creatividad teórica por medio de suficientes procedimientos críticos de valoración. (Clarke, 2004). Apoyar con mayor solidez las inferencias científicas, que si se emplean aisladamente (Feuer, Towne & Shavelson, citados por Hernández, Baptista & Fernández, 2014, p. 537).
- Permitir una mejor “exploración y explotación” de los datos (Todd, Nerlich & McKeown, citados por Hernández, Baptista & Fernández, 2014, p. 537).
- Posibilidad de tener mayor éxito, al presentar resultados a una audiencia hostil. Por ejemplo, un dato estadístico puede ser más “aceptado” por investigadores cualitativos si se presenta con segmentos de entrevistas.

En cuanto a estas ventajas, se puede destacar la importancia de implementar métodos cuantitativos, para brindar una base de datos, en la cual el análisis de resultados y su interpretación posean una base más sólida para demostrar su veracidad.

1.2. Alcance de la investigación.

El trabajo exploratorio cumple con las características de ser poco realizado, el crear una nueva molécula de la capsaicina define que se encuentre en este tipo de investigación. Se pretende conocer las posibles nuevas características de una mejora de la molécula, con lo cual se pueda obtener mejores cualidades fisicoquímicas para mejorar efectos terapéuticos; así se resalta y denota una investigación que determina la causa de un fenómeno nuevo; por esto se trata de un modelo con alcance explicativo. (Hernández, Baptista & Fernández, 2014).

1.3. Criterios de inclusión y exclusión.

En la investigación se van a incluir artículos primordialmente en español e inglés; también se utilizará información que no tenga más de 20 años de antigüedad, a excepción de que la información se considere sumamente relevante para la investigación.

En cuanto a los criterios de exclusión, se descarta toda aquella información que provenga de una fuente no fidedigna para el autor o material que provenga de portales web, cuya reputación no sea bien vista.

1.4. La química computacional y los programas utilizados en esta investigación

El objetivo principal de esta investigación se dirige específicamente a la implementación de diferentes herramientas biocomputacionales, para obtener la información sobre la molécula Capsaicina y la posterior formulación de análogos.

Primero, es necesario citar a Matheus Camacho (2012) quien hace una exposición bastante completa de lo que es la química computacional, esta, como método, “estudia la composición, estructura y propiedades de la materia, además de los cambios que esta experimenta durante las reacciones y su relación con la energía”. (p. 17).

En la línea de este autor, con la química computacional se puede estudiar desde la explicación microscópica de propiedades físicas, en este caso, de la capsaicina, hasta los enlaces químicos que determinan las funciones de moléculas. En este caso, la modificación de la molécula se ve facilitada con los medios, que son los programas computacionales.

Los métodos de la química computacional constituyen herramientas de gran potencia y efectividad en el diseño de fármacos, la elucidación de la estructura de moléculas de alta complejidad, y de los mecanismos de reacción, con la ventaja de ser muy baratos y generalmente rápidos, por demás de no generar daños al medio ambiente. (Matheus Camacho, 2012).

Lo que se presenta a continuación se conoce también como visualizadores y constructores moleculares, aplicaciones para química computacional desarrolladas para ahorrar a los investigadores tiempo valioso y recursos económicos.

Para la obtención de información detallada de la molécula de inicio Capsaicina se contó con el DrugBank, PDB, Swiss-Prot, KGG, PubChem, entre otros a continuación mencionados.

La base de datos de DrugBank

Es un recurso único de bioinformática y química, que combina datos detallados de medicamentos, con información exhaustiva sobre los objetivos de los medicamentos.

Además, se implementó el uso de El Banco de Datos de Proteínas (PDB), con el fin de reforzar la información obtenida de DrugBank.

El Banco de Datos de Proteínas [PDB] (Anders & Nicola, 2012)

Es un archivo mundial de datos estructurales sobre las moléculas biológicas, en su mayoría proteínas. El Banco de Datos de Proteínas [PDB] es administrado por diversas organizaciones asociadas responsables del depósito, mantenimiento, procesamiento, y libre suministro de estos datos biológicos para la comunidad científica. Para proporcionar flexibilidad, extensibilidad y facilidad de intercambio de datos, los datos del PDB se encuentran disponibles en formato XML. Este formato XML está definido por un XML Schema, conocido como Lenguaje de Marcación del Banco de Datos de Proteínas (PDBML).

La información estructural incluye las coordenadas en 3-D de los átomos de la molécula(s) que consisten en una proteína. Estas coordenadas atómicas son también conocidas como la *estructura 3-D* o *estructura terciaria*. La estructura terciaria de una proteína está estrechamente acoplada a su función. Por lo tanto, conocer la estructura terciaria a menudo ayuda a entender la función intrínseca de la proteína. Por ejemplo, la estructura terciaria puede ser útil para explicar las enfermedades o desarrollar nuevas drogas. La estructura terciaria también puede ser explotada para la búsqueda de interacciones entre las proteínas en PDB.

Como en diciembre de 2010, el repositorio del Banco de Datos de Proteínas tuvo 70.000 entradas (documentos XML) que contienen más de 500 millones de coordenadas de átomos. El tamaño descomprimido total es de más de 750 GB. Los documentos individuales XML en el intervalo de PDB van desde unos pocos MB a más de 1 GB de tamaño. Con base en el rápido crecimiento del repositorio PDB en los últimos años (véase la figura 1), se espera que continúe aumentando el tamaño del PDB de manera importante. En consecuencia, la búsqueda y el análisis de esta información es cada vez más difícil, como en diciembre de 2010, el repositorio del Banco de Datos de Proteínas tuvo 70.000 entradas (documentos

XML) que contienen más de 500 millones de coordenadas de átomos. El tamaño descomprimido total es de más de 750 GB. Los documentos individuales XML en el intervalo de PDB van desde unos pocos MB a más de 1 GB de tamaño. Con base en el rápido crecimiento del repositorio PDB en los últimos años (véase la figura 1), se espera que continúe aumentando el tamaño del PDB de manera importante. En consecuencia, la búsqueda y el análisis de esta información es cada vez más difícil. Un enfoque típico para analizar los datos del PDB es escribir una aplicación personalizada o un conjunto de scripts que buscan los documentos PDBML, con el propósito de una pregunta de investigación muy específica. Las desventajas de este enfoque incluyen los hechos siguientes:

- El desarrollo de un código personalizado, cada vez que se lleva a cabo una nueva investigación, es muy laborioso y requiere mucho tiempo.
- El rendimiento es a menudo pobre, debido a que se deben analizar y buscar todos los documentos, incluso si solo un subconjunto de ellos contiene información relevante.
- A veces es difícil volver a utilizar o combinar el código personalizado existente para componer consultas nuevas o diferentes con los datos de PDB.

Se eligió DB2 V9.7.3 con pureXML para hacer frente a estos retos, principalmente porque DB2 tiene la escalabilidad y las posibilidades de XML necesarias para procesar los volúmenes esperados de los documentos PDBML. Además, DB2 está disponible gratuitamente para uso no comercial a través de IBM Academic Initiative. El objetivo fue almacenar la información de PDB en un esquema de base de datos eficiente, explotando los índices relacionales y de XML para una búsqueda eficiente, y utilizar XQuery y SQL/XML, para expresar consultas complejas, incluso frente a la información de PDB.

Contenido del Banco de Datos de Proteínas

Antes de debatir el diseño de bases de datos de DB2 para el PDB, resulta útil comprender los datos PDB un poco mejor.

La estructura terciaria de una proteína se determina experimentalmente como resuelta, predominantemente a través de un método llamado Difracción de rayos X o Cristalografía de rayos X. Otro método menos utilizado es el llamado Solución NMR (Resonancia Magnética Nuclear) o Espectroscopia NMR. Los métodos para determinar resolver la estructura de la proteína llevan a diferencias, en cómo se describe una estructura de la proteína en los documentos XML generados, que se reflejan particularmente en el tamaño de los archivos XML.

Las proteínas son moléculas dinámicas, lo que significa que sus estructuras terciarias pueden variar ligeramente; por ejemplo, dependiendo de su entorno. Debido a estas variaciones, NMR determina metódicamente múltiples instancias (modelos) que representan un ligero cambio en las estructuras terciarias de la misma proteína. En consecuencia, los archivos XML con datos de proteínas producidas por NMR pueden llegar a ser de un tamaño muy grande, entre 100 MB y 1 GB o más. Por otra parte, se verá posteriormente en este trabajo cómo y por qué se utiliza un particionamiento de intervalo DB2 para separar el primer modelo (*predeterminado*) de una proteína de sus variaciones.

Un enfoque típico para analizar los datos del PDB es escribir una aplicación personalizada o un conjunto de scripts que buscan los documentos PDBML, con el propósito de una pregunta de investigación muy específica. Las desventajas de este enfoque incluyen los hechos siguientes:

KEGG

De la Torre (2013) define el KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) (Enciclopedia de Genes y Genomas de Kyoto) Com pound como una base de datos, de estructura química, para componentes metabólicos y otras sustancias químicas relevantes para sistemas biológicos. Otro rasgo es que consiste en una colección de bases de datos en línea de genomas, rutas enzimáticas y químicos biológicos.

Mantiene 5 bases de datos principales: KEGG Atlas, KEGG Pathway, KEGG Genes, KEGG Ligand y KEGG BRITE. La base de datos PATHWAY registra las redes de interacciones moleculares dentro de las células, y variantes de estas específicas a organismos particulares. Cada entrada es identificada por el número C, y contiene varios enlaces a otras bases de datos KEGG, y también a otras bases fuera de esta. A partir de julio de 2011, KEGG ha cambiado a un modelo de suscripción, y el acceso a través de FTP ya no es gratis.

