



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Importancia de la Quiralidad en Farmacología: Implicaciones Terapéuticas, Analíticas y Medioambientales

Memoria de Trabajo de Fin de Grado
Sant Joan D'Alacant
Septiembre 2025

Autor: Ana Iuliana Ambrus
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor: Julio Cesar Alvarez Santos

Índice:

1.	Resumen	3
2.	Abstract	4
3.	Antecedentes históricos de la quiralidad	4
4.	Introducción a la quiralidad molecular y su relevancia en farmacología	6
5.	Propiedades estructurales y geométricas de compuestos quirales	8
5.1	Propiedades configuracionales fundamentales	9
5.2	Propiedades fluctuantes	9
5.3	Conformadores vs Conformaciones	9
5.4	Rotaciones libres y restringidas en enlaces exocíclicos simples	10
5.5	El caso de los bifenilos como modelos para estudiar barreras rotacionales	11
5.6	Enlaces amida: comportamiento y relevancia	12
5.7	Rotaciones parciales en enlaces simples endocíclicos	13
5.7.1	Ejemplo del ciclobutano	14
5.7.2	Ejemplo del ciclopentano	15
5.7.3	Ejemplo del ciclohexano	15
5.8	Estereolabilidad en centros de carbono tetracoordinados	16
5.9	Inversión en grupos nitrogenados estereolábiles	19
5.10	Reacciones de inversión en sistemas heterocíclicos complejos de relevancia medicinal	20
5.11	Caso de telenzepina y ketotifeno	21
6.	Ejemplos de fármacos que evidencian la importancia del cambio quiral	22
6.1	Alcaloides de la cinchona	22
6.2	Ácido ascórbico	23
6.3	Talidomida	23
6.4	Albuterol	24
6.5	(S)-Ibuprofeno y (S)-ketoprofeno	24
6.6	Bupivacaína	25
6.7	Omeprazol	25
6.8	Morfina	26
6.9	Metadona	27
6.10	Cocaína	27
6.11	Amlodipino	28
7.	Estereoselectividad en fármacos quirales	28

7.1	Glucurónido.....	29
7.2	Tramadol.....	30
7.3	Glutación.....	31
7.4		
	Capreomicina.....	31
7.5		
	Fluoxetina.....	32
7.6		
	Flecainida.....	33
7.7	Sotalol, Metoprolol, Propafenona y Celiprolol.....	33
8.	Técnicas de separación enantioselectiva.....	34
9.	Sensores quirales.....	35
9.1	Sensores electroquímicos.....	35
9.2	Sensores QCM (Microbalanza de Cristal de Cuarzo).....	36
9.3	Sensores ópticos.....	36
10.	Productos farmacéuticos quirales en el medio ambiente.....	37
10.1	Métodos analíticos para identificar y cuantificar fármacos quirales en el ambiente.....	38
10.2	Otras técnicas analíticas.....	38
11.	Conclusiones y perspectivas futuras.....	38
12.	Bibliografía.....	39

1. Resumen

La quiralidad, una propiedad estructural presente en muchas moléculas bioactivas, desempeña un papel crucial en la química, la biología y la farmacia. Esta propiedad, relacionada con la asimetría, se encuentra en objetos que no son superponibles con su imagen especular. En el caso de que dichos objetos sean moléculas químicas, reciben el nombre de enantiómeros. La distinción entre enantiómeros es esencial para comprender su comportamiento farmacológico, ya que pueden presentar diferencias significativas en eficacia, toxicidad y metabolismo. Los avances en las tecnologías para su identificación, separación y formulación han abierto el camino hacia medicamentos más seguros, eficaces y personalizados. El manejo y la eliminación adecuados de los compuestos quirales, especialmente de los enantiómeros no deseados o tóxicos, es fundamental no solo para la salud humana, sino también por su impacto ambiental, ya que pueden afectar a los ecosistemas acuáticos y a microorganismos sensibles a la estereoquímica de los contaminantes. Este texto también enfatiza la importancia de comprender los procesos de estereoisomerización y sus implicaciones en la estereoquímica dinámica, lo cual destaca la necesidad constante de investigación en este campo para optimizar tanto los resultados terapéuticos como la sostenibilidad ambiental. En síntesis, la quiralidad constituye un concepto central en múltiples disciplinas, desde la farmacología hasta la biotecnología. El desarrollo continuo de técnicas de análisis y materiales innovadores para el reconocimiento y separación enantioselectiva sigue siendo una prioridad en la ciencia contemporánea.

2. Abstract

Chirality, a structural property found in many bioactive molecules, plays a critical role in chemistry, biology, and pharmacy. This property refers to the asymmetry of a molecule, meaning that it is not superimposable on its mirror image. The distinction between enantiomers is essential for understanding their pharmacological behavior, as they can exhibit significant differences in efficacy, toxicity, and metabolism. Advances in technologies for their identification, separation, and formulation have paved the way for safer, more effective, and personalized medicines. The proper management and elimination of chiral compounds, particularly unwanted or toxic enantiomers, is crucial not only for human health but also due to their potential environmental impact, affecting aquatic ecosystems and microorganisms sensitive to the stereochemistry of contaminants. This text also emphasizes the importance of understanding stereoisomerization processes and their implications in dynamic stereochemistry, highlighting the ongoing need for research in this area to optimize both therapeutic outcomes and environmental sustainability. In summary, chirality represents a central concept across multiple disciplines, from pharmacology to biotechnology. The ongoing development of analytical techniques and innovative materials for enantioselective recognition and separation remains a priority in contemporary science.

3. Antecedentes históricos de la quiralidad:

Se considera a Louis Pasteur como el primer químico en observar y describir la estereoquímica. Fue en 1849, mientras trabajaba con sales de ácido tartárico obtenidas en la producción de vino cuando observó que algunos de los cristales formados rotaban⁽¹⁾ el plano de la luz polarizada en sentido de las manecillas del reloj y otros en contra, a pesar de compartir idénticas propiedades físicas y químicas. Esta observación, aparentemente sencilla, marcó un punto de inflexión en la comprensión de la estructura molecular⁽²⁾. Tanto la luz normal como la luz polarizada pueden viajar en cualquier dirección. La diferencia entre ambas es que en la luz normal, el vector campo eléctrico vibra en todas las direcciones perpendiculares a la dirección de propagación, mientras que en la luz polarizada solo vibra en un plano (Figura 1). Si se hace atravesar la luz normal a través de unos filtros se consigue la luz polarizada. Un ejemplo de dichos filtros se encuentra en las lentes polarizadas de las gafas de sol, que evitan brillos y reflejos, ya que una vez filtrada, polarizada, la luz llega al ojo en una única dirección del plano.

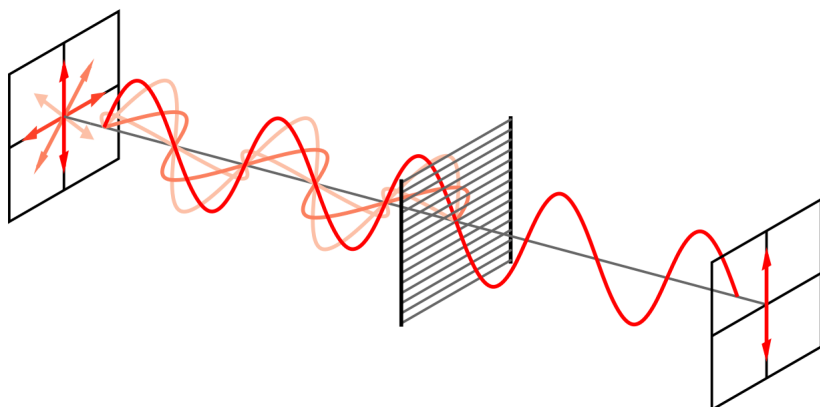


Figura 1 Luz polarizada. Fuente: Wikipedia⁽³⁾

Unos años después, en 1874, Jacobus Henricus van't Hoff y Joseph Le Bel por separado propusieron una teoría según la cual las moléculas, para dar lugar a fenómenos como los observados por Pasteur, no podían ser planas. La teoría proponía que el carbono, el componente principal de más del 95% de las sustancias conocidas actualmente, forma en muchas moléculas de las que forma parte, cuatro enlaces con un ángulo de $109,5^\circ$ entre sí, como si estuviera en el centro de un tetraedro (Figura 2). Esta propiedad, confirmada por teorías posteriores como las teorías del enlace de valencia y de orbitales moleculares, hace que un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes distintos sea un centro quiral. Si cambiamos la posición de dos de esos sustituyentes, obtenemos una molécula⁽⁴⁾ que es la imagen especular de la primera y no es superponible. Ésta es la definición de los enantiómeros⁽⁵⁾, también conocidos como isómeros ópticos; existe otro tipo de estereoisómeros, que no son imagen especular uno del otro, que reciben el nombre de diastereoisómeros.

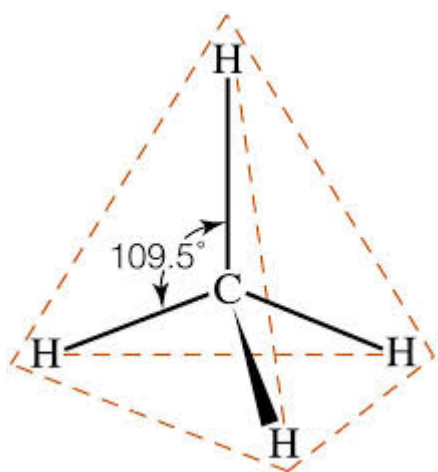


Figura 2 Carbono con 4 enlaces y ángulos de $109,5^\circ$ cada uno⁽⁶⁾

El pilar sobre el cual se asienta la comprensión moderna de las interacciones estereoespecíficas en sistemas biológicos y farmacológicos es la quiralidad. El campo de la quiralidad relacionada con fármacos ha dado lugar a una abundante investigación. Una

parte de la misma se centra en la búsqueda de nuevos fármacos y en intentar entender las ventajas farmacológicas de las diferentes combinaciones de los estereoisómeros de los fármacos existentes. Un segundo ámbito de investigación se centra en las interacciones estereoselectivas entre los fármacos quirales y sus dianas terapéuticas. Por último, existe abundante bibliografía sobre las técnicas experimentales necesarias para el estudio y utilización de los fármacos quirales a través de unas herramientas analíticas avanzadas denominadas sensores quirales que ayudan a la discriminación estereoquímica. La estructura de esta revisión bibliográfica está directamente relacionada con estos tres ámbitos de investigación. Después de explicar el funcionamiento de las moléculas quirales, se ha dedicado un primer apartado, a los fármacos en sí con su importancia, un segundo a las interacciones, y el tercero a las técnicas utilizadas. Para ello, se han consultado 3 bases de datos: Pubmed, revista "Jóvenes en la ciencia", revista "Elsevier", utilizando las palabras clave de búsqueda: *quiral, enantiómero, estereoselectivo, nombres de fármacos relacionados, propiedades, técnicas, quiralidad, excipientes quirales, fármacos quirales, formulación quirale, interacciones quirales* habiéndose revisado 32 artículos.

4. Introducción a la quiralidad molecular y su relevancia en farmacología⁽⁷⁾

¿Qué es la quiralidad?:

La quiralidad es un concepto que se deriva del griego *kheir* (mano) y se refiere a la propiedad de ciertos objetos o moléculas de no ser superponibles con su imagen especular. En el ámbito molecular, la quiralidad es una característica de ciertas moléculas que poseen al menos un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes diferentes, conocido como carbono quiral o asimétrico. Un carbono asimétrico presenta dos configuraciones, dando lugar a dos enantiómeros que son imágenes especulares no superponibles (Figura 3). Uno de los enantiómeros se nombra como R (rectus, que significa derecho en latín), y el otro S (sinister, que significa izquierdo en latín) basándose en una serie de reglas de prioridad fundamentadas en los pesos atómicos de los grupos unidos al carbono quiral. Esta característica se puede anotar también como (+) para moléculas dextrógiras, que rotan hacia la derecha el plano de la luz polarizada, y como (-) para moléculas levógiras, es decir, que lo rotan hacia la izquierda⁽⁸⁾. En química, esta característica estructural es fundamental en numerosas biomoléculas como aminoácidos, azúcares, proteínas y ácidos nucleicos, las cuales suelen encontrarse en la naturaleza como un único enantiómero, crucial para su función biológica, ya que muchas interacciones moleculares como la unión a receptores o enzimas necesitan tener una orientación espacial precisa. Aunque idénticos en propiedades físicas y químicas generales, estos isómeros pueden comportarse de manera radicalmente distinta en entornos quirales, como el cuerpo humano. La formulación de medicamentos a partir de mezclas racémicas⁽⁸⁾ puede ser no sólo ineficiente, sino también arriesgada, debido a que el enantiómero no deseado o inactivo puede generar efectos secundarios o reacciones adversas. Esta situación se explica por las diferencias en la conformación tridimensional entre ambos enantiómeros: mientras el enantiómero activo se acopla de

manera precisa con los sitios específicos del blanco terapéutico, su contraparte especular no logra una interacción adecuada que permita desencadenar la misma respuesta biológica.