El KEGG, el *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*, fue iniciado por el programa del genoma humano japonés en 1995. Los desarrolladores consideran a KEGG de ser una "representación informática" del sistema biológico. La base de datos KEGG puede ser utilizada para la modelización y la simulación, la navegación y extracción de datos. Es parte del enfoque biología de sistemas.

KEGG mantiene cinco bases de datos principales:

- KEGG Atlas.
- KEGG Pathway.
- KEGG Genes.
- KEGG Ligand.
- KEGG BRITE.

Swiss Prot

Swiss-Prot es una base de datos biológica de secuencia de proteínas. Fue creada en 1986 por Amos Bairoch, durante su tesis doctoral, y desarrollada por el Instituto Suizo de Bioinformática y el Instituto Europeo de Bioinformática. La característica principal de Swiss-Prot es que las proteínas que se encuentran almacenadas en esta base de datos tienen un alto nivel de anotación. Esto significa que se conoce su estructura tridimensional, la función, las modificaciones post-traduccionales, variantes y otros.

En el 2002 se creó el consorcio UniProt, siendo una colaboración entre Swiss Institute of Bioinformatics, el European Bioinformatics Institute (EBI) y el Protein Information Resource (PIR). Swiss-Prot junto con TrEMBL (que es de anotación automática) se unieron con la Protein Information Resource (PIR), para producir la UniProt Knowledgebase, el catálogo de proteínas más importante del mundo.

Estructura molecular: PubChem

Para la búsqueda de la estructura de la capsaicina como el receptor TRPV1 se utilizó el programa PubChem, que es una base de datos de química abierta en los Institutos Nacionales de Salud (NIH). "Abrir" significa que puede poner sus datos científicos en PubChem y que otros pueden usarlos. Desde su lanzamiento en el 2004, PubChem se ha convertido en un recurso clave de información química para científicos, estudiantes y el público en general. Cada mes, el sitio web y los servicios programáticos proporcionan datos a varios millones de usuarios en todo el mundo.

También es la colección más grande del mundo de información química de libre acceso. Contiene datos de sustancias químicas por nombre, fórmula molecular, estructura y otros identificadores, así como propiedades químicas y físicas, actividades biológicas, información de seguridad y toxicidad, patentes, citas bibliográficas y más.

Su sistema es operado y mantenido por el National Center for Biotechnology Information (NCBI), parte de la National Library of Medicine, parte a su vez de los National Institutes of Health estadounidenses. Se puede consultar gratuitamente a través de internet, además de poder descargar los datos de millones de estructuras vía FTP. La mayoría de moléculas listadas en PubChem tienen un peso molecular inferior a 2000 uma. Más de 50 proveedores de bases de datos contribuyen al crecimiento de PubChem.

Tiene un sistema propio de edición de moléculas en dos dimensiones, basado en los formatos químicos más comunes para representar estructuras químicas en bases de datos digitales: SMILES, SMARTS e International Chemical Identifier (InChI) de la organización IUPAC, permitiendo, así, su importación y exportación, para realizar búsquedas flexibles y rápidas de estructuras y fragmentos en la base de datos. También permite la importación de archivos PDB (Protein Data Bank), que son archivos que contienen información sobre estructuras de proteínas, ácidos nucleicos o ensamblajes complejos descubiertos experimentalmente por biólogos y bioquímicos de todo el mundo. Sin embargo, el editor de PubChem no permite la exportación de archivos PDB, pero sí trabajar con una gran variedad de elementos de la tabla periódica como: metales alcalinos, metales alcalino-térreos, la familia del Boro, carbonoides, nitrogenoides, anfígenos, halógenos, gases nobles, algunos elementos de transición, algunos elementos de la serie lantánida y algunos elementos de la serie actínida. El sistema es gratuito, pero no es de código abierto. Además, solo muestra las moléculas en 2D.

CHIMERA

UCSF Chimera es un programa altamente extensible para la visualización interactiva y el análisis de estructuras moleculares y datos relacionados, incluidos mapas de densidad, ensamblajes supramoleculares, alineaciones de secuencias, resultados de acoplamiento, trayectorias y conjuntos conformacionales. Se pueden generar imágenes y animaciones de alta calidad. Chimera incluye documentación completa y varios tutoriales, y se puede descargar de forma gratuita para uso académico, gubernamental, sin fines de lucro y personal. Chimera es desarrollada por el Recurso para Biocomputación, Visualización e Informática (RBVI), respaldado en parte por los Institutos Nacionales de Salud.

MarvinSketch-ChemAxon

En cuanto al diseño de las moléculas, se utilizó la herramienta Marvin Sketch para el diseño molecular de los análogos, al colocar, retirar y modificar diferentes grupos funcionales que le darían diversas propiedades fisicoquímicas a los análogos generados.

Marvin Sketch, de la compañía ChemAxon, es un editor avanzado para dibujar estructuras químicas, consultas y reacciones en 2D, desarrollado en Java. Tiene una gran lista de herramientas para editar, la cual sigue creciendo, y es químicamente consciente, ya que les permite a los usuarios utilizar funciones químicas que realizan cálculos basados en estructuras químicas llamadas directamente desde la aplicación; otra de sus funciones es verificar errores en las valencias y en las reacciones; su diseño permite búsquedas en estructuras químicas; tiene implementados: isótopos, cargas de radicales, pares solitarios y grupos R; permite etiquetar, ya sea manualmente o automáticamente, los átomos involucrados en una reacción, y permite el uso de funciones de estereoquímica avanzada como enlaces dobles E/Z. Los cálculos que realiza sobre las estructuras químicas los hace con ayuda de plugins de cálculo de ChemAxon. Existe una versión independiente de los navegadores, y otra, que es un applet. Aun así, es un software propietario. Por tanto, solo las compañías de gran envergadura pueden utilizarlo.

SwissADME

Para el cálculo de las propiedades fisicoquímicas, una vez realizada la modificación del análogo, se implementó SwissADME para descifrar dichas propiedades.

Este sitio web le permite calcular descriptores fisicoquímicos, así como predecir parámetros ADME, propiedades farmacocinéticas, naturaleza farmacológica y compatibilidad química de una o múltiples moléculas pequeñas, para apoyar el descubrimiento de fármacos.

La herramienta web SwissADME es de libre acceso, y está destinada a una presentación fácil de usar y un análisis fácil de los resultados, también para los no expertos.

Da acceso a modelos predictivos rápidos para propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, similitud de fármacos y a química amigable, gracias a que es una interfaz fácil de usar, especialistas, pero también no expertos en química o química computacional pueden predecir rápidamente parámetros clave para una colección de moléculas para apoyar sus esfuerzos en el descubrimiento de fármacos. La interoperabilidad se da con un solo clic da acceso a varias herramientas desarrolladas por Molecular Modelling Group del SIB Swiss Institute of Bioinformatics.

Excel

El programa Excel permitió realizar una tabulación de resultados, pero además brindó un medio para realizar una correlación y comparación de resultados.

Excel es un programa informático desarrollado y distribuido por Microsoft Corp. Se trata de un software que permite realizar tareas contables y financieras gracias a sus funciones, desarrolladas específicamente para ayudar a crear y trabajar con hojas de cálculo.

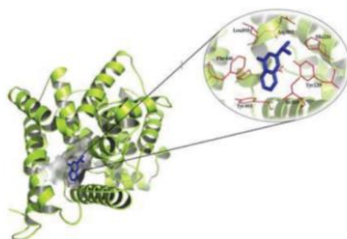
La primera incursión de Microsoft fue en el mundo de las hojas de cálculo (que permiten manipular datos numéricos en tablas formadas por la unión de filas y columnas). Uno de los puntos fuertes de Excel es que les da, a sus usuarios, la posibilidad de personalizar sus hojas de cálculo mediante la programación de funciones propias, que realicen tareas específicas, ajustadas a las necesidades de cada uno.

-Docking

Dos autores explican el concepto de docking: el primero es Rodríguez Lima (2019), quien lo define como: “una técnica de mecánica molecular ampliamente utilizada para predecir energías y modos de enlace entre ligandos y proteínas, información de gran utilidad en el estudio de nuevos compuestos con efectos terapéuticos”. (p. 24). El Docking molecular

apunta a predecir si una molécula se une a otra, si la geometría del par de moléculas es complementaria e involucra interacciones bioquímicas favorables, esas moléculas podrán unirse potencialmente *in vivo* o *in vitro*. (González Álvarez, 2015).

Figura 10. Docking Molecular entre un receptor y un ligando



Fuente: Medina et al., citado por Rodríguez Lima (2019).

González Álvarez (2015) expone las funciones que se cumplen con el docking:

- a) Determina la interacción de energía entre dos moléculas: un ligando y un receptor. Srinivas, Priyadarshini, Praveen, Pradeep & Narahari (citados por González Álvarez, 2019) describen el proceso:

Para esto encuentra la orientación de un ligando que se une a un sitio activo específico de una proteína, con lo cual se forma un complejo con una energía mínima. Al ya estar unidos se calcula la energía de interacción y se analiza gracias a una función de evaluación conocida como “función de evaluación”

(o “scoring function”). Esta función calcula la energía de interacción entre el ligando y el receptor para obtener un valor numérico y poder así hallar la conformación más estable del ligando. (p. 102).

El docking se divide en dos partes, según González Álvarez (2015):

Métodos de búsqueda: los algoritmos que se utilizan son los encargados de determinar todas las conformaciones óptimas posibles para un complejo determinado; es decir la posición y la orientación de ambas moléculas.

Búsqueda del espacio conformacional durante del docking: se realiza la optimización de pequeñas conformaciones y se busca la orientación en el sitio activo del receptor. Se utilizan diferentes algoritmos, como el método Monte Carlo y el algoritmo genético.

Método Monte Carlo (MC): este método utiliza una técnica de muestreo, en la cual se busca formar conformaciones con la menor energía. Se utiliza la probabilidad de Boltzmann, para que cada conformación creada al azar por este método sea aceptada o rechazada.

Búsqueda del espacio conformacional antes del docking: separan la búsqueda conformacional de la pequeña molécula de su sitio de unión en el receptor.

Luego se realiza un análisis conformacional y todas las conformaciones que se obtienen con baja energía son colocadas fijas en el sitio de unión, donde se consideran únicamente 6 grados de libertad de rotación y traslación restantes.

Generalmente se seleccionan las secciones más grandes para unir las al receptor, se mantiene un set con posibles orientaciones para estos fragmentos y se le agregan otros fragmentos en diferentes orientaciones y son ponderados. Este proceso se repite hasta que se ensamble todo el ligando.

Función de Evaluación: es el modelo matemático que se utiliza para predecir la fuerza de las interacciones intermoleculares, e intermoleculares (en este caso, las dos que han sido acopladas). A esto se le conoce como afinidad de unión o energía de acomplejamiento (Kitchen, Decornez, Furr, & Bajorath, citados por González, Álvarez, 2015, p. 104).

Pasos para el Docking (González Álvarez, 2015, p. 104)

- Construir el receptor: se modifica el receptor quitándole las moléculas que interfieran con la estructura principal, se estabilizan cargas, se completan los residuos faltantes y otros. Tiene que ser biológicamente activo.
- Identificar el sitio activo: identificar el sitio activo de interés, ya que muchas veces pueden existir varios sitios activos.
- Preparación del ligando: se puede obtener de varias bases de datos.

Diseño de derivados de las moléculas líder

Dado que en esta etapa del diseño de fármacos no se espera que los compuestos de trabajo manifiesten una alta afinidad por la cavidad del blanco, la geometría del arreglo, generada hasta este momento, podría no ser representativa del reconocimiento molecular real. Por esta razón, es necesario realizar nuevas simulaciones por computadora, que logren una mejor descripción del espacio de conformaciones del ligando.

Esto implica ensayar mayor número de orientaciones rígidas y optimizar cada una de ellas, e incluso permitir una mayor movilidad a la molécula orgánica, a través de una revisión de sus rotámetros de menor energía.

Anclaje molecular

- El ligando es acoplado al receptor; las funciones de evaluación ponderan cada conformación y después de obtener varias, se ordenan las conformaciones

dependiendo de su energía, buscando al final la más baja de todas. (Kitchen, Decornez, Furr, & Bajorath, citados por González Álvarez, 2015).

- Determina la interacción de energía entre dos moléculas: un ligando y un receptor. Para esto, encuentra la orientación de un ligando que se une a un sitio activo específico de una proteína, con lo cual se forma un complejo con una energía mínima.
- Al ya estar unidos, se calcula la energía de interacción, y se analiza gracias a una función de evaluación conocida como “función de evaluación” (o “scoring function”). Esta función calcula la energía de interacción entre el ligando y el receptor, para obtener un valor numérico y poder, así, hallar la conformación más estable del ligando (Srinivas, Priyadarshini, Praveen, Pradeep, & Narahari, citados por González Álvarez, 2015).

Simulación por computadora

A pesar de las restricciones que impone la simulación por computadora, los métodos de docking no solo han demostrado ser útiles para identificar moléculas líder exitosas, sino, además, en los casos de alta afinidad molecular, han generado representaciones tridimensionales de la interacción proteína-ligando, que resultan ser muy similares a las descripciones logradas experimentalmente por difracción de rayos X.

Es interesante enmarcar al docking como una de las varias etapas en el diseño de nuevos fármacos. Con ello se espera haber logrado transmitir una visión más amplia de esta técnica, y haber enfatizado en que las simulaciones por computadora no sustituyen a los experimentos y pruebas físicas, sino que permiten plantear una aproximación complementaria del sujeto de estudio, al proporcionar el detalle de la unión proteína-ligando a escala molecular y atómica.

No es sorprendente que muchas compañías farmacéuticas utilicen los métodos computacionales para sus proyectos de investigación. Sin embargo, el tránsito desde el proyecto inicial hasta tener un producto comercial es largo y costoso, lo que obliga a las empresas a centrar sus mayores esfuerzos en descubrimientos que les permitan recuperar rápidamente su inversión.

Por este motivo, es difícil que la iniciativa privada se interese en la cura de enfermedades que son características de sectores de bajos ingresos, a pesar de que son los más numerosos.

Esta situación es una excelente justificación para que las universidades e institutos de investigación públicos dediquen sus esfuerzos al diseño de fármacos contra los padecimientos que afectan a esos sectores marginados.

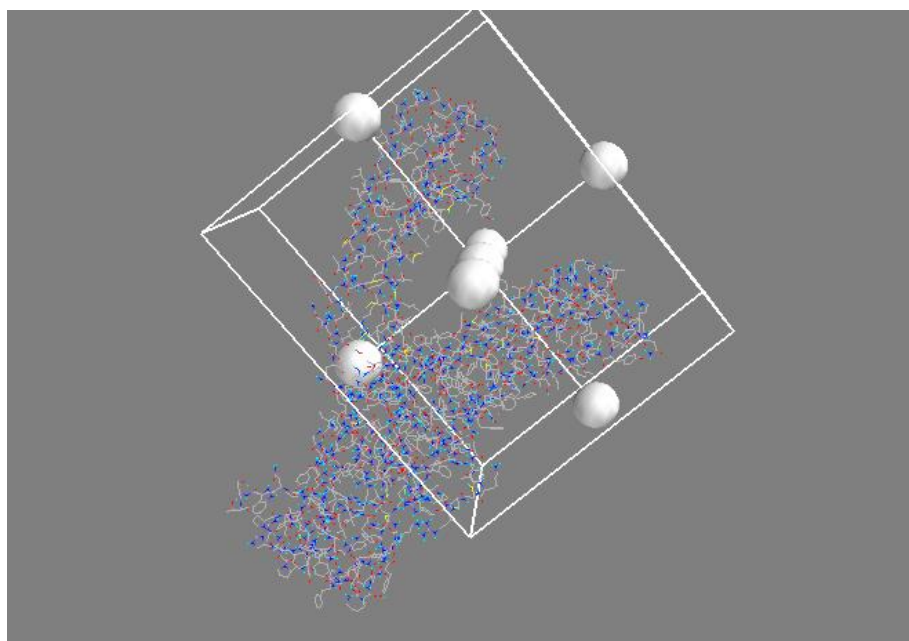
PyRx

PyRx es un software de detección virtual para el descubrimiento computacional de fármacos, que se puede utilizar para seleccionar bibliotecas de compuestos contra posibles objetivos de fármacos.

PyRx permite a los químicos medicinales ejecutar la detección virtual desde cualquier plataforma y ayuda a los usuarios en cada paso de este proceso, desde la preparación de datos hasta la presentación de trabajos y el análisis de los resultados.

Si bien es cierto que no hay un botón mágico en el proceso de descubrimiento de medicamentos, PyRx incluye un asistente de acoplamiento con una interfaz de usuario fácil de usar que lo convierte en una herramienta valiosa para el diseño de medicamentos asistido por computadora. PyRx también incluye una funcionalidad similar a una hoja de cálculo química y un potente motor de visualización que son esenciales para el diseño de fármacos basado en la estructura.

Figura 11. Receptor TRPV1 visto tridimensional en el programa PyRx y su herramienta, la cual es una caja virtual que permite delimitar los posibles sitios de unión



Mediante la herramienta PyRx, se utiliza esta caja para establecer los parámetros del sitio donde se lleva a cabo el anclaje molecular y su respectivo enlace receptor análogo y de esta manera obtener las posibles posiciones y sus energías de unión.

Cuadro 1. Operacionalización de variables.

Objetivo	Variable	Definición conceptual	Indicador	Instrumento
Diseñar un análogo lead del fitoquímico capsaicina como modulador del receptor TRPV1 implicado en las vías nociceptivas del dolor. mediante programas biocomputacionales.	Análogo.	Es el fármaco derivado del prototipo con una estructura química similar, y que tiene actividad <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> . (Herrera 2016).	No aplica.	PubChem – MarvinSketch - ChemAxonDrugbank - PDB - KEGG – SwissADME- Swissprot CHIMERA – PyRx.
Crear una biblioteca con moléculas análogas de capsaicina, para realizar una búsqueda de un lead como modulador de las vías nociceptivas del dolor lumbar.	Biblioteca.	Se denomina biblioteca virtual a la biblioteca cuya base de datos está situada en Internet, datos que pueden ser consultados a través de la red. Marcum & Deanne (2005).	No aplica.	PubChem - MarvinSketch- ChemAxonDrugbank - PDB - KEGG - SwissADME- Swissprot CHIMERA - PyRx.