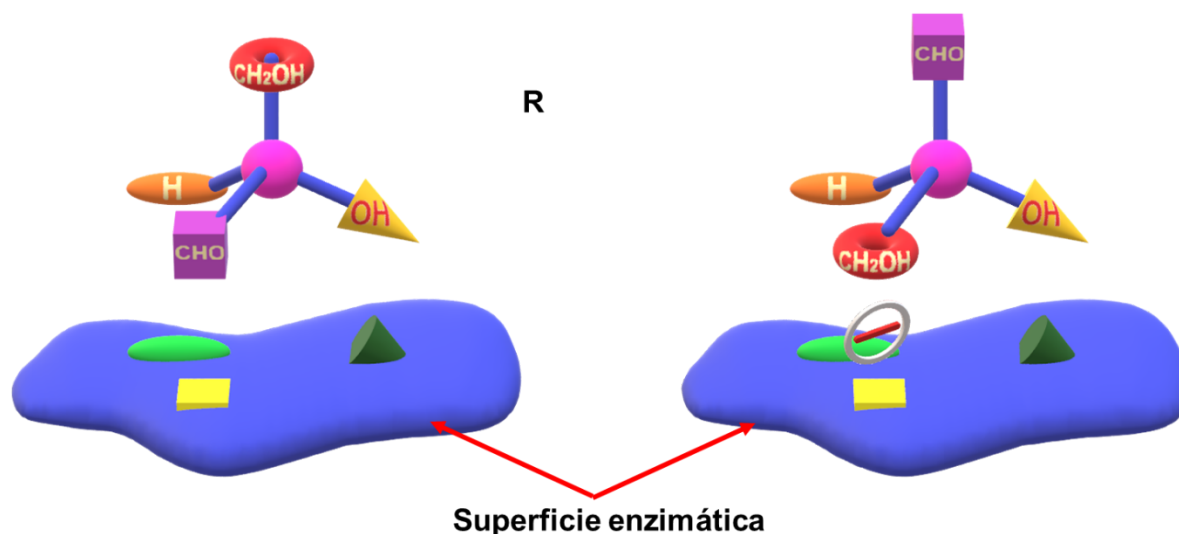


Figura 3 Molécula quiral con 4 sustituyentes diferentes. Fuente: elaboración propia

En farmacología, la quiralidad cobra especial relevancia debido a la interacción estereoespecífica entre fármacos y sus dianas terapéuticas. De las formulaciones racémicas que contienen partes iguales de dos enantiómeros, algunas pueden resultar no efectivas o incluso peligrosas, porque el enantiómero no deseado puede carecer de actividad o generar efectos adversos. Ésta es la razón por la que el diseño de los nuevos medicamentos tiene como objetivo la síntesis enantioselectiva. La obtención de un único enantiómero activo se consigue mediante el uso de catalizadores, reactivos o excipientes quirales. La quiralidad influye tanto en la actividad farmacológica, como en propiedades fisicoquímicas tales como solubilidad, disolución, y estabilidad del fármaco cuando hay un medio quiral como el cuerpo humano. Incluso excipientes quirales comunes pueden modificar el perfil de liberación de los principios activos, generando estereoisómeros con efectos diferenciados. Ejemplos clínicos, como el uso diferenciado de diastereoisómeros de la quinina (quinina vs quinidina), ilustran claramente esta implicación (Figura 4).

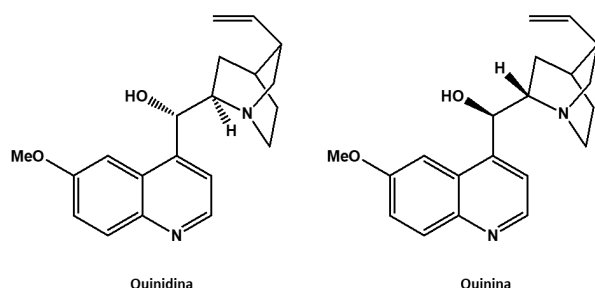


Figura 4 Quinidina vs Quinina. Fuente: wikipedia⁽⁹⁾

Actualmente, más de un tercio de los medicamentos comercializados son quirales, y los organismos reguladores exigen el desarrollo de estos compuestos como enantiómeros

puros, acompañados de una caracterización detallada de la actividad de cada forma isomérica. Para llevar a cabo dicha caracterización, se utilizan parámetros como la rotación óptica, que permite clasificar los enantiómeros en dextrorrotatorio y levorrotatorio, y sistemas de notación estereoquímica (D/L y R/S), fundamentales para describir configuraciones moleculares complejas. Asimismo, en farmacoterapia, la administración de un único enantiómero ha demostrado mejorar la eficacia terapéutica al requerir dosis más bajas y minimizar los efectos secundarios, lo que ha impulsado una tendencia hacia el desarrollo y comercialización de fármacos enantiómeros puros. Finalmente, el reconocimiento de los riesgos asociados a la administración de enantiómeros inapropiados, evidenciados históricamente con fármacos como la morfina, heroína y otros alcaloides del opio, ha impulsado no solo avances técnicos en síntesis y control de calidad, sino también reformas legales para evitar el abuso de sustancias con potencial adictivo. Así, la quiralidad no es solo un fenómeno estructural, sino un pilar crítico en la eficacia, seguridad y regulación de los medicamentos actuales.

5. Propiedades estructurales y geométricas de compuestos quirales⁽¹⁰⁾

La estructura tridimensional de las moléculas quirales define su identidad química y también determina su comportamiento dinámico, reactividad, afinidad por receptores y eficacia terapéutica. Comprender la geometría de estos compuestos es fundamental para predecir sus interacciones en sistemas biológicos complejos.

Desde un punto de vista general y sistemático, los mecanismos de isomerización en química orgánica, enfocados en la interconversión entre conformaciones e isómeros configuracionales parten de una conceptualización dual de la estructura molecular: por un lado, las propiedades fundamentales como la composición, la constitución y la configuración, y por otro, las propiedades dinámicas o fluctuantes, responsables de la diversidad conformacional. Con el fin de evitar ambigüedades en la terminología, el estudio se apoya en las definiciones de la IUPAC, comenzando con las diferencias entre conformadores y conformaciones. Se analizan, en particular, los procesos de rotación en enlaces simples, distinguiendo entre aquellos de naturaleza exocíclica y endocíclica. Posteriormente, se abordan las inversiones piramidales, tanto de manera aislada como en combinación con movimientos rotacionales. Dada su importancia en fármacos que contienen centros quirales tetracoordinados, se presta especial atención a la estereolabilidad de estos sistemas, así como a los comportamientos específicos de compuestos nitrogenados, donde las inversiones y rotaciones coexisten, como en la inversión conformacional de aza-heterociclos saturados. También se consideran sistemas heterocíclicos complejos con potencial aplicación medicinal. La revisión ordena los procesos de estereoisomerización en dos grandes categorías: transformaciones configuracionales que implican la conversión entre estereoisómeros distintos, generalmente mediante procesos de alta energía; e interconversiones conformacionales rápidas entre diferentes geometrías moleculares tridimensionales, características de sistemas con barreras de energía bajas o intermedias. Estos procesos pueden originarse de manera espontánea o estar catalizados químicamente. Se subraya que las reacciones de estereoisomerización abarcan un continuo energético, con barreras de activación diversas, lo que exige una comprensión profunda de la relación entre la estructura y la reactividad molecular. En este sentido, es importante destacar la necesidad de una formación extensa en estereoquímica

de los profesionales químicos pertenecientes a campos de medicina en etapa formativa, dada la envergadura de estos procesos en el diseño racional de fármacos.

5.1. Propiedades configuracionales fundamentales

Las propiedades configuracionales clave de una molécula son el enantiómerismo y el diastereoisomerismo. Una misma entidad química puede presentar ambas características, dependiendo de cuántos y cuáles elementos estereogénicos contenga. Comprender la diferencia entre estas relaciones es esencial al estudiar procesos de interconversión. En condiciones isotrópicas, los enantiómeros tienden a equilibrarse en proporciones iguales debido a su comportamiento físico y químico idéntico. En cambio, los diastereoisómeros, al tener propiedades distintas, generan mezclas desiguales en equilibrio. Por definición, toda molécula quiral posee un único enantiómero con el cual mantiene una relación especular no superponible. Sin embargo, si la molécula contiene más de un centro estereogénico, también puede formar diastereoisómeros con estereoisómeros que no son su imagen especular. Conviene destacar que los diastereoisómeros no necesariamente son quirales, como es el caso de los isómeros cis-trans o E/Z. Estas propiedades referentes a la composición, constitución y configuración, aunque no definen completamente la estructura tridimensional de una molécula, son primordiales para explicar su identidad química, así como para interpretar su comportamiento estereoquímico. Estos atributos, aunque intangibles, determinan la base sobre la cual se construyen los modelos estructurales más detallados y permiten entender la dinámica conformacional y configuracional de las moléculas.



5.2. Propiedades fluctuantes

Existen propiedades que varían con el tiempo y la energía. Éstas se manifiestan como *espacios de propiedades*⁽⁴⁾, es decir, rangos dinámicos de valores medibles que reflejan las características principales de una molécula, influenciadas por su entorno. Entre estas propiedades se encuentran las vibraciones moleculares, las conformaciones, la ionización, el tautomerismo y los campos de interacción molecular (MIFs), como los potenciales electrostáticos (MEPs), campos estéricos, de lipofilia (MLPs) y de enlaces de hidrógeno. Estas propiedades, altamente sensibles al estado conformacional e ionizado de la molécula, desempeñan un papel esencial en su comportamiento químico. Procesos como la ionización y el tautomerismo implican cambios en la estructura química pero su carácter reversible y de baja barrera energética permite considerarlos como distintos estados de un mismo compuesto. Esto genera cierta ambigüedad entre lo que se considera una propiedad fundamental y una fluctuante.

5.3. Conformadores vs. Conformaciones

En la literatura científica, los términos *conformador* y *conformación* a menudo se utilizan indistintamente, aunque sus significados son distintos según las definiciones de la IUPAC⁽⁴⁾.

Un *conformador* es una conformación estable asociada a un mínimo de energía potencial, mientras que *conformación* se refiere a cualquier disposición espacial de los átomos que puede interconvertirse mediante rotaciones en enlaces simples. La diferencia esencial radica en la estabilidad energética: los conformadores corresponden a mínimos energéticos, mientras que las demás conformaciones pueden representar estados de transición. Este concepto se explica con el caso del n-butano (Figura 5), cuyas rotaciones alrededor del enlace central producen distintas conformaciones, entre ellas eclipsadas y escalonadas. Solo aquellas conformaciones que coinciden con mínimos energéticos, como por ejemplo, la antiperiplanar y las gauche, se pueden considerar conformadores. Es decir, mientras todas las conformaciones forman parte del paisaje rotacional de una molécula, únicamente las configuraciones asociadas a mínimos energéticos se consideran conformadores.