Simular el anclaje molecular (docking) de la capsaicina y los análogos generados con el receptor TRPV1, mediante programas biocumpuacionales.	Programas biocumpuacionales.	Software especializado, que funciona como herramienta en el diseño, optimización y selección de compuestos con actividad biológica.	No aplica.	PubChem – MarvinSketch - ChemAxonDrugbank - PDB - KEGG – SwissADME - Swissprot CHIMERA – PyRx.
---	------------------------------	---	------------	--

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Análisis de Resultados

La biblioteca generada contiene 15 moléculas análogas, y además, la molécula de capsaicina. El desarrollo experimental incluyó dos fases; en la primera fase se desarrollaron y analizaron 10 estructuras, en busca de un análogo lead; posteriormente a esta fase, se diseñaron 5 moléculas más, tomando como referencia el lead determinado en la fase anterior. Se determinaron las propiedades fisicoquímicas de las moléculas de ambas fases, y también se determinó la afinidad de unión a la proteína TRPV1 (entropía), mediante anclaje molecular (véase la tabla 1).

El análogo seleccionado de la primera fase, de acuerdo con su afinidad de unión a la proteína TRPV1, fue el análogo 10, el cual posee una entropía de -7,6 kcal/mol. En este análogo se analizó la implementación de modificaciones, como la colocación de un benceno al lado este de la carbamida, y se dejó el ciclo hexano con el oxígeno en posición 2, que mejoraría la unión al receptor.

Luego, el análogo seleccionado en la segunda fase, y la molécula escogida como lead, fue el Análogo 12, IUPAC: (6E)-N-[(anthracen-2-yl) methyl]-8-methylnon-6-enamide obtuvo una afinidad de unión a la proteína TRPV1 de -9,9 kcal/mol (véase la tabla 1). Se obtuvieron poses con alta probabilidad de unión al sitio activo; sin embargo, el análogo en cuestión fue el seleccionado por su alta energía de unión.

La posición en la que se dio esta unión en el receptor fue favorable, ya que se unió en una zona adecuada, para evitar la mayoría de interacciones con otro receptor.

Cabe recordar que los resultados de docking molecular se reflejan como cambios en la energía libre de Gibbs ΔG ; a menor valor de este ΔG Se calculó la correlación de resultados de docking molecular con las propiedades fisicoquímicas de cada una de los análogos, utilizando métodos estadísticos implementados en el programa Excel. La variable LogP (coeficiente de partición octanol/agua) presentó una fuerte correlación inversamente proporcional al cambio en la energía libre de Gibbs ΔG (afinidad de unión), lo que indica que cuanto mayor es la lipofilidad, menor es el cambio en la energía libre de Gibbs; es decir, la afinidad que presenta el análogo con el receptor es mayor, LogP menor es el más negativo; o sea, mejor anclaje molecular o mejor energía de unión.

Con lo cual se pudo analizar que, si en el fármaco se hace más polar su afinidad por receptor se verá aumentada, pero también su biodisponibilidad en sangre; sin embargo, ya que lo que se busca es una molécula que trabaje a nivel lumbar, se requiere que esta sea más lipofílica, ya que deben atravesar barreras lipofílicas, y con su alta polaridad se vuelven más difíciles de atravesar.

La flexibilidad de la molécula también se ve afectada cuando se añade más peso molecular a los análogos, pues hace que las moléculas resulten menos flexibles y más rígidas, lo cual sería un impedimento para su distribución en sangre, si se quiere formular una forma farmacéutica que posea una vía de administración sistémica.

Tabla 6. Moléculas y su energía libre de Gibbs posterior a su modificación

Moléculas	ΔG . kcal/mol	Resultados
Capsaicina	-6,7	No aplica
Análogo 1	-6,2	No es favorable
Análogo 2	-6,8	Favorable
Análogo 3	-6,7	No es favorable
Análogo 4	-5,9	No favorece
Análogo 5	-6,4	No favorece
Análogo 6	-7,1	Favorece
Análogo 7	-7,1	Favorece
Análogo 8	-7	Favorece
Análogo 9	-6,9	Favorece
Análogo 10	-7,6	Favorece
Análogo 11	-9	Favorece
Análogo 12	-9,9	Favorece
Análogo 13	-9,2	Favorece
Análogo 14	-9	Favorece

Análogo 15	-6,8	Favorece
------------	------	----------

Moléculas	Fórmula molecular	Peso molecular g/mol	log P	Número de enlaces rotables	Número de donadores H	Número de aceptores	Área superficial polar Å ²	Refractividad polar
Capsaicina	C18H27NO3	305.41	2.69	10	2	3	58.56	90.52
Análogo 1	C13H23NO3	241.33	0.79	7	1	3	55.40	66.78
Análogo 2	C18H34N2O3	326.47	1.61	11	2	4	81.42	93.52
Análogo 3	C19H35NO4	341.49	1.44	12	2	4	75.63	96.78
Análogo 4	C18H32ClNO3	345.90	2.27	11	1	3	55.40	95.61
Análogo 5	C21H39NO3	353.54	2.72	11	1	3	55.40	105.23
Análogo 6	C17H32N2O3	312.45	1.78	11	2	3	67.43	89.20
Análogo 7	C11H17NO3	211.26	0.14	5	1	3	55.40	56.69
Análogo 8	C19H23NO3	313.39	2.76	9	2	3	58.56	91.45
Análogo 9	C18H29NO5	339.43	1.14	11	4	5	99.02	93.32
Análogo 10	C21H29NO2	327.46	3.22	9	1	2	46.17	99.86
Análogo 11	C21H23NO3	337.41	3.06	9	2	3	58.56	100.90
Análogo 12	C25H29NO	359.50	5.03	9	1	1	29.10	117.02
Análogo 13	C19H23Cl2NO	352.30	4.45	10	1	1	29.10	99.96
Análogo 14	C26H32NO2	393.56	4.32	12	2	3	41.49	123.10
Análogo 15	C17H24N2O3	304.38	1.54	9	2	3	61.80	88.14

Tabla 7. Propiedades fisicoquímicas de la capsaicina y sus análogos

Tabla 8. Correlación de propiedades fisicoquímicas con respecto a la entropía

	Peso molecular g/mol	log P	Número de enlaces rotables	Número de donadores H	Número de aceptores	Área superficial polar Å ²	Refractividad polar
CORRELACIÓN de propiedades	-0,44410708	-0,776684	0,00978535	0,10717553	0,61788336	0,60603914	-0,570437508

Capsaicina

Es un compuesto que contiene un grupo fenol, un éter, una amida, y grupos funcionales de amida con la fórmula molecular $C_{18}H_{27}NO$, que incluye grupos funcionales de alqueno, una amina secundaria y un alcohol primario.

Figura 12. Molécula original de la capsaicina, (*E*)-*N*- [(4-hidroxi-3-metoxifenil) metil]-8-metilnon-6-enamida

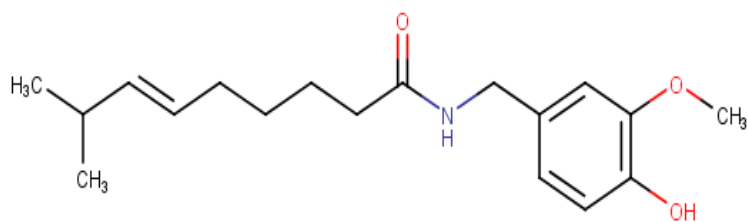
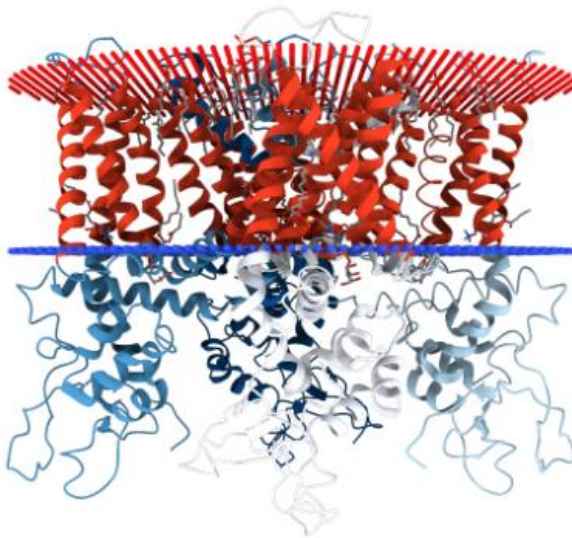