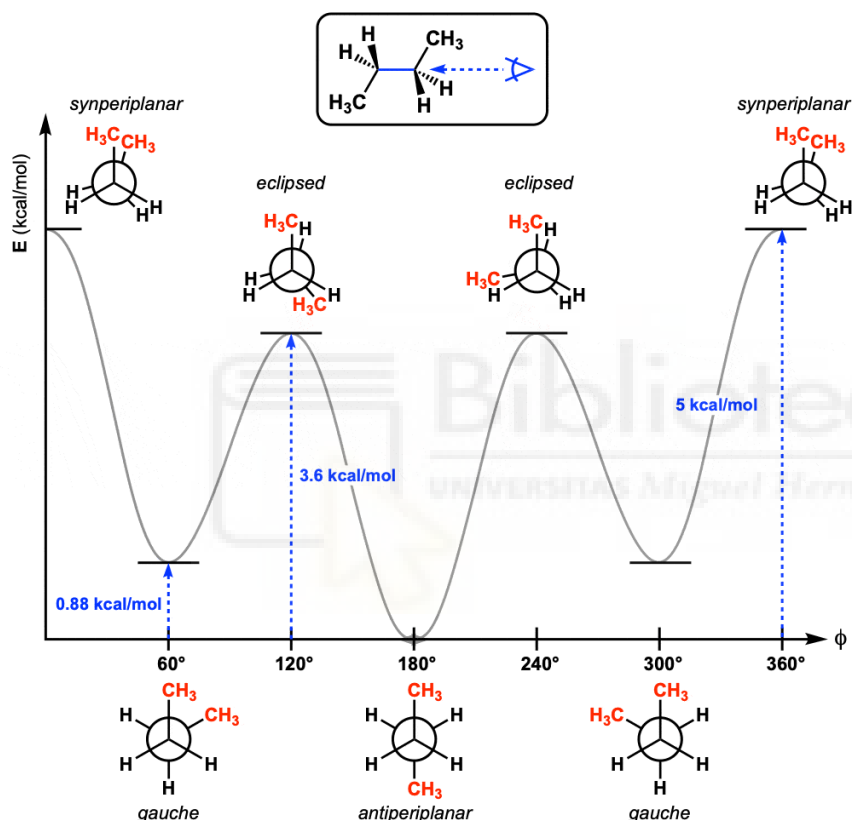


Figura 5 Comportamiento conformacional del n-butano⁽¹¹⁾

5.4. Rotaciones libres y restringidas en enlaces exocíclicos simples

El concepto de *rotación* incluye tanto rotaciones libres como restringidas, rotaciones completas o parciales, dependiendo del tipo de enlace implicado. Estos movimientos no solo afectan la conformación, sino también propiedades como los campos de interacción molecular. Se distingue entre dos tipos de rotación: la rotación libre, cuando la barrera energética es tan baja que no se detectan conformaciones distintas durante el experimento, y la rotación restringida, cuando la barrera es lo suficientemente alta para hacer perceptibles diferentes especies conformacionales en la escala experimental. La clave para diferenciar entre ambos tipos de rotación es medir o calcular la barrera de torsión, definida como la energía potencial entre dos mínimos adyacentes respecto al ángulo de torsión (τ).

5.5. El caso de los bifenilos como modelos para estudiar barreras rotacionales

Mientras el n-butano ilustra un caso clásico de rotación libre, los bifenilos clorados muestran cómo, progresivamente, una rotación puede volverse restringida. Los bifenilos y sus derivados clorados, llamados también clorobifenilos, son modelos útiles para ilustrar las barreras rotacionales en enlaces simples, como se puede observar en la Figura 6.

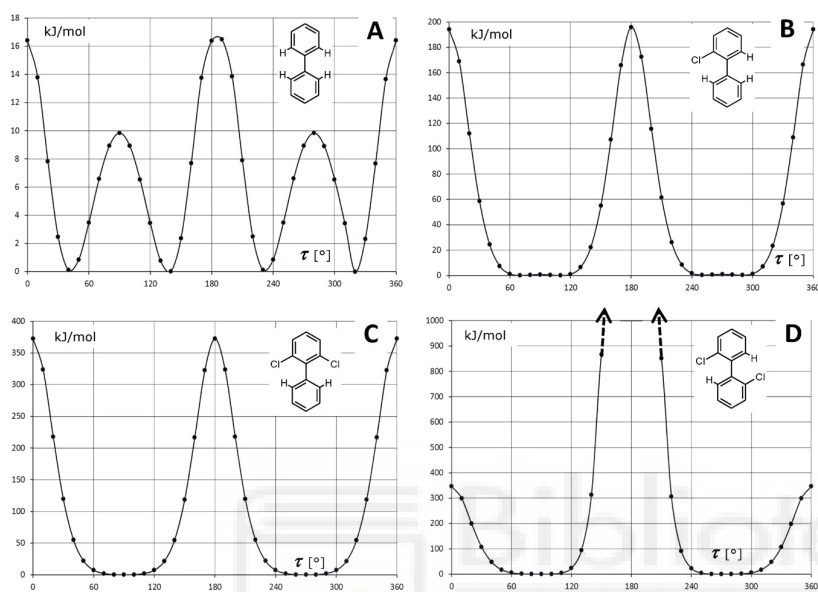


Figura 6 El comportamiento rotacional de bifenilos: A) bifenilo, B) 2-clorobifenilo, C) 2,6-diclorobifenilo, D) 2,2'-diclorobifenilo ⁽¹²⁾

En un bifenilo tetrasustituido genérico, la quiralidad axial depende de la desigualdad de los sustituyentes en posiciones específicas, siendo el eje de quiralidad el elemento estereogénico clave, más que un centro. Dos convenciones principales (Figura 7) describen esta quiralidad axial: los descriptores (aR)/(aS), basados en la dirección de rotación del camino A → B → D, y la convención helicoidal (P)/(M), basada en la rotación directa de A a D. Si la barrera rotacional es alta, las dos configuraciones son enantiómeros estables con configuración absoluta definida. Si la barrera es baja, la quiralidad debe interpretarse según la helicidad de conformadores, independientemente de la distinción configuración-conformación. Los estudios computacionales muestran que el bifenilo no sustituido presenta mínimos de energía libres a torsiones de 45°, 135°, 225° y 315°, representando conformadores clinales que equilibran impedimento estérico y conjugación electrónica. La barrera global de rotación, de ~16 kJ/mol es baja, permitiendo una rotación rápida. Por otro lado, los bifenilos clorados presentan barreras significativamente mayores: el 2-clorobifenilo tiene una barrera de ~195 kJ/mol que restringe la rotación a ciertos rangos angulares; el 2,6-diclorobifenilo dobla esta barrera, ~370 kJ/mol, debido a múltiples interacciones estéricas, y el 2,2'-diclorobifenilo presenta barreras incluso más altas, llegando a niveles poco realistas que indicarían destrucción molecular antes de la rotación.

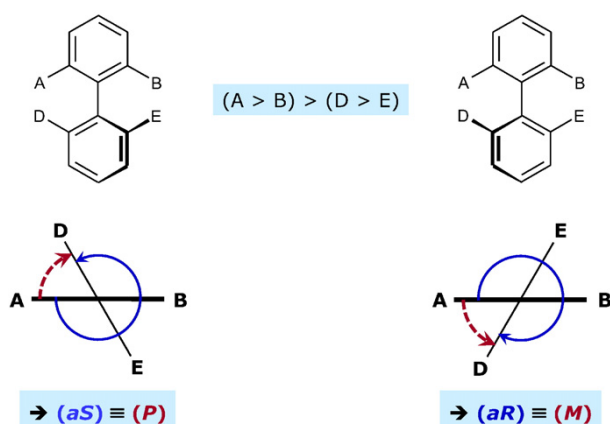


Figura 7 Descriptores estereoquímicos aplicables a la quiralidad axial, ilustrados aquí para bifenilos orto-sustituídos. Dos nomenclaturas: la convención (aR) y (aS) para la quiralidad axial (flechas azules), y la convención (P) y (M) para la helicidad (flechas rojas discontinuas) ⁽¹³⁾

5.6. Enlaces amida: comportamiento y relevancia

El grupo amida tiene un papel fundamental en bioquímica y química medicinal, como por ejemplo en dipéptidos y en el fármaco lidocaína. Esto se debe a dos características principales: su rotación limitada alrededor del enlace N–C=O, y su alta capacidad para formar enlaces de hidrógeno, trascendental en el reconocimiento molecular. Esta restricción en la rotación se explica porque el enlace amida tiene carácter parcial de doble enlace debido a la resonancia electrónica, lo que hace más estable una conformación plana o casi plana. Además, esta delocalización electrónica hace que el nitrógeno de la amida sea poco básico.

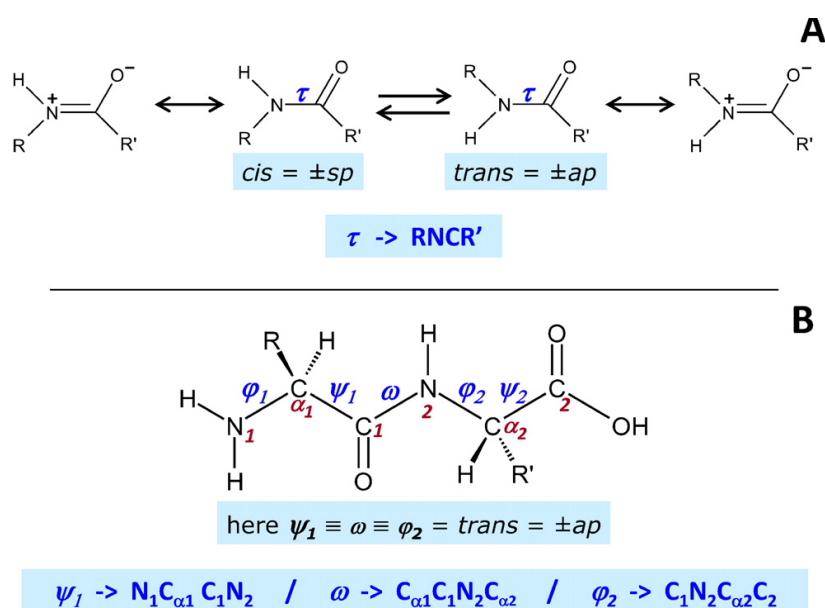


Figura 8 Estereoquímica del enlace amida en general y en los péptidos. A) Resonancia electrónica y estados estereoquímicos del grupo amida. B) Convenciones de nomenclatura usadas para etiquetar átomos y rotores en péptidos, usando un dipéptido genérico como ejemplo⁽¹⁴⁾

En química medicinal, la lidocaína es un buen ejemplo para entender cómo la conformación de una molécula influye en su función (Figura 9). En este caso la molécula tiene varias torsiones importantes; el enlace amida permanece fijo en conformación *trans*, dando rigidez a la cadena lateral. La forma neutra de lidocaína tiende a adoptar conformaciones plegadas tipo *cis*, estabilizadas por enlaces de hidrógeno internos, que facilitan su solubilidad en ambientes apolares y su permeabilización a través de membranas, atributo importante para su farmacocinética. En cambio, la forma protonada que adquiere conformaciones extendidas de tipo *trans*, es la forma activa de la molécula que interactúa con los canales de sodio, su objetivo farmacológico. Por lo tanto, la rigidez del enlace amida y la flexibilidad limitada de ciertas torsiones influyen fuertemente en la estabilidad, la función y el reconocimiento molecular tanto en péptidos como en fármacos como la lidocaína.