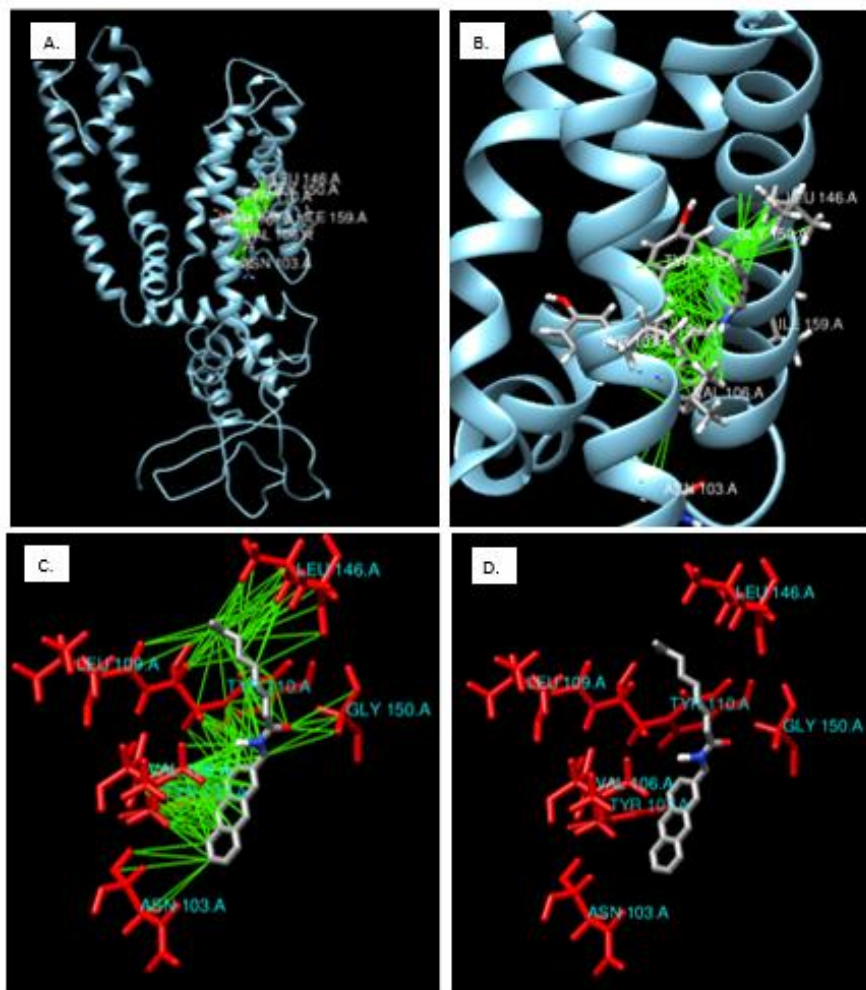
Figura 13. Molécula del receptor *TRPV1*



El receptor de la molécula capsaicina corresponde a la estructura TRPV1 determinada en nanodisco de lípidos. En ella se realizó el anclaje molecular de los diferentes análogos.

Figura 14. Visualización del anclaje molecular del análogo 12 con el receptor TRPV1.

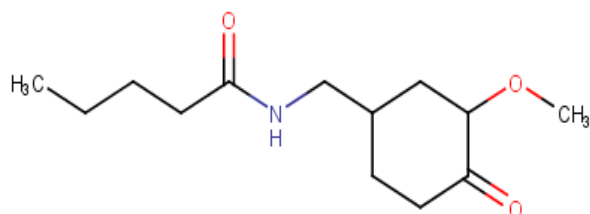
A. Vista completa. B. Acercamiento 2x. C. Vista de pseudoenlaces. D. Vista de aminoácidos del receptor



Análogo 1

En esta modificación se retiraron 3 carbonos de la cadena hidrocarbonada al oeste de la molécula, volviéndola más corta, lo cual generó una energía libre Gibbs de -6,2. kcal/mol (véase la tabla 1), lo que indica que la modificación no es favorable para la unión al receptor TRPV1 de la capsaicina, ya que la energía de unión de partida de la capsaicina a dicho receptor es de -6,7. kcal/mol (véase la tabla 1).

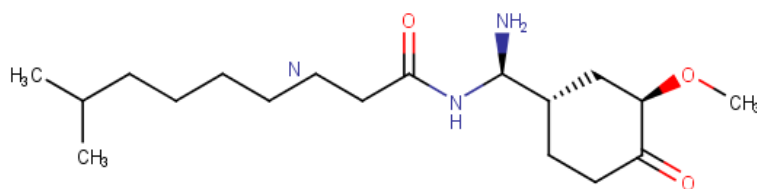
Figura 15. Análogo 1 de la capsaicina luego de su modificación, *N-[(1S,3R)-3-methoxy-4-oxocyclohexyl] methyl] pentanamide*



Análogo 2

En esta modificación se le agregó un grupo amino al lado derecho de la carbamida, obteniendo una energía libre de Gibbs de -6.8 kcal/mol. (Véase la tabla 1). Esta energía obtenida indica que el anclaje molecular con el receptor obtiene beneficios del grupo NH_2 , para el diseño de una posible mejora de la molécula original.

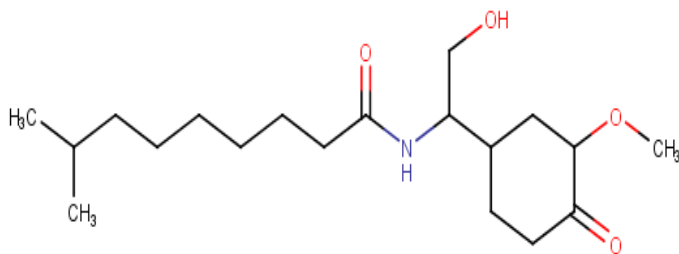
Figura 16. Análogo 2 de la capsaicina luego de su modificación N-[(R)-amino[(1S,3R)-3-methoxy-4-oxocyclohexyl]methyl]-8-methylnonanamide



Análogo 3

En esta modificación se agregó un carbón y un hidroxilo al lado derecho de la carbamida, lo que produjo una energía libre de gibbs de -6.7. kcal/mol. (Véase la tabla 1). Esta energía obtenida indica que el anclaje molecular con el receptor no obtuvo mayores beneficios en el diseño de una posible mejora de la molécula original.

Figura 17. Análogo 3 de la capsaicina luego de su modificación N-[(1S)-2-hydroxy-1-[(1S,3R)-3-methoxy-4-oxocyclohexyl]ethyl]-8-methylnonanamide



Análogo 4

En esta modificación se le agregó un cloro al lado de la carbamida, con el fin de poder estabilizar las cargas negativas por la capacidad del cloro; sin embargo, se obtuvo una energía libre de Gibbs de -5.9. kcal/mol. (Véase la tabla 1). Esta energía obtenida indica que el anclaje molecular con el receptor, al contrario de obtener beneficios para el diseño de una posible mejora, se tornó desfavorable, ya que disminuyó la fuerza con la que se une al receptor, por lo que se deduce que la implementación de cloro en esta molécula en esta posición no es favorable al diseñar análogos.

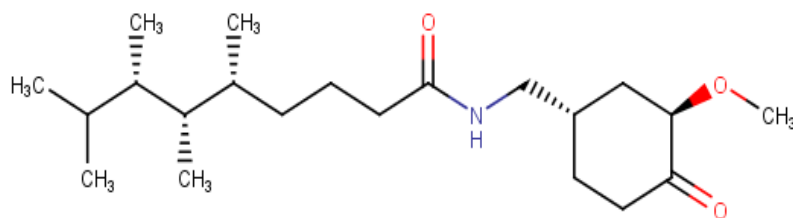
Figura 18. Análogo 4 de la capsaicina luego de su modificación *N*-[(*S*)-chloro[(1*S*,3*R*)-3-methoxy-4-oxocyclohexyl]methyl]-8-methylnonanamide



Análogo 5

En esta modificación se agregaron 3 metilos en la posición 5,6,7 de los carbonos de la cadena larga, lo cual generó una energía libre gibbs de -6,4. kcal/mol (véase la tabla 1), lo que indica que la modificación no es favorable para la unión al receptor TRPV1, ya que la energía de unión de partida de la capsaicina a dicho receptor es de -6,7. kcal/mol (véase la tabla 1); la implementación de metilos, aunque genera mayor cantidad de hidrógenos y aumenta la posibilidad de formar puentes de hidrógeno, los cuales son enlaces más estables, genera también más repulsión sobre el receptor TRPV1.

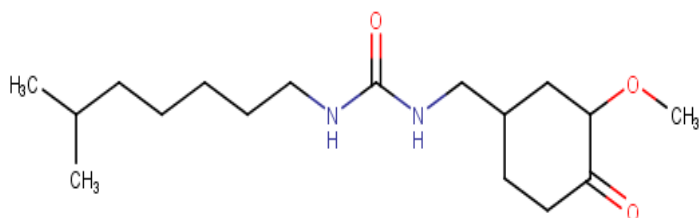
Figura 19. Análogo 5 de la capsaicina luego de su modificación (5R,6S,7S)-N-*[(1S,3R)-3-methoxy-4-oxocyclohexyl]methyl*]-5,6,7,8-tetramethylnonanamide



Análogo 6

En esta modificación se agregó un nitrógeno al oeste de la carbamida, lo cual generó una energía libre Gibbs de $-7,1$ kcal/mol (véase la tabla 1), lo que señala que dicha modificación es favorable para la unión al receptor TRPV1 de la capsaicina, ya que la energía de unión de partida de la capsaicina a dicho receptor es de $-6,7$ (véase la tabla 1); al obtener este valor superior, indica que la implementación del nitrógeno puede estabilizar las cargas de una mejor manera en la molécula, y que la misma se vuelve más estable con respecto a sus cargas.

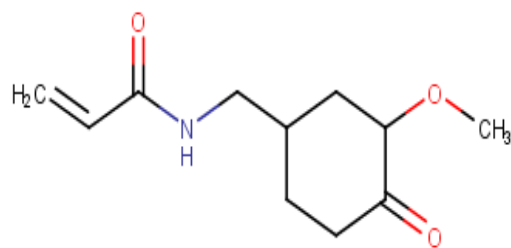
Figura 20. Análogo 6 de la capsaicina luego de su modificación *1-[(1S,3R)-3-methoxy-4-oxocyclohexylmethyl]-3-(6-methylheptyl) urea*



Análogo 7

En esta modificación se retiraron 7 carbonos, y se colocó un alqueno en la posición de carbono 2 al oeste de la carbamida en posición terminal, lo cual generó una energía libre Gibbs de -7,1. kcal/mol (véase la tabla 1), lo que indica que la modificación es favorable para la unión al receptor TRPV1.