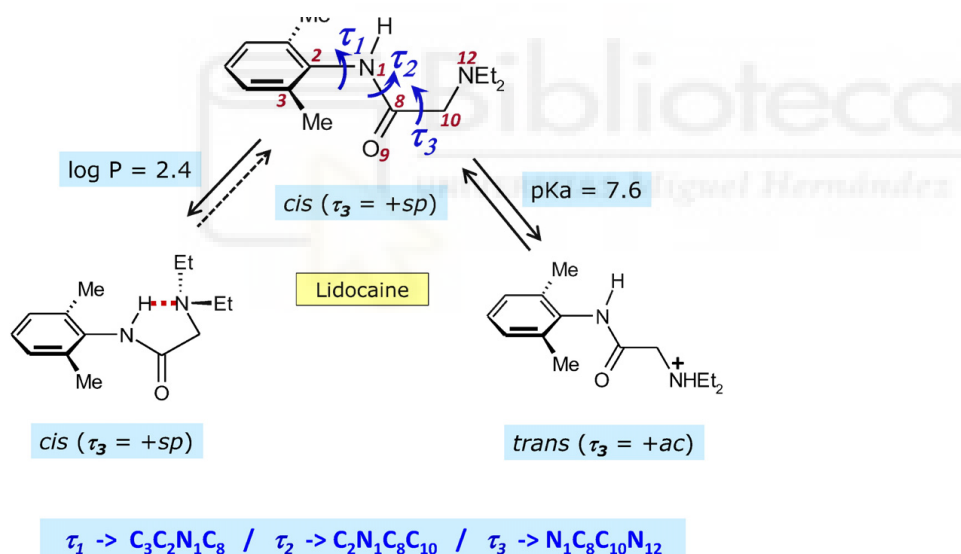


Figura 9 Conformaciones de la lidocaína⁽¹⁵⁾

5.7. Rotaciones parciales en enlaces simples endocíclicos

Las rotaciones completas o libres que ocurren en enlaces exocíclicos como por ejemplo en el *n*-butano son rotaciones de 360° . En cambio, las rotaciones en enlaces dentro de anillos, o también llamadas rotaciones endocíclicas, son parciales debido a restricciones estructurales. Estas limitaciones se deben bien a la tensión de ángulo de enlace, denominada *tensión de Baeyer*, causada por la alteración de los ángulos naturales de los enlaces, especialmente en anillos pequeños de 3 o 4 miembros; o bien a la tensión por interacciones estéricas, llamada también *tensión de Pitzer*, que surge por la cercanía de enlaces vecinos, tipo *gauche* o eclipsados, presente en todos los anillos, incluidos los más grandes. Para minimizar esta tensión, las moléculas cíclicas adoptan conformaciones que

equilibran diferentes tipos de deformaciones como longitud de enlace, ángulo de enlace, interacciones no enlazantes, etc. La conversión entre diferentes conformaciones de anillos puede ocurrir de dos maneras: por pseudorrotación, que es un proceso de baja energía donde se modifican levemente las interacciones estéricas sin cambiar los ángulos de enlace, o por inversión de anillo, que se refleja como el proceso de mayor energía que sí altera los ángulos de enlace y otras tensiones. Según su capacidad de cambiar de forma, los anillos se pueden clasificar como flexibles, si cambian mediante pseudorrotación, o rígidos si solo cambian mediante inversión. A continuación, se exponen tres ejemplos ilustrativos: el ciclobutano, el ciclopentano y el ciclohexano.

5.7.1. Ejemplo del ciclobutano

El ciclobutano es el cicloalcano más pequeño que muestra movilidad conformacional. Existe en dos conformaciones plegadas, donde uno de los carbonos se desvía del plano formado por los otros tres. Esta estructura puede invertir su forma mediante un proceso llamado reversión del anillo, que se puede comparar con el movimiento de las alas de una mariposa. El método de Bucourt permite visualizar fácilmente los valores de los ángulos de torsión en cada conformación: en el ciclobutano, estos ángulos son de unos $\pm 25^\circ$. Durante la reversión, cambian los signos de los ángulos de torsión, pero sus valores absolutos se mantienen.

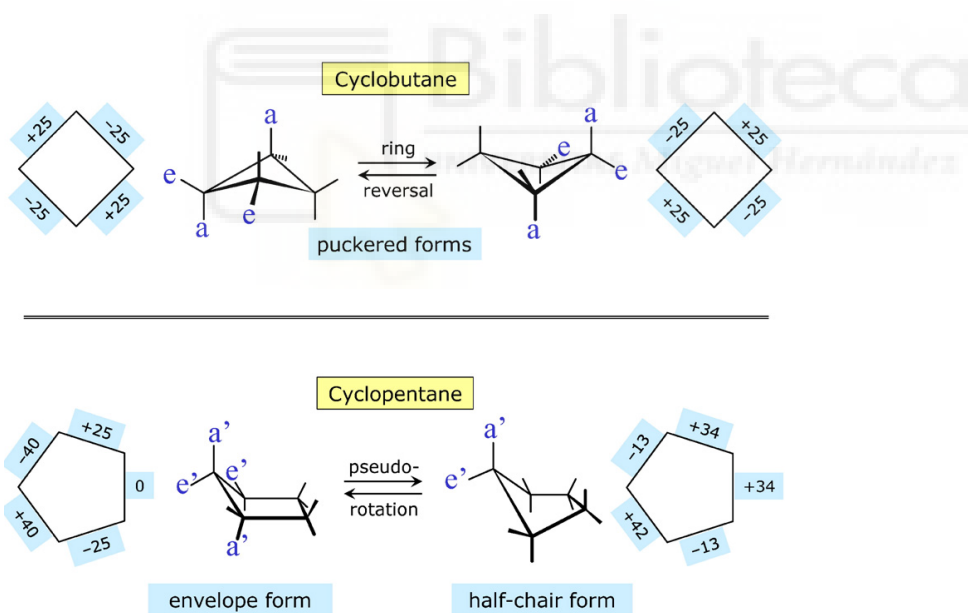


Figura 10 Conformaciones del ciclopentano⁽¹⁶⁾

Debido a la alta energía de su estado basal, la energía necesaria para que el ciclobutano pase por una forma plana, su estado de transición, es baja, de aproximadamente 5–6 kJ/mol. Cabe mencionar que en cada carbono del anillo se distinguen dos posiciones, una axial y otra ecuatorial. Al revertir el anillo, las posiciones axiales se convierten en ecuatoriales y viceversa.

5.7.2. El ejemplo del ciclopentano

El ciclopentano presenta dos formas flexibles principales: la forma de *sobre* o *envelope*, donde un átomo de carbono sobresale del plano de los otros cuatro, y la forma *media silla* o *half-chair*, donde tres carbonos están en el mismo plano y los otros dos están por encima y por debajo de ese plano. Estas dos formas se interconvierten fácilmente mediante un proceso llamado pseudorrotación, lo que implica un cambio en la deformación fuera del plano, sin que la molécula gire completamente. Esta flexibilidad mantiene la energía casi constante y evita una conformación completamente plana y menos estable. Debido a esta dinámica, los enlaces exocíclicos no se clasifican estrictamente como axiales o ecuatoriales, sino como pseudo-axiales o pseudo-ecuatoriales.

5.7.3. El ejemplo del ciclohexano

El ciclohexano tiene como conformación preferida la *conformación silla*, caracterizada por Hassel en 1943⁵. Esta conformación ideal tiene ángulos de torsión cercanos a 60° y ángulos de enlace C—C—C de $109,5^\circ$, aunque en la realidad estos ángulos varían ligeramente para minimizar tensiones. En la forma de *silla*, los enlaces exocíclicos pueden ser axiales o ecuatoriales, y la molécula es rígida; para cambiar a otra conformación de silla debe ocurrir un proceso llamado *inversión de silla*, que intercambia los enlaces axiales por ecuatoriales y viceversa.

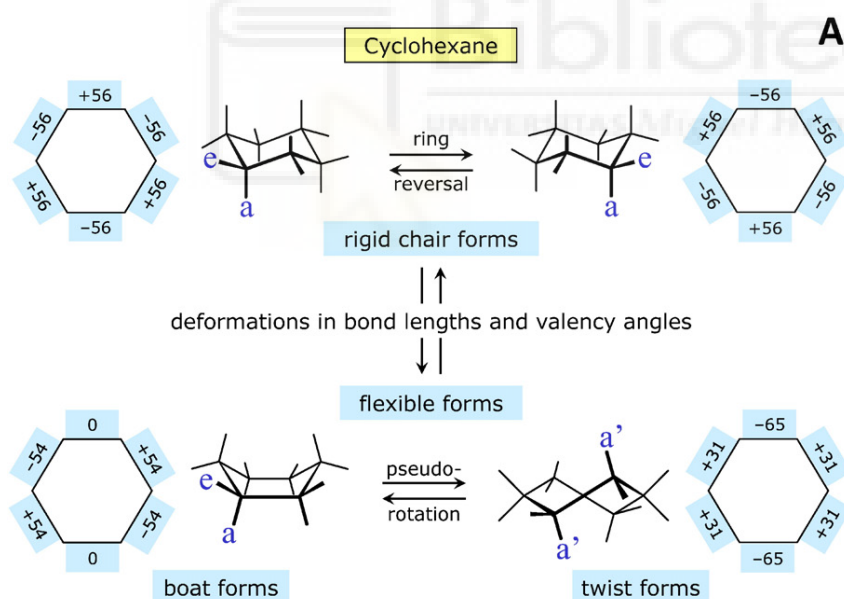


Figura 11 Conformaciones del ciclohexano⁽¹⁷⁾

Además, existen formas flexibles como las de *barco* y *barco retorcido* o *twist*, que generan múltiples conformadores posibles. La inversión entre las sillas es un proceso energético relativamente alto, de unos 40-50 kJ/mol. Las formas de barco y barco retorcido representan máximos y mínimos locales de energía, respectivamente, estando ambas por encima del mínimo global que es la silla. El monitoreo de los ángulos de torsión es fundamental para describir con detalle estos procesos de isomerización.

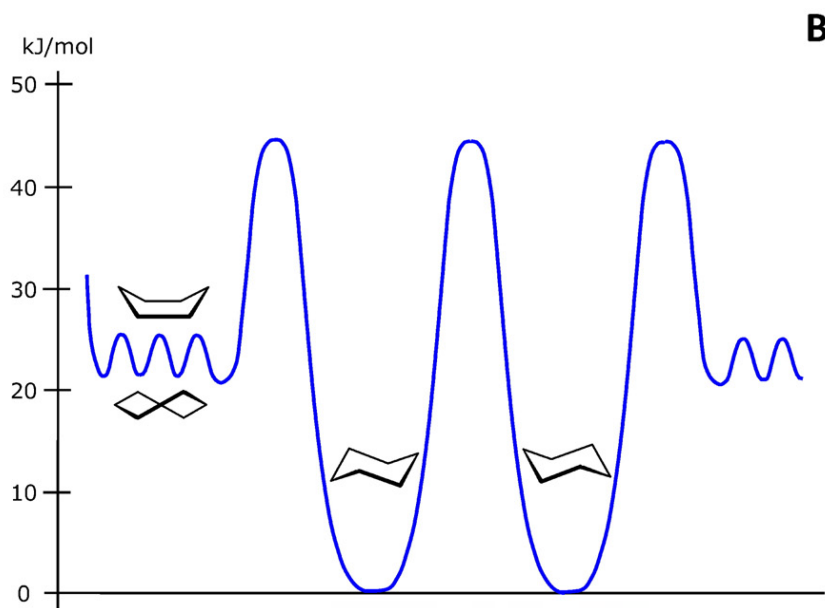


Figura 12 Comportamiento conformacional del ciclohexano⁽¹⁸⁾

5.8. Estereolabilidad en centros de carbono tetracoordinados

Aunque los átomos de carbono asimétricos suelen considerarse configuracionalmente estables, esta estabilidad puede verse comprometida dependiendo de los grupos funcionales cercanos o unidos al carbono (Figura 13).

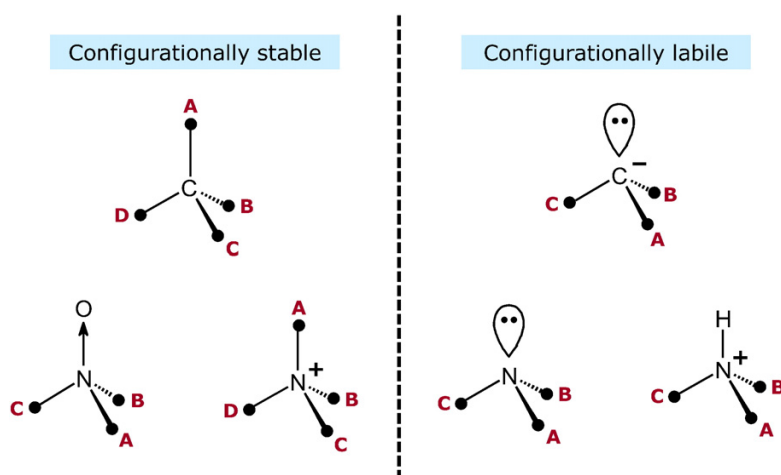


Figura 13 Estructuras tetragonales genéricas que tienen un átomo de carbono o nitrógeno en su centro de quiralidad⁽¹⁹⁾

Ejemplos farmacológicos ilustran esta labilidad, como la racemización dependiente del pH observada en compuestos como la amfepramona y la catinona (Figura 14), donde un mecanismo catalizado por bases favorece la formación de un carbanión intermedio que

facilita la inversión configuracional. En condiciones fisiológicas, estos procesos pueden ocurrir en tiempos relativamente cortos, lo que tiene importantes implicaciones farmacológicas.

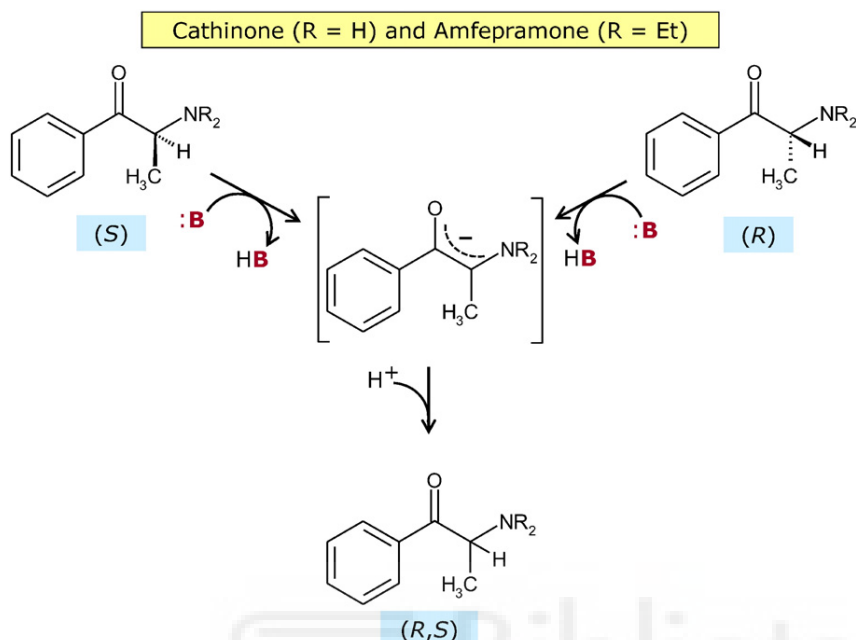


Figura 14 Racemización de la amfepramona (R=Et) y su metabolito catinona (R=H)⁽²⁰⁾

Algunos compuestos presentan una racemización lenta pero muy relevante clínicamente, como la hiosciamina, cuyo enantiómero activo, (S)-forma, se racemiza progresivamente en soluciones, formando la mezcla racémica conocida como atropina. La atropina se utiliza extensamente en medicina. La diferencia en la actividad de los enantiómeros puede explicarse mediante estudios computacionales que revelan interacciones moleculares específicas en sitios de receptores, destacando cómo ligeras variaciones conformacionales influyen en la afinidad de unión y la eficacia biológica. Cuando existen múltiples centros quirales, puede tener lugar un proceso de epimerización, que es la interconversión reversible entre epímeros. Este proceso, a diferencia de la racemización, no conduce necesariamente a una mezcla 50/50 debido a diferencias energéticas internas entre los isómeros. Ejemplo de ello es la pilocarpina (Figura 15), cuyo epímero, la isopilocarpina, es menos activo y cuya epimerización está catalizada por iones hidroxilo, con implicaciones en la estabilidad y eficacia del fármaco bajo condiciones de almacenamiento y esterilización.

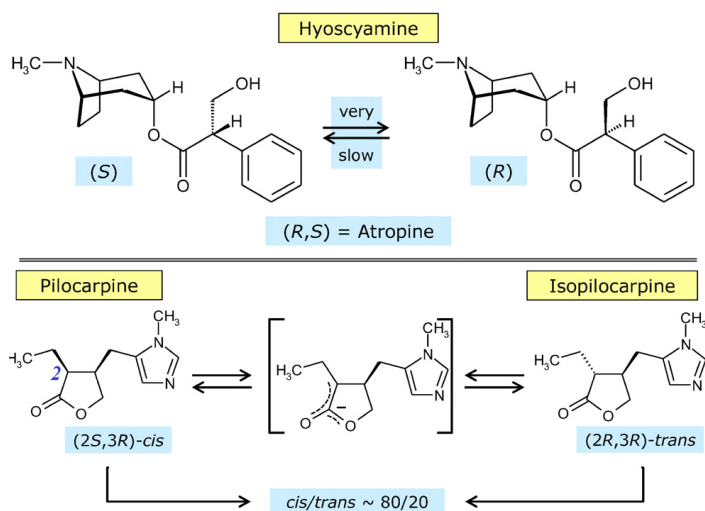


Figura 15 Estereoisomerización de la Hiosciamina y de la Pilocarpina⁽²¹⁾

Otro ejemplo importante es el del oxazepam (Figura 16), un fármaco con un centro quiral altamente lábil que racemiza rápidamente a temperatura ambiente, revelando que el

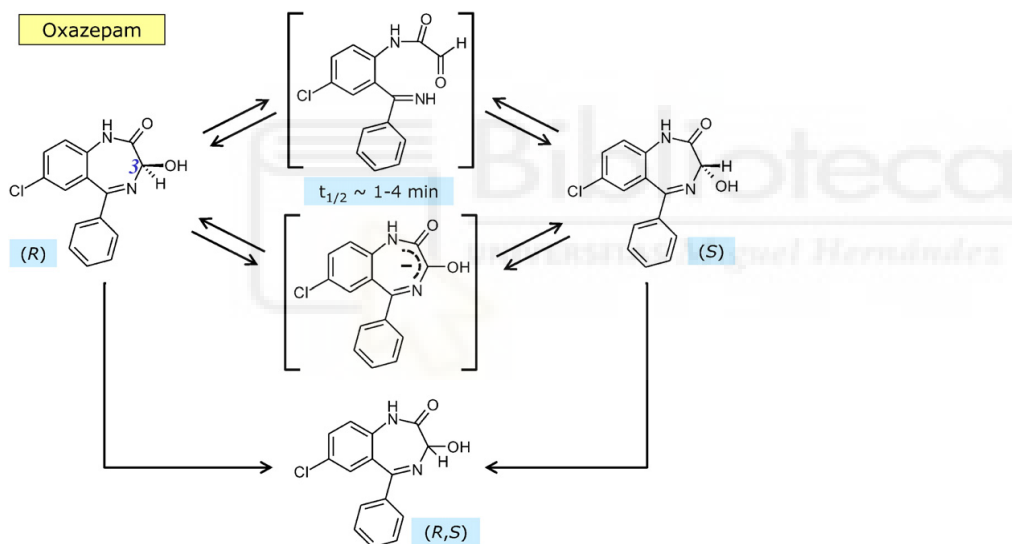


Figura 16 La isomerización de los enantiómeros de oxazepam⁽²²⁾

compuesto existe en equilibrio dinámico entre dos configuraciones quirales. Este suceso es notable desde el punto de vista farmacológico, ya que la isomerización puede afectar el metabolismo enzimático y a la acción terapéutica. En cuanto a los términos estructurales, la labilidad configuracional de carbonos quirales se favorece por sustituyentes que estabilizan carbaniones, como grupos carbonilo geminales, arilos o átomos de nitrógeno, mientras que grupos carboxilato geminales tienden a estabilizar la configuración al debilitar la acidez. La inversión configuracional suele involucrar mecanismos base-catalizados con intermediarios carbaniónicos, y su estudio es decisivo para entender y predecir la estabilidad estereoquímica de compuestos con relevancia farmacéutica.

5.9. Inversión en grupos nitrogenados estereolábiles

Los grupos amino adecuadamente sustituidos se comportan como centros quirales, aunque comúnmente presentan una notable labilidad configuracional. En estos sistemas, la barrera para la inversión del nitrógeno frecuentemente supera la barrera rotacional de enlaces vecinos C–N o N–N, generando la coexistencia de procesos de rotación y de inversión nitrogenada, lo que complica su diferenciación experimental.

Ejemplos clásicos como la piperidina y la N-metilpiperidina (Figura 17) demuestran esta dinámica: la inversión del anillo o cambio silla-silla y la inversión del nitrógeno que compiten, con energías de activación alrededor de 10 kJ/mol para la inversión conformacional y 25 kJ/mol para la inversión del nitrógeno. No obstante, esta labilidad no es universal ya que compuestos como N-metilaziridina, N-metilazetidina y N-metilpirrolidina presentan barreras de inversión del nitrógeno decrecientes: 80, 40 y 30 kJ/mol, respectivamente, reflejando la influencia de la tensión angular, así como otros factores estructurales. Un caso paradigmático es el etilisopropilmetilamina, que estudiado mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear dinámica y simulaciones computacionales ilustra la interacción compleja entre la inversión del nitrógeno y la rotación alrededor de enlaces C–N exocíclicos. La conformación alrededor del nitrógeno es dicotómica, con dos geometrías quirales denominadas “Re” y “Si”, aunque esta nomenclatura no es totalmente equivalente a la designación convencional de enantiómeros debido a la rápida interconversión.

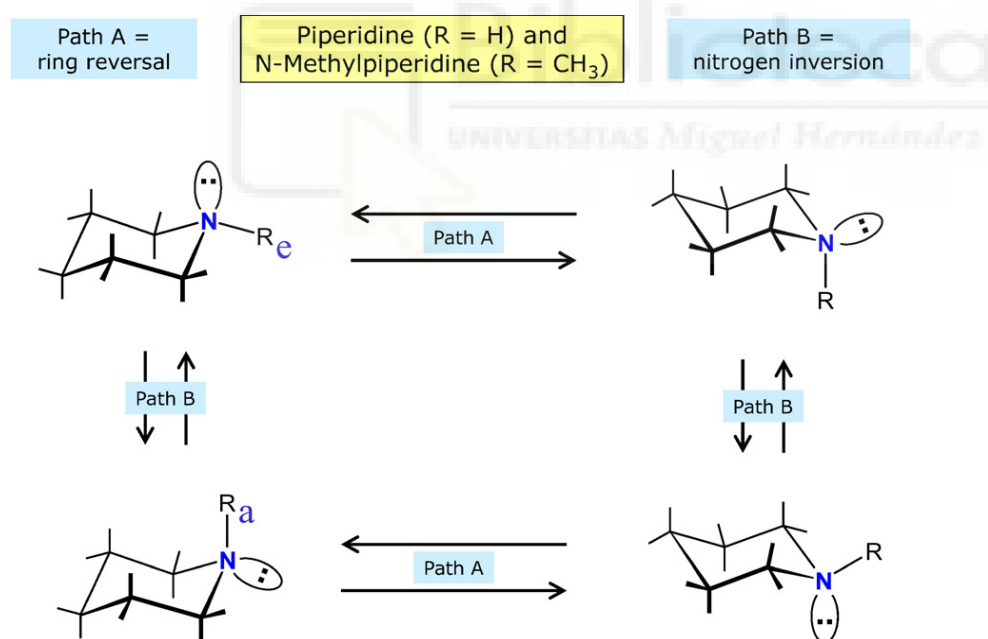


Figura 17 La interacción de la inversión de nitrógeno y la reversión de anillo en el comportamiento conformacional de la piperidina y piperidinas N-sustituidas. La ruta A implica procesos de reversión de anillo, mientras que la ruta B representa N-inversiones⁽²³⁾

Las rotaciones alrededor de dos enlaces C–N, los ángulos torsionales τ_1 y τ_2 y la inversión del nitrógeno generan un paisaje conformacional con múltiples estados de energía variable, donde las barreras energéticas oscilan entre 23 kJ/mol para las rotaciones y 31 kJ/mol para

la inversión nitrogenada. Los tiempos de vida correspondientes son extremadamente breves, en el orden de nanosegundos a picosegundos. Mediante dinámicas moleculares y cálculos semiempíricos, se han cartografiado estas regiones conformacionales de baja y alta energía para ambas configuraciones “Re” y “Si”, evidenciando diferencias en las posiciones de los máximos de energía y resaltando la complejidad del sistema. Se deduce por lo tanto que la inversión en grupos nitrogenados estereolábiles está gobernada por una interacción multifacética de rotación molecular e inversión electrónica, modulada por factores estructurales y estereoquímicos que condicionan su estabilidad y dinámica configuracional, aspectos de gran interés para la química medicinal y la estereoquímica molecular.