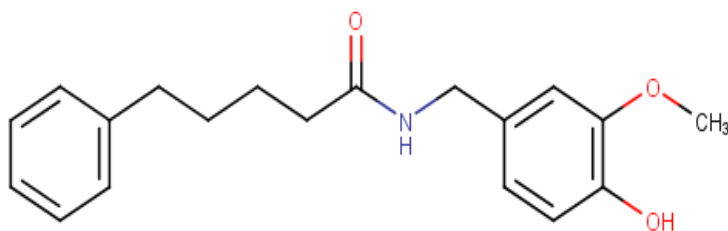
Figura 21. Análogo 7 de la capsaicina luego de su modificación N-[(3-methoxy-4-oxocyclohexyl) methyl]prop-2-enamide



Análogo 8

En esta modificación se agregó un benceno en la cadena oeste de la molécula en posición terminal, lo que produjo una energía libre de Gibbs de -7 kcal/mol. (véase la tabla 1). Esta energía obtenida indica que el anclaje molecular con el receptor sí obtuvo beneficios en el diseño de una posible mejora de la molécula original; los ciclos proporcionan mayor estabilidad, pero también mayor rigidez a la molécula, lo que disminuye su flexibilidad, pero en este caso aumentó la afinidad por el receptor, lo cual brinda un dato importante para la modificación en la molécula.

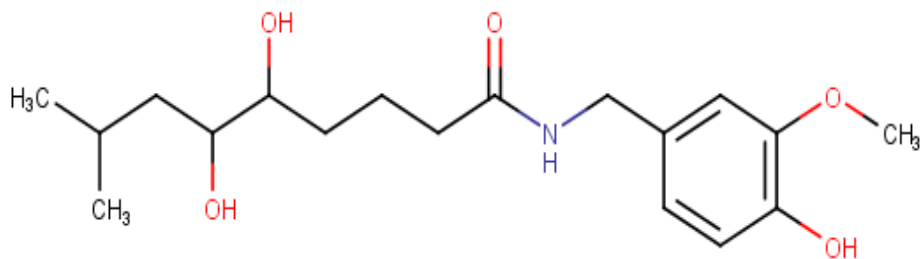
Figura 22. Análogo 8 de la capsaicina luego de su modificación N-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) methyl]-5-phenylpentanamide



Análogo 9

En esta modificación se retiró el alqueno de la cadena larga, y se le agregaron dos alcoholes en las posiciones 4 y 5 de la cadena larga, lo cual generó una energía libre gibbs de -6,9. kcal/mol (véase la tabla 1), lo que indica que la modificación es levemente favorable para la unión al receptor TRPV1, ya que la energía de unión de partida de la capsaicina a dicho receptor es de -6,7. kcal/mol (véase la tabla 1). la adición de alcoholes beneficia a la molécula en la formación de enlaces estables de puentes de hidrógeno, pero esto no mejora en gran manera la unión a este receptor.

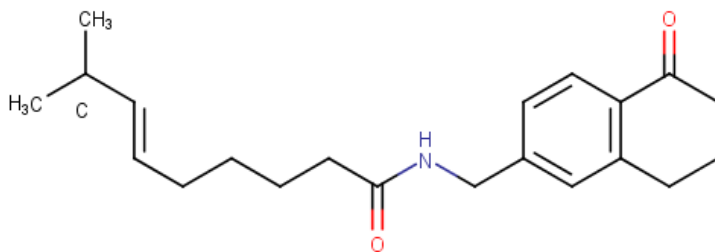
Figura 24. Análogo 9 de la capsaicina luego de su modificación (*5R,6S*)-5,6-dihydroxy-N-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) methyl]-8-methylnonanamide



Análogo 10

Esta molécula se escogió de la primera fase. En esta modificación se colocó un benceno al lado este de la carbamida, y se dejó el ciclo hexano con el oxígeno en posición 2 del mismo, lo que produjo una energía libre de Gibbs de -7.6. kcal/mol (véase la tabla 1). Esta energía obtenida indica que el anclaje molecular con el receptor sí se benefició en el diseño de una posible mejora de la molécula original, y los ciclos proporcionan mayor estabilidad; esto se puede evidenciar al observar los resultados del análogo 8, en el cual también se implementó un ciclo mejorando su afinidad por el receptor, pero también mayor rigidez a la molécula, lo que disminuye su flexibilidad; en este caso la modificación sí aumentó la afinidad por el receptor.

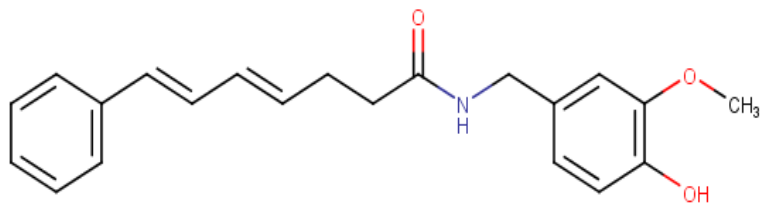
Figura 24. Análogo 10 de la capsaicina luego de su modificación (6E)-8-methyl-N-[(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) methyl]non-6-enamide



Análogo 11

En esta modificación se agregó un benceno en posición terminal al lado oeste de la molécula, y dos alquenos en la cadena lateral en las posiciones (3, 5) de la cadena larga, con lo cual se obtuvo una energía libre de gibbs de -9 kcal/mol. (Véase la tabla 1). Esta energía obtenida indica que el anclaje molecular con el receptor obtuvo elevados beneficios en el diseño de una posible mejora de la molécula original; los ciclos brindan mayor estabilidad, y al agregar alquenos se brinda mayor estabilidad a la molécula; en este caso aumentó notablemente la afinidad por el receptor.

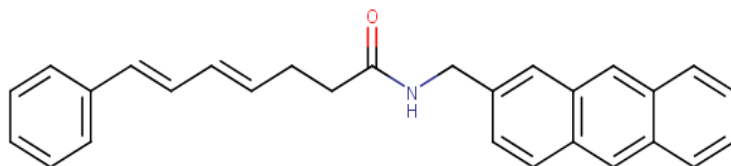
Figura 25. Análogo 11 de la capsaicina luego de su modificación (4E,6E)-N-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) methyl]-7-phenylhepta-4,6-dienamide



Análogo 12

En esta modificación se colocó un benceno al lado oeste de la molécula en posición terminal, y dos alquenos en la cadena lateral también, y 3 ciclo bencenos al lado este de la molécula, con lo cual se logró obtener la mayor energía libre de Gibbs, la cual fue de -9.9 kcal/mol (véase la tabla 1). Esta energía obtenida indica que el anclaje molecular con el receptor obtuvo elevados beneficios en el diseño de una posible mejora de la molécula original, los ciclos proporcionan una mayor estabilidad y, al agregarle 3, se obtuvo la mayor energía de unión; además, al agregar alquenos, se brinda mayor estabilidad a la molécula; en este caso aumentó notablemente la afinidad por el receptor, y se seleccionó como la molécula lead, luego de la primera fase de selección del análogo lead.

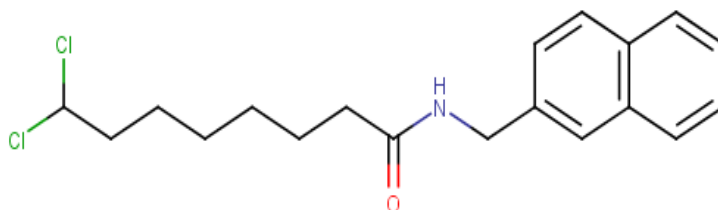
Figura 26. Análogo 12 de la capsaicina luego de su modificación (6E)-N-[(anthracen-2-yl) methyl]-8-methylnon-6-enamide



Análogo 13

En esta se retiró el alqueno de la cadena larga y se colocaron dos cloros en posición terminal de la cadena, y del lado este de la molécula se colocaron dos bencenos, manteniendo como base la modificación del lead, y se logró obtener una elevada energía libre de Gibbs, la cual fue de -9.2 kcal/mol (véase la tabla 1). Sin embargo, no superó la anterior energía del análogo 12. Esta energía obtenida indica que el anclaje molecular con el receptor obtuvo elevados beneficios, en el diseño de una posible mejora de la molécula original.

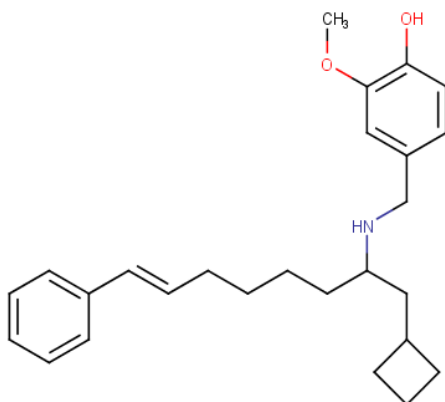
Figura 27. Análogo 13 de la capsaicina luego de su modificación 8,8-dichloro-N-[(naphthalen-2-yl) methyl] octanamide



Análogo 14

En esta modificación se agregó un ciclo benceno en la parte oeste de la molécula, tomando en cuenta el beneficio de los ciclos, y se cambió el carbonilo por un ciclo butano, manteniendo como base la modificación del lead, y se logró obtener una elevada energía libre de gibbs, la cual fue de -9 kcal/mol (véase la tabla 1). Sin embargo, disminuyó la energía con respecto al análogo anterior. Esta energía obtenida indica que el anclaje molecular con el receptor se benefició en el diseño de una posible mejora de la molécula original.