5.10. Reacciones de inversión en sistemas heterocíclicos complejos de relevancia medicinal

Diversos compuestos medicinales contienen sistemas heterocíclicos poco comunes, como las benzodiazepinas, los antagonistas muscarínicos, y los antidepresivos tricíclicos. Estos sistemas suelen ser no planos y pueden isomerizarse entre dos formas, cuya estabilidad estereoisomérica es difícil de predecir sin simulaciones computacionales o estudios experimentales. Comprender estas reacciones de isomerización es crucial debido a las posibles diferencias farmacológicas entre las formas de menor energía.

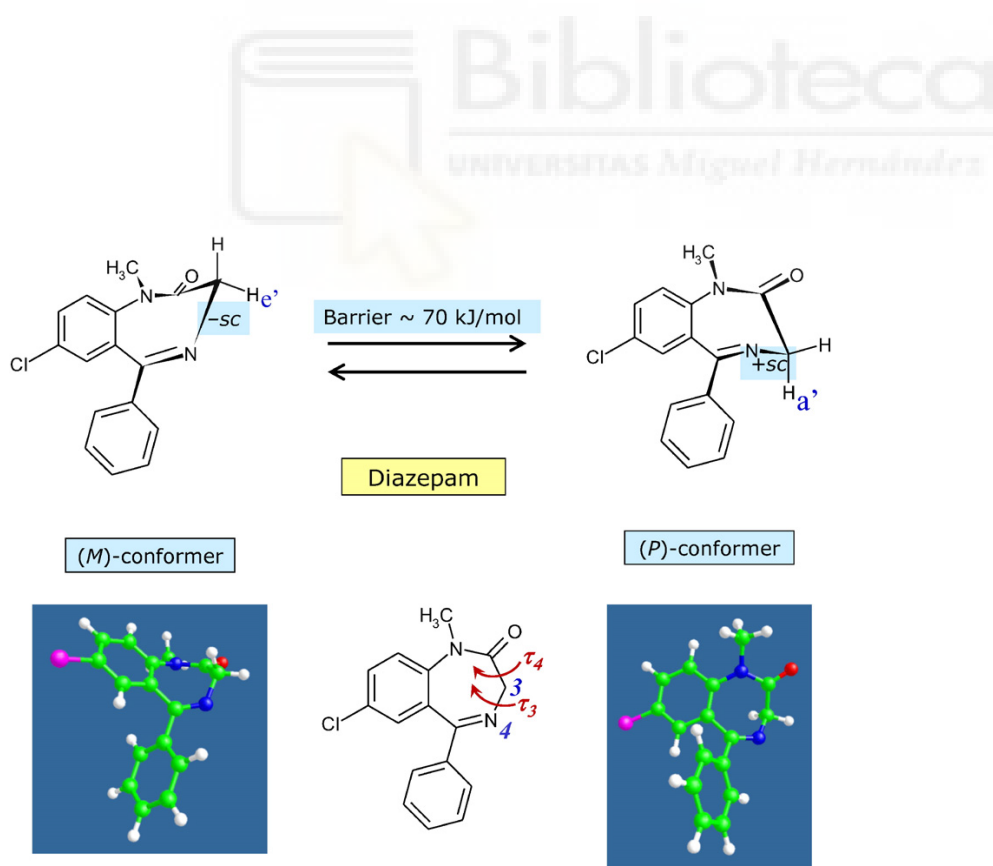
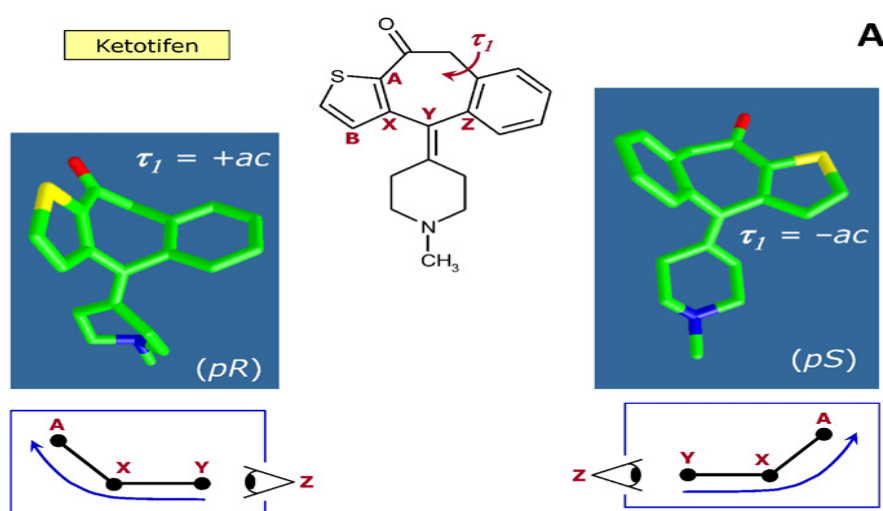


Figura 18 El comportamiento conformacional del diazepam, un representante de las 1,4-benzodiazepinas medicinales⁽²⁴⁾

Un ejemplo característico son las benzodiazepinas, conocidos fármacos sedantes, ansiolíticos e hipnóticos. El diazepam es una molécula que presenta un anillo diazepínico no planar que invierte entre dos conformaciones en forma de bote enantioméricas. La conformación del anillo se describe habitualmente mediante el signo del ángulo de torsión τ_3 , definido por C(2)—C(3)—N(4)—C(5): el conformador-(M) tiene τ_3 negativo y el conformador-(P) lo tiene positivo, diferenciándose únicamente en la orientación del grupo metileno C(3), que está por encima o por debajo del plano del anillo de clorobenceno. La inversión del anillo diazepínico pasa por un estado de transición casi planar con una barrera energética aproximada de 70 kJ/mol, lo que corresponde a una vida media de segundos. Por ello, los dos conformadores están en equilibrio rápido y no pueden separarse físicamente. Sin embargo, estudios con enantiómeros estables de 3-metilbenzodiazepinas han demostrado que los receptores centrales de benzodiazepinas y la albúmina sérica prefieren el conformador-(M) del diazepam, sugiriendo un mecanismo de selección conformacional en la unión de benzodiazepinas a sus blancos.

5.11. Caso de telenzepina y ketotifeno

La telenzepina es un antagonista de los receptores muscarínicos M1, con una estructura que incluye una cadena lateral flexible y un sistema tricíclico con el anillo central de siete miembros que es no planar. Este anillo puede adoptar dos formas estables, no simples conformadores, sino dos estereoisómeros altamente estables, con una vida media de interconversión que supera los 1000 años a temperatura ambiente. La barrera energética para esta inversión es cercana a 150 kJ/mol. Aunque el isómero (+) es farmacológicamente más activo que el (–), la configuración absoluta de estos isómeros aún no está confirmada. Se han propuesto diferentes formas de etiquetar estos estereoisómeros, incluyendo la consideración de un eje estereogénico, el enlace NN—C, para tratarlos como atropoisómeros. Simulaciones de dinámica molecular mostraron que la reversión del anillo ocurre a temperaturas muy altas, de más de 600 K, y que las propiedades conformacionales y configuracionales del sistema están entrelazadas, invitando a más investigación.



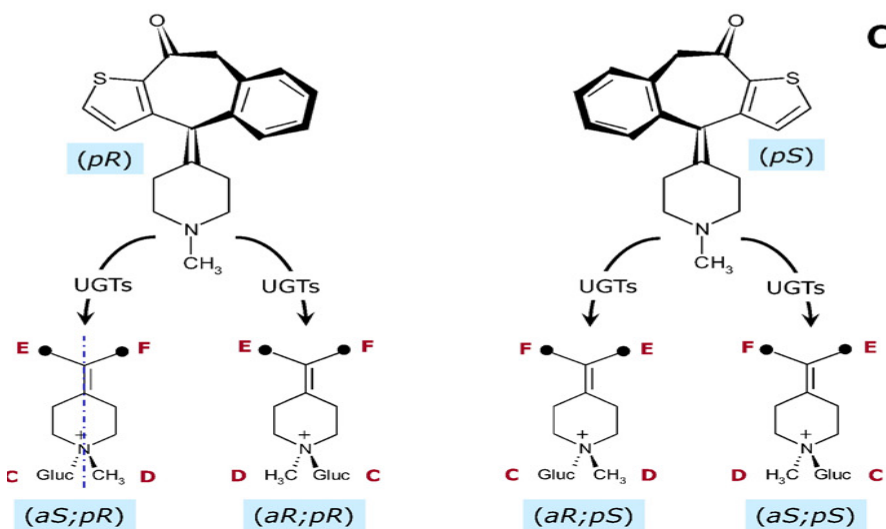


Figura 19 (A y C) Estereoisomerización del ketotifeno mediante la inversión del anillo y su metabolismo enantioselectivo⁽²⁵⁾

Por otro lado, el ketotifeno, un medicamento antiasmático y antialérgico, presenta un anillo central no planar que genera quiralidad con una estabilidad configuracional notable en condiciones fisiológicas. La dinámica molecular confirma que el ketotifeno es estable a temperatura ambiente, pero que a temperaturas elevadas se invierte. La importancia farmacológica de esta quiralidad queda reflejada en su metabolismo, donde cada enantiómero se transforma en un único metabolito específico con enantioselectividad completa. Además, la N-glucuronidación del ketotifeno genera cuatro estereoisómeros estables, resultado de la combinación de la quiralidad planar original y un eje de quiralidad creado en la glucuronidación. Esto confirma la complejidad estereoespecífica en la biotransformación de este fármaco.

6. Algunos ejemplos de fármacos que evidencian la importancia del cambio quiral⁽⁷⁾

6.1. Alcaloides de la cinchona

Un ejemplo representativo del valor del “cambio quiral” se observa en los alcaloides derivados de la cinchona. Compuestos como (-)-quinina y (+)-quinidina, al igual que (-)-cinchonidina y (+)-cinchonina, son diastereoisómeros, lo que implica que no son imágenes especulares entre sí, es decir, no son enantiómeros. A pesar de su similitud estructural, estos isómeros muestran diferencias terapéuticas significativas. Por ejemplo, (-)-quinina, (-)-cinchonidina y (+)-cinchonina son conocidos por su actividad antipalúdica, mientras que (+)-quinidina, aunque también presenta efectos contra la malaria, se utiliza principalmente como agente antiarrítmico, debido a su eficacia para controlar trastornos del ritmo cardíaco.

6.2. Ácido ascórbico

El (+)-ácido ascórbico y su isómero estructural, el (-)-ácido eritórbico, aunque comúnmente confundidos como enantiómeros, son en realidad diastereoisómeros, ya que no son imágenes especulares. Esta diferencia estructural se traduce en una marcada diferencia biológica, ya que el ácido eritórbico posee solo un 5 % de la actividad antiescorbútica del ácido ascórbico. De hecho, el ácido eritórbico se utiliza como aditivo alimentario, antioxidante y estabilizador de color de los alimentos. Este caso evidencia que no solo la presencia de un centro quiral es determinante, sino también su orientación espacial en el conjunto de la molécula.

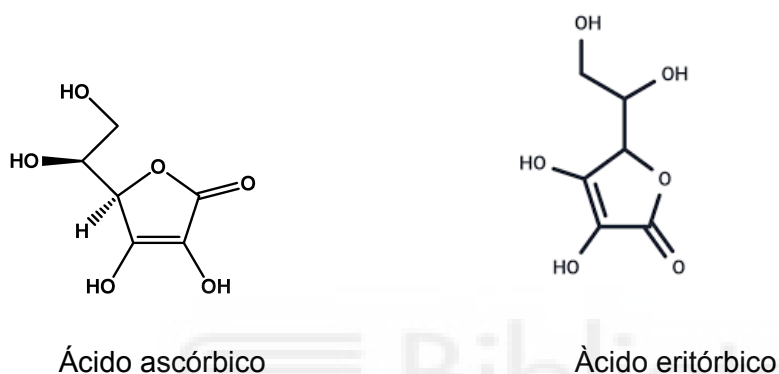


Figura 20 Configuración del ácido ascórbico y del ácido eritórbico Fuente: elaboración propia

6.3. Talidomida

La talidomida es uno de los ejemplos más dramáticos de los efectos adversos asociados a la quiralidad farmacológica. Utilizada en la década de los años 60 para aliviar las náuseas en el embarazo, fue retirada tras causar miles de malformaciones congénitas. Inicialmente se atribuyó la toxicidad al enantiómero S, mientras que el enantiómero R se consideraba terapéutico. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que ambos enantiómeros se convierten espontáneamente en una mezcla racémica dentro del cuerpo humano, lo que limita la posibilidad de separar sus efectos espontáneamente in vivo.