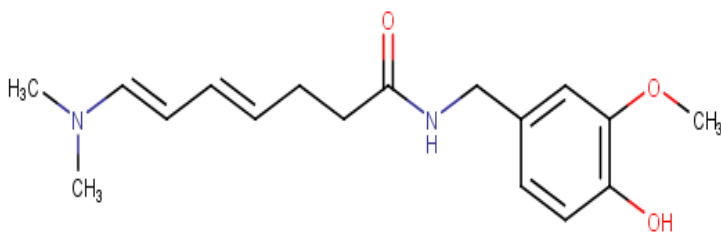
Figura 28. Análogo 14 de la capsaicina luego de su modificación 4-([(7E)-1-cyclobutyl-8-phenyloct-7-en-2-yl] amino) methyl)-2-methoxyphenol



Análogo 15

En esta modificación se agregó una amina terciaria en el extremo oeste de la molécula, y se agregaron 2 alquenos a la cadena larga en la posición 3 y 5, manteniendo como base la modificación del lead, y se obtuvo como resultado una elevada energía libre de Gibbs, la cual fue de -6.8kcal/mol (véase la tabla 1), pero disminuyó notablemente la energía de unión con respecto al análogo anterior. Esta energía obtenida indica que el anclaje molecular con el receptor obtuvo menos beneficio con el nitrógeno que con los ciclos, como en las moléculas previamente vistas.

Figura 29. Análogo 15 de la capsaicina luego de su modificación (4E,6E)-7-(dimethylamino)-N-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) methyl]hepta-4,6-dienamide



CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

La presente investigación se ha dedicado al estudio del desarrollo de nuevas moléculas, mediante el uso de métodos biocombputacionales, utilizados para la innovación de nuevas posibles terapias farmacológicas, como vías alternas de tratamientos del dolor lumbar.

En el desarrollo del trabajo de investigación, que ha dado lugar a la presente tesis, se han alcanzado los objetivos planteados inicialmente en cuanto a:

Se logró diseñar, con un análogo lead del fitoquímico capsaicina, programas biocombputacionales.

Mediante las pruebas biocombputacionales, se creó una biblioteca con 15 moléculas análogas de capsaicina.

Mediante los programas de anclaje molecular, se simuló el (docking) de la capsaicina y los análogos generados con el receptor.

El trabajo permitió exponer la importancia de la implementación de programas biocombputacionales en el desarrollo de nuevos fármacos.

Recomendaciones

Dentro de un proyecto tan ambicioso, como lo fue este, siempre se desea que haya una mejora continua del mismo; es por eso que se les recomienda, a futuros estudiantes del ámbito de Farmacia, que tengan interés en el proyecto, ya que por medio de estas herramientas biocombputacionales se podrá evitar, en el futuro, la carencia de terapias farmacológicas, y se promoverá la investigación en un campo tan importante, como lo es el desarrollo de fármacos.

REFERENCIAS

Aguirre, E. & Muñoz, V. (2015). El chile como alimento. Ciudad de México. Revista Ciencia, julio-setiembre. Disponible en: <https://docplayer.es/48038587-El-chile-como-alimento.html>

Alcántara-Montero, A. & González-Curado, A. (2018). Nuevas aportaciones sobre la efectividad del parche de capsaicina 8% en la práctica clínica: estudio ASCEND. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 25(4), 244-245. <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2017.3591/2017>Casado, I., Moix, J., & Vidal, J. (2008). Etiología, cronificación y tratamiento del dolor lumbar. 379-392.

Anders, G. & Nicola, M. 2012. Manipulación del Banco de Datos de Proteínas con DB2 pureXML. Disponible en: <https://www.ibm.com/developerworks/ssa/data/library/techarticle/dm-1109proteindatadb2purexml/index.html>

Código de campo cambiado

Arbaiza Aldazabal, D. (s.f.). Neurólogo Asistente del Departamento de Neurooncología del INEN. https://www.grunenthal.com.ec/cms/cda/_common/inc/display_file.jsp?fileID=69100179

Bairoch, A. (1995). Serendipity in bioinformatics, the tribulations of a Swiss bioinformatician through exciting times! *Bioinformatics* 2000; 16:48-64. PDF. A historical account by Bairoch.

Butler, D. y Lorimer, G. (2010). Explicando el dolor. NoiGroup Publications. Australia.

Casado Morales, M. I., Moix Queraltó, J. & Vidal Fernández, J. (2008). Etiología, cronificación y tratamiento del dolor lumbar. *Clínica y Salud*, 19(3), 379-392. Recuperado en 03 de noviembre de 2019, de

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-52742008000300007&lng=es&tlng=pt.

Cedron, J.C. (2013). La Capsaicina. *Revista De Química*, 27(1-2), 7. Recuperado a partir de <http://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/7590DrugBank>. (junio de 2019). Disponible en Cedron, J. C. (2013). La Capsaicina. *Revista De Química*, 27(1-2), 7. Recuperado a partir de <http://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/7590>

Chóliz, M. (1994). El dolor como experiencia multidimensional: la cualidad motivacional afectiva. *Ansiedad y Estrés*, 0, 77-88. Disponible en: <https://www.uv.es/~choliz/DolorEmocion.pdf>

Fernández, G. (2007). Extracción, análisis, estabilidad y síntesis de capsaicinoides. *Universidad de Cádiz*. Cádiz, Cádiz, España. Disponible en: <https://rodin.uca.es/xmlui/handle/10498/14969>

González Álvarez, M.E. (2015). Diseño in silico de una nueva molécula antagonista de la VIH proteasa basada en Calixaminas y Calixolanos. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Disponible en: <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/Tesis/QF1396.pdf>

Hernández Sampieri, R., Baptista Lucio M.P. & Fernández Collado, C. (2014). Metodología de la investigación, 6ª edición. McGraw-Hill Interamericana. México, D.F.

Herrera, G. (2016). Generalidades de la química medicinal. León. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Disponible en: https://www.academia.edu/23411874/UNIDAD_I_GENERALIDADES_DE_LA_QUIMICA_MEDICINAL

- Ibarra, Eduardo. (2006). Una nueva definición de "dolor": un Imperativo de nuestros días. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 13(2), 65-72. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000200001&lng=es&tlng=es
- León, J. (2000). Botánica de los cultivos tropicales. 3ª edición, IICA. Costa Rica. Disponible en: <http://repositorio.iica.int/bitstream/11324/7228/1/BVE18040317e.pdf>
- Matheus Camacho, E.E. (2012). Extensión de un Constructor Molecular para Química Computacional. Trabajo Especial de Grado presentado ante la ilustre Universidad Central de Venezuela por el bachiller para optar al título de Licenciado en Computación. Disponible en: <http://saber.ucv.ve/bitstream/123456789/7407/1/Tesis%20Eleazar%20Ernesto%20Matheus%20Camacho.pdf>
- Melzack, R. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999; 6(suppl): S121-S126
- Merino, A. (2015). Módulo del curso de apoyo químico. San Luis. Disponible en: <http://www.fica.unsl.edu.ar/archivos/181.pdf>
- Molina, D. (2009). Contenido de compuestos fitoquímicos y su relación con la capacidad antioxidante de extractos de pimientos (*Capsicum annum* L.) cultivados en el noroeste de México. Sonora, México.
- Muriel, C. & García, A.S.F. (s.f.). Bases de la Fisiología y Fisiopatología del dolor. Disponible en: <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%202.pdf>
- Navarro Asencio, E. (coordinador), Jiménez García, E., Rappoport Redondo, S. & Thoilliez Ruano, B. (2017). Fundamentos de la investigación y la innovación educativa. Universidad Internacional de La Rioja, S. A. España. Disponible en: https://www.unir.net/wp-content/uploads/2017/04/Investigacion_innovacion.pdf

- Pardey, C. (2008). Caracterización y evaluación de accesiones de capsicum del banco de germoplasma del modo de herencia de la resistencia. Tesis doctoral publicada. Palmira, Colombia. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/702/1/9004001.2008.pdf>
- Pedrajas Navas, J.M. & Molino González, Á.M. (2008). Bases neuromédicas del dolor. *Clínica y Salud*, 19(3), 277-293. Recuperado en 03 de noviembre de 2019, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-52742008000300002&lng=es&tlng=es.
- Rivero Espejel, I. 2005. Química combinatorial. En: Revista Ciencia, 56 (2). Disponible en: http://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/56_2/quimica_Combinatoria.pdf
- Rodríguez. (s.f.). Obtención de oleorresinas a partir de tres especies de capsicum sp. cultivadas en Colombia (Capsicum annum, Capsicum frutescens, Capsicum chinense). Disponible en: <https://docplayer.es/41309299-Obtencion-de-oleorresinas-a-partir-de-3-especies-de-capsicum-sp-cultivadas-en-colombia-capsicum-annuum-capsicum-frutescens-capsicum-chinense.html>
- Rodríguez, B. (2012). La guindilla y el dolor. En: Revista de Medicina General y de Familia. Vol. 1 (6). Disponible en: http://mgyf.org/wp-content/uploads/2017/revistas_antes/V1N6/V1N6_271_275.pdf
- Rodríguez Lima, I.G. (2019). Análisis in silico del genoma de ancylostoma duodenale y necator americanus para la identificación de blancos farmacológicos con capacidad de interacción con drogas antiparasitarias. Universidad Nacional San Antonio Abad. Cusco, Perú. Disponible en: http://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/UNSAAC/3698/253T20190062_TC.pdf?sequence=1&isAllowed=y

- Ruiz, N., Medina, F. & Martínez, M. (2011). El chile habanero: su origen y usos. Yucatán.
- S., L. (2004). Síndrome de boca ardiente. Eficacia de la aplicación tópica de la capsaicina. Estudio piloto. 297-307.
- Talevi, A. & Bruno-Blanch, L.E. (2009). Screening virtual: una Herramienta eficaz para el desarrollo de nuevos fármacos en Latinoamérica. *Latin American Journal of Pharmacy*, 28 (1): 141-50. Recuperado de: http://www.latamjpharm.org/trabajos/28/1/LAJOP_28_1_3_3_J265RVM5LP.pdf
- De la Torre Díez, I. (2013). Análisis de fuentes de datos públicas relevantes para la Historia Clínica Electrónica (HCE). En: FESALUD, Vol. 9, N° 34. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4339739.pdf>
- U.S. National Library of Medicine, what is PubChem? (s.f.). Recuperado de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Vacas, O. (2008). Hortalizas y condimentos andinos, una delicia al paladar. *Nuestra ciencia*, 10(2), 40-42. Disponible en: https://issuu.com/fiorum/docs/nuestra_ciencia_10
- Vidal, M.A., Calderón, E., Román, D., Pérez-Bustamante, F. & Torres, L.M. (2004). Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 11(5), 306-318. Recuperado en 14 de noviembre de 2019, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000500007&lng=es&tlng=es.

Anexos

Figura 30. Receptor TRPV1 recuperado de la base de datos de Protein Data Bank

RCSB PDB Depositar ▾ Buscar ▾ Visualizar ▾ Analizar ▾ Descargar ▾ Aprender ▾ Más ▾ MyPDB

RCSB PDB 157712 Estructuras macromoleculares biológicas que permiten avances en investigación y educación

Search by PDB ID, author, macromolecule, sequence, or ligands

Búsqueda avanzada | Buscar por anotaciones

PDB-101 PDB EMDB Resource Worldwide Protein Data Bank Foundation

Resumen de estructura Vista 3D Anotaciones Secuencia Secuencia de similitud Similitud de estructura Experimentar

Vista transmembrana regiones transmembrana **OPM**



5IRZ

Estructura de TRPV1 determinada en nanodisco de lípidos

DOI: 10.2210 / pdb5IRZ / pdb EMDaResource: EMD-8118

Clasificación: **PROTEÍNA DE TRANSPORTE**

Organismo (s): [Rattus norvegicus](#)

Sistema de expresión: [homo sapiens](#)

Depósito: 2016-03-15 Publicado: 2016-05-25

Autor (es) de deposición: [Gao, Y.](#), [Cao, E.](#), [Julius, D.](#), [Cheng, Y.](#)

Organización (es) de financiación: Institutos Nacionales de Salud / Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares; Institutos Nacionales de Salud / Oficina del Director; Institutos Nacionales de Salud / Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales

Instantánea de datos experimentales Validación de wwPDB [Informe 3D Informe completo](#)

Figura 31. Programa Marvin Sketch, diseño de estructuras moleculares

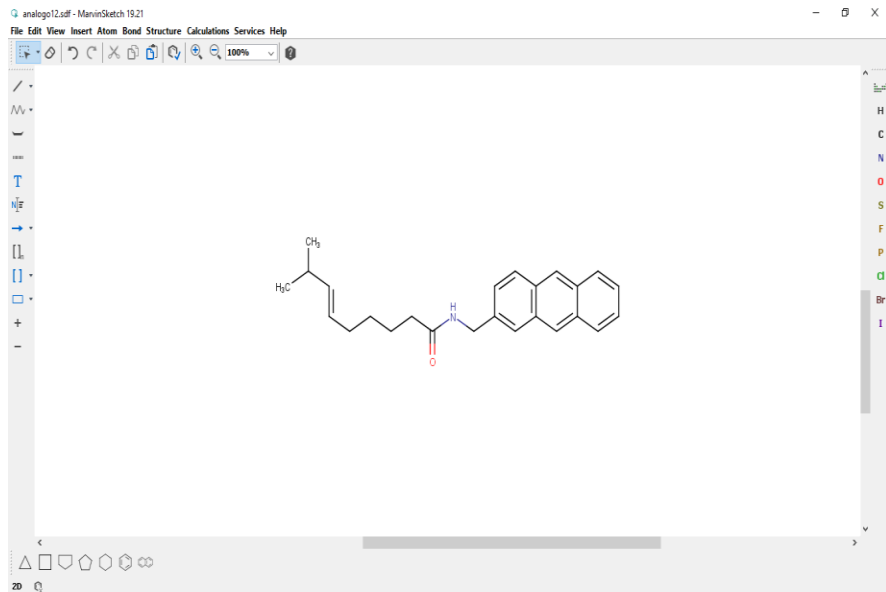


Figura 32. Resultados Energías de entalpías del análogo 12 en el programa de anclaje PyRx

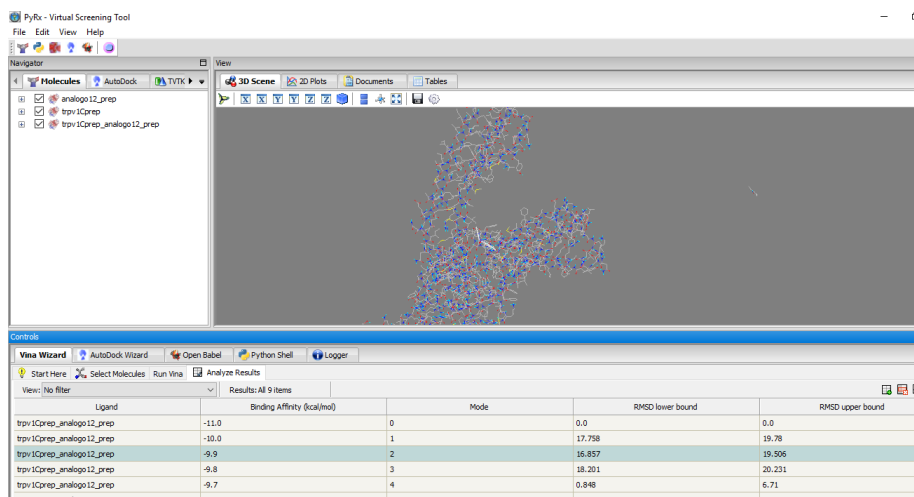


Figura 33. Propiedades fisicoquímicas obtenidas por medio del programa SwissADME del análogo 12

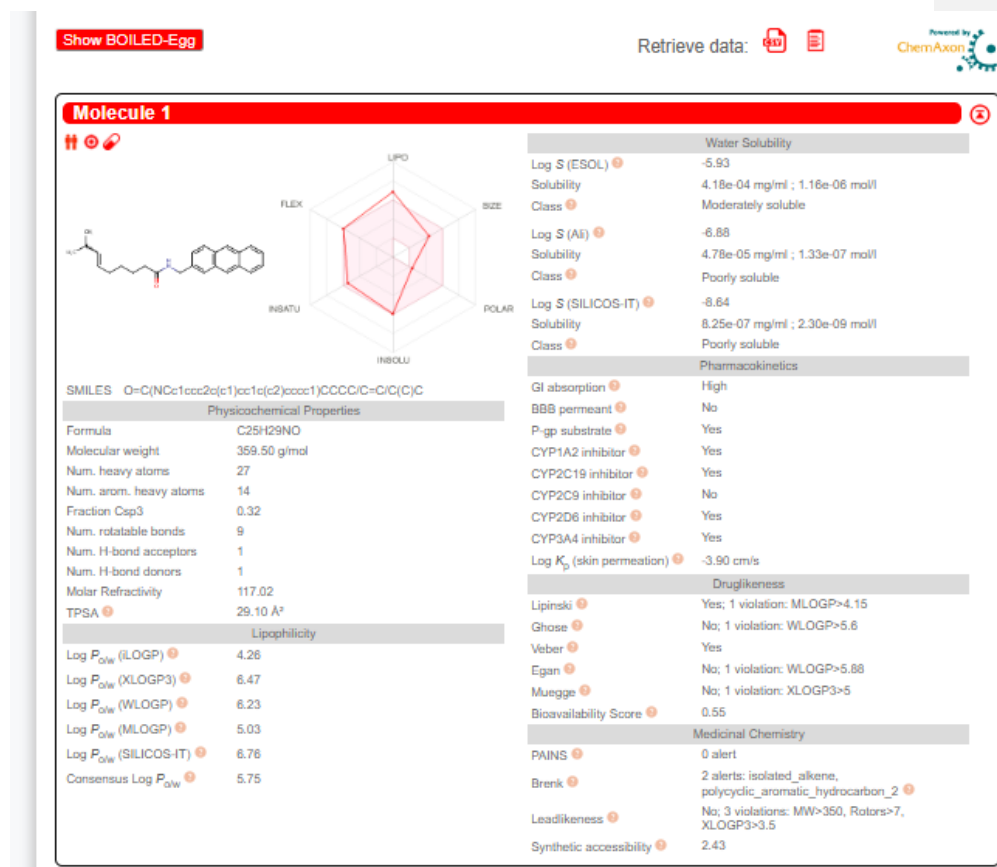


Figura 34. Análogo 12 y receptor TRPV1 visto en el programa PyRx