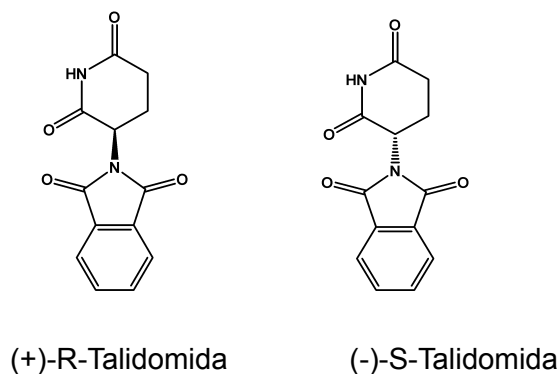


Figura 21 Configuración de (+)-R-Talidomida y (-)-S-Talidomida. Fuente: elaboración propia

Además, se identificaron metabolitos hidroxilados en estudios in vitro e in vivo, aunque en concentraciones bajas. Durante su metabolismo, el enantiómero R se transforma principalmente en (3'R,5'R)-trans-5'-hidroxitalidomida, que se epimeriza a la forma cis más estable, mientras que el enantiómero S da lugar a (S)-5-hidroxitalidomida mediante hidroxilación del anillo ftalimídico. A pesar de su pasado, la talidomida ha sido revalorizada clínicamente, y desde su aprobación en 1998 para tratar la lepra, se ha investigado su potencial en VIH/SIDA, lupus, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias, degeneración macular y ciertos tipos de cáncer.

6.4. Albuterol

El albuterol, broncodilatador racémico ampliamente utilizado, presenta su eficacia clínica en el enantiómero (R), mientras que el enantiómero (S) puede interferir negativamente y acumularse en el organismo. Estas diferencias dieron origen al desarrollo de levalbuterol, una formulación enantioméricamente pura con igual eficacia y mejor tolerabilidad, ejemplificando un caso exitoso de cambio quiral en la terapéutica respiratoria.

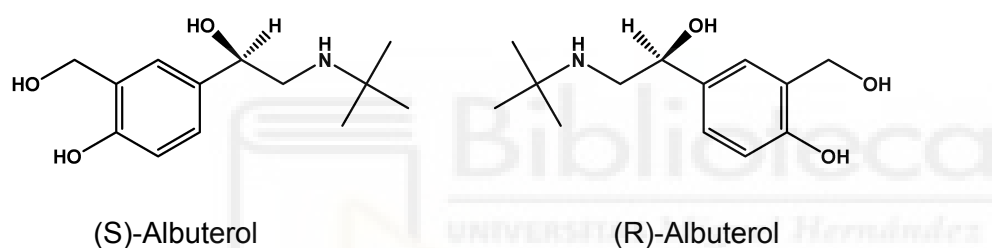
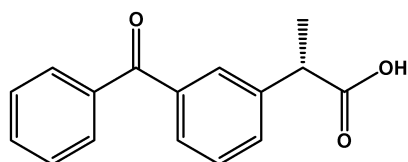


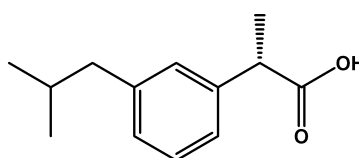
Figura 22 Configuración de (S)-Albuterol y (R)-Albuterol. Fuente: elaboración propia

6.5. (S)-Ibuprofeno y (S)-Ketoprofeno

El (S)-ibuprofeno y el (S)-ketoprofeno representan la forma enantiomérica activa de sus respectivos racematos, ampliamente utilizados en terapia. La actividad farmacológica de ambos enantiómeros, referente al ibuprofeno, es prácticamente indistinguible in vivo, debido a que el (R)-enantiómero se convierte metabólicamente de manera unidireccional en la forma (S). Esta característica, junto con la estereoespecificidad de la acción, permitió a la industria farmacéutica optar por el uso exclusivo del (S)-enantiómero en tratamiento, lo cual reduce la dosis total necesaria y minimiza la toxicidad asociada al (R)-enantiómero, evitando así la variabilidad metabólica y farmacológica que genera la inversión configuracional. En el caso del ketoprofeno, el (S)-(+)-ketoprofeno, conocido como dexketoprofeno, es significativamente más potente que el racemato. La formulación de dexketoprofeno como sal de trometamina ofrece ventajas clínicas importantes, tales como analgesia efectiva a dosis más bajas, un inicio rápido de acción, y una menor irritación gástrica con mejor tolerabilidad, atribuible a esta novedosa forma salina



(S)- ketoprofeno

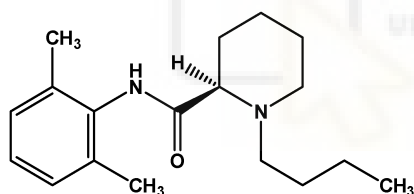


(S)- ibuprofeno

Figura 23 Configuración de (S)-Ketoprofeno y (S)-Ibuprofeno. Fuente: elaboración propia

6.6. Bupivacaína

La bupivacaína racémica es uno de los anestésicos locales de acción prolongada más utilizados. Su enantiómero (S)-(-)-bupivacaína, conocido como levobupivacaína, fue introducido recientemente por Purdue Pharma LP bajo el nombre comercial Chirocaine®. Este enantiómero ofrece un anestésico local de larga duración con una toxicidad potencialmente reducida en comparación con la forma racémica. Diversos estudios han comparado levobupivacaína con la bupivacaína racémica y, en la mayoría de ellos, se observa que la levobupivacaína presenta menor toxicidad. Además, tras su administración intravenosa, la levobupivacaína genera efectos significativamente menores sobre la función cardiovascular que la bupivacaína racémica.

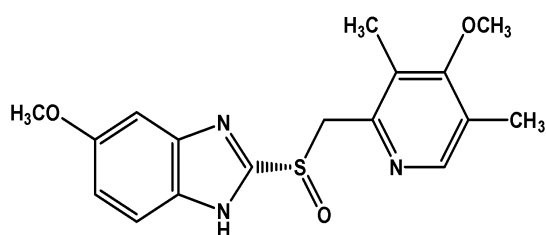


Bupivacaína

Figura 24 Configuración de Bupivacaina. Fuente: elaboración propia

6.7. Omeprazol

El omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones con efecto anti-secretor gástrico, comercializado por AstraZeneca bajo los nombres Losec® y Prilosec®. A partir de este fármaco, se desarrolló su variante enantioméricamente pura, el esomeprazol ((S)-(-)-omeprazol), como resultado de un cambio quiral. Esta estrategia se basó en la hipótesis de que el uso del enantiómero (S) permitiría reducir la variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica, especialmente entre metabolizadores lentos y rápidos. Asimismo, se anticipó que niveles plasmáticos promedio más altos mejorarían la eficacia del tratamiento al aumentar la eficiencia de la dosis en los pacientes.



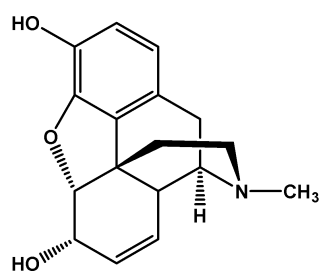
(S)-omeprazol

Figura 25 Configuración de (S)-Omeprazol. Fuente: elaboración propia

Su desarrollo es un ejemplo exitoso de evolución desde una mezcla racémica a una formulación enantiopura optimizada.

6.8. Morfina

Los receptores opioides presentan una alta estereoespecificidad, por lo que la actividad farmacológica de la morfina depende de manera crítica de su configuración absoluta. Un claro ejemplo es la morfina no natural (+)-morfina, la cual muestra una afinidad extremadamente baja por estos receptores. Solo su forma levógira se une de manera eficaz a los receptores opioides, ejerciendo su efecto analgésico. Su enantiómero dextrógiro carece de acción analgésica y puede incluso generar efectos neurológicos adversos. A nivel metabólico, la glucuronidación de la morfina es tanto enantioselectiva como regioselectiva, tanto en humanos como en ratas. En microsomas hepáticos de rata, la morfina natural (-)-morfina forma exclusivamente el glucurónido en la posición 3-O, mientras que la forma (+)-morfina genera glucurónidos en las posiciones 3-OH y 6-OH, siendo este último el principal metabolito. En microsomas hepáticos humanos, ambos enantiómeros son glucuronidados en las posiciones 3-OH y 6-OH, aunque en el caso de la (-)-morfina predomina el 3-O-glucurónido, mientras que en la (+)-morfina se favorece la glucuronidación en la posición 6-OH.



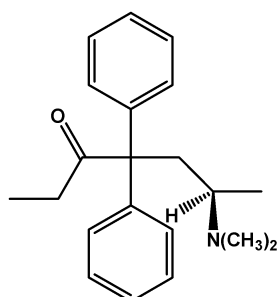
Morfina

Figura 26 Configuración de Morfina. Fuente: elaboración propia

6.9. Metadona

La metadona ha sido utilizada desde la década de 1960 como apoyo en el tratamiento de la abstinencia en personas con dependencia a la heroína. Aunque se administra comúnmente en su forma racémica, las propiedades agonistas sobre los receptores opioides se atribuyen casi exclusivamente al enantiómero (R)-(-)-metadona, lo que subraya la importancia de la

estereoespecificidad en su acción farmacológica. El enantiómero R es responsable de su efecto opioide, mientras que el S parece estar más asociado a efectos adversos como la prolongación del intervalo QT, con riesgo de arritmias.

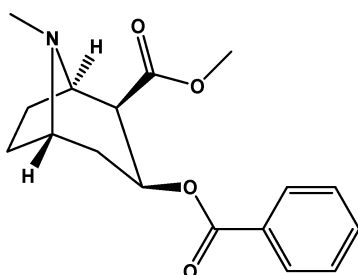


(R)(-)-Metadona

Figura 27. Configuración de R (-)-Metadona. Fuente: elaboración propia

6.10. Cocaína

La cocaína de origen natural, con configuración (1R,2R,3S,5S)-(-), es la forma psicoactiva del compuesto, mientras que su enantiómero (+) carece de dicha actividad. A nivel metabólico, se ha demostrado que la forma inactiva (+)-cocaína se hidroliza al menos mil veces más rápido en el plasma de babuino que la (-)-cocaína. Estudios mediante tomografía por emisión de positrones revelan que la (-)-cocaína es rápidamente absorbida en el cuerpo estriado del cerebro humano y de babuino. En contraste, no se detectó captación cerebral de la (+)-cocaína, pese a que no se anticipaba una estereoselectividad en su transporte. Esta ausencia de captación se atribuye a una rápida metabolización: apenas 30 segundos después de administrar cocaína marcada en su forma (+), ya no era detectable en el plasma.



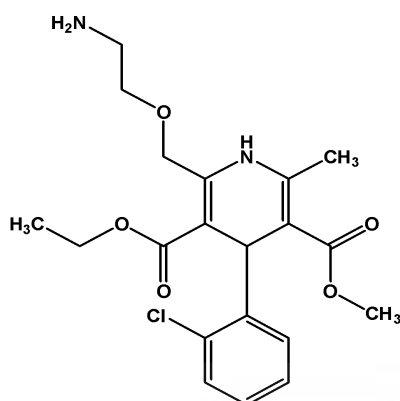
1R,2R,3S,5S-Cocaína.

Figura 28 Configuración de 1R,2R,3S,5S-Cocaína. Fuente: elaboración propia

Aunque su uso médico está muy limitado por sus propiedades adictivas y legales, este caso es relevante desde el punto de vista farmacológico, ya que refleja cómo hasta compuestos con alto potencial de abuso pueden tener perfiles enantioméricos bien definidos y diferenciables.

6.11. Amlodipino

El amlodipino es un fármaco bloqueador de los canales tipo L de calcio, utilizado en el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho. Es una molécula quiral que existe en forma de dos isómeros enantioméricos. Estudios de unión a receptores han demostrado que únicamente el enantiómero (S)-(-)-amlodipino posee actividad bloqueadora de los canales de calcio tipo L, responsable de sus efectos antihipertensivos y antianginosos. En contraste, el enantiómero (R)-(+)-amlodipino presenta una actividad aproximadamente mil veces menor, por lo que se considera farmacológicamente inactivo. Dado que el amlodipino racémico se compone de ambos enantiómeros en proporciones equimolares (1:1), la purificación del enantiómero activo (S)-(-) permitiría una reducción significativa de la dosis necesaria del racemato.



Amlodipino

Figura 29 Configuración del Amlodipino. Fuente: elaboración propia

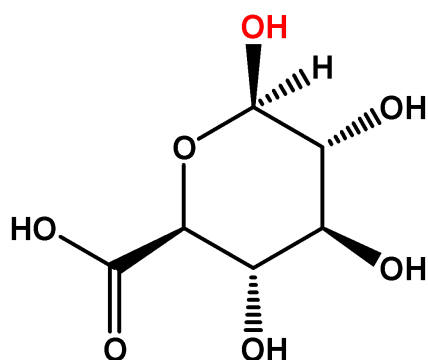
7. Estereoselectividad en fármacos quirales⁽²⁶⁾

Las interacciones estereoselectivas⁽²⁷⁾ entre fármacos y sistemas biológicos representan un aspecto crítico en el diseño y uso terapéutico de compuestos quirales. Estas interacciones pueden ocurrir en diferentes niveles: desde la unión al receptor hasta la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), y pueden determinar tanto la eficacia clínica como la aparición de efectos adversos. A nivel de receptores, muchas proteínas endógenas, incluidos receptores hormonales, canales iónicos y enzimas, son estructuras quirales, por lo que presentan una preferencia específica por uno de los enantiómeros del fármaco. Esto se traduce en diferencias sustanciales de afinidad y actividad. Un ejemplo claro es el del propranolol, donde el enantiómero S presenta una afinidad 100 veces superior por los receptores β -adrenérgicos que su contraparte R. En cuanto al metabolismo de primer paso se ha observado que los bloqueadores de canales de calcio como nicardipino, diltiazem y verapamilo disminuyen este metabolismo de ambos enantiómeros de propranolol; sin embargo, verapamilo y nifedipino lo hacen de manera más pronunciada sobre el enantiómero R-(+). En el ámbito farmacocinético, aparte del metabolismo hepático, los procesos de absorción intestinal y unión a proteínas plasmáticas, también pueden mostrar estereoselectividad. Por ejemplo, ciertos transportadores de membrana, como la

glicoproteína P, pueden reconocer y movilizar preferentemente uno de los enantiómeros, alterando su biodisponibilidad. Estas variaciones pueden conducir a interacciones fármaco-fármaco inesperadas si un segundo medicamento afecta selectivamente la actividad de ese transportador o de una enzima implicada en el metabolismo de solo uno de los enantiómeros como en el caso de la cimetidina, un inhibidor enzimático, que reduce de manera más significativa el aclaramiento renal del R(+)-propranolol que su enantiómero S(-). Quinidina, otro inhibidor selectivo de la CYP2D6, también ha demostrado una inhibición estereoselectiva del metabolismo hepático del propranolol a favor del enantiómero R(+). Cabe mencionar que en cuanto a la eliminación renal, los casos mencionados anteriormente, son casos documentados en los que los enantiómeros presentan diferentes tasas de aclaramiento, lo que puede dar lugar a acumulación y desequilibrios farmacodinámicos con el uso prolongado. Otro fármaco interesante a la vez que importante es la warfarina, cuyos enantiómeros presentan diferencias en su metabolismo por las isoenzimas del citocromo P450, lo que influye en su vida media y, en consecuencia, en el ajuste de dosis y riesgo de toxicidad. Además, tiene un estrecho margen terapéutico, lo que puede complicar las cosas. En el caso del atenolol, fármaco que ayuda a controlar la tensión arterial, estudios en ratas de distintas edades y con insuficiencia renal inducida mostraron que el enantiómero R presenta mayores AUCs y menores volúmenes de distribución y aclaramiento total y renal en comparación con el enantiómero S, aunque las diferencias fueron pequeñas y no se observaron efectos estereoselectivos debido a la nefrotoxicidad inducida. Es de especial relevancia entender cómo diferentes enantiómeros de un mismo fármaco pueden interactuar de forma distinta con sistemas biológicos, afectando su metabolismo, eficacia o seguridad. La estereoselectividad en fármacos quirales se manifiesta principalmente en procesos farmacocinéticos que implican interacción con macromoléculas biológicas quirales, como el transporte activo, la unión a proteínas plasmáticas y el metabolismo. En estos casos, es común que uno de los enantiómeros o diastereoisómeros sea preferentemente absorbido o metabolizado, debido a su similitud espacial con el sustrato natural. El metabolismo estereoselectivo es particularmente relevante y suele ser la principal causa de las diferencias observadas en la distribución y eliminación de enantiómeros cuando se administran como mezclas racémicas.

7.1. El Glucurónido⁽²⁸⁾

El glucurónido es un compuesto quiral, que puede existir en forma lineal o cíclica (hemiacetal). Según la convención de Fischer, presenta dos estereoisómeros, D- y L-glucurónido, determinados por la configuración del carbono C-5. Al adoptar forma cíclica, se genera un nuevo centro quiral en C-1, originando dos anómeros, α y β , según la orientación del grupo hidroxilo en relación al grupo carboxilo. En estado libre, predomina la forma β , mientras en el organismo es más común la forma α .



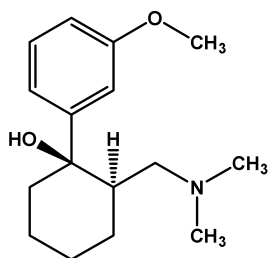
Ácido glucurónico

Figura 30 Estructura del Ácido glucurónico. Fuente: elaboración propia

La glucuronidación es un proceso metabólico que consiste en la conjugación de un fármaco con ácido glucurónico para facilitar su eliminación. En muchos compuestos quirales, esta conjugación puede ocurrir de forma estereoselectiva, generando diferentes glucurónidos con distinta actividad o toxicidad. Como ejemplos, el oxazepam, el ibuprofeno, o el carvedilol entre otros, presentan una glucuronidación preferente para uno de los enantiómeros, lo que hace que influya directamente en la vida media y el perfil farmacocinético. Este tipo de selectividad metabólica debe considerarse durante el diseño de nuevos medicamentos para optimizar tanto la eficacia terapéutica como la eliminación segura del compuesto.

7.2. El Tramadol⁽²⁹⁾

Tramadol es un analgésico narcótico de liberación prolongada para el manejo del dolor, pero debe usarse con precaución en pacientes con problemas respiratorios, obstrucción gastrointestinal o que hayan consumido recientemente alcohol o sedantes. Dentro del cuerpo humano el tramadol interacciona con receptores opioides μ débiles y tiene dos enantiómeros (+)-tramadol y (-)-tramadol formando así una mezcla de racémica. Para los receptores opioides tiene mayor afinidad el (+)-tramadol, mientras que su enantiómero (-)-tramadol es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina. Además, es importante mencionar que el metabolito activo del tramadol, M1, producido por O-desmetilación hepática, muestra mayor afinidad por los receptores opioides que el fármaco original, pero entre los dos enantiómeros, según análisis de concentraciones séricas del enantiómeros de tramadol se ha demostrado que el (+)-tramadol es más potente que el (-)-tramadol.



Tramadol

Figura 31 Estructura del Tramadol. Fuente: elaboración propia

7.3. El glutatión⁽³⁰⁾

El glutatión es un compuesto sintetizado biológicamente a partir de la cisteína y es fundamental para la eliminación de desechos y la formación de glóbulos blancos y rojos, desempeñando un papel vital en el sistema inmunológico. Clínicamente, se emplea para prevenir toxicidad por oxígeno en terapia hiperbárica, tratar intoxicaciones por metales pesados, reducir efectos secundarios de quimioterapia y radioterapia, y revertir cataratas. También es una molécula crucial en el transporte y la transferencia de clusters hierro-azufre en proteínas, particularmente en *Saccharomyces cerevisiae*. Su interacción cisteinilica y contactos electrostáticos específicos regulan la quiralidad del clúster y facilitan su transferencia a la apo-ferredoxina, según estudios cinéticos y mecanicistas. Comparando la capacidad de coordinación de iones metálicos entre el glutatión reducido y el glutatión oxidado, se ha visto que su forma reducida es un ligando muy versátil que forma complejos estables tanto con iones metálicos duros como con iones metálicos blandos. El glutatión oxidado no tiene la misma función, pero puede ser un ligando bastante eficiente para algunos iones metálicos.

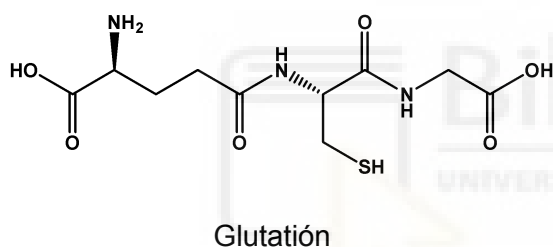
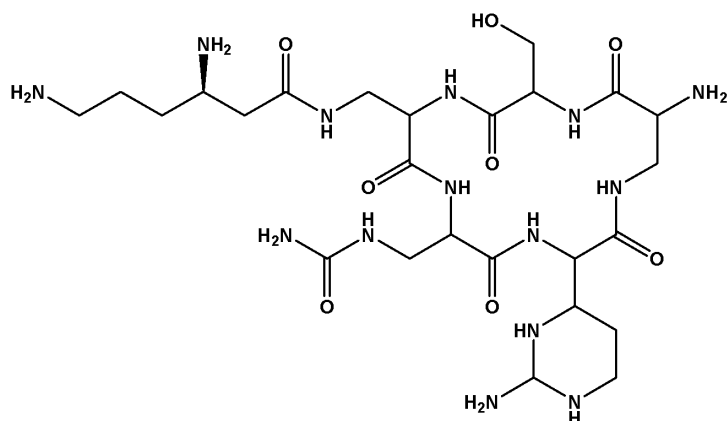


Figura 32 Estructura del Glutatión. Fuente: elaboración propia

7.4. La Capreomicina

La capreomicina, un antibiótico descubierto en 1960, se emplea en el tratamiento de la tuberculosis y se administra por vía intravenosa o intramuscular. Su mecanismo de reconocimiento quiral se basa en la interacción del grupo hidrofóbico voluminoso del analito con cavidades hidrofóbicas, así como en enlaces de hidrógeno e interacciones dipolo-dipolo con grupos hidroxilo del analito. Estos mecanismos permiten la separación y reconocimiento selectivo de enantiómeros. Entre los efectos secundarios frecuentes de la capreomicina se encuentran problemas renales, auditivos y desequilibrios en el sitio de inyección. Puede provocar parálisis respiratoria en casos severos y no se recomienda su uso combinado con estreptomicina ni durante el embarazo debido a riesgos para el sistema auditivo y renal del feto.

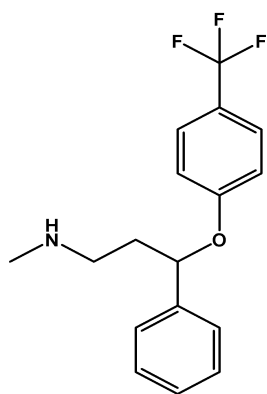


Capreomicina

Figura 33 Estructura de la Capreomicina. Fuente: elaboración propia

7.5. La fluoxetina

La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), utilizada para tratar depresión mayor, trastorno de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo. Requiere separación quiral debido a su metabolismo enantioselectivo. Para ello, se desarrolló un método de electroforesis capilar modificado con ciclodextrinas, evaluando diversos derivados para identificar el selector quiral óptimo. Se seleccionó TRIMEB (2,3,6-tri-O-metilo-β-ciclodextrina) para lograr la discriminación enantiomérica. Mediante un diseño experimental factorial, se optimizaron las condiciones, logrando la separación completa de los enantiómeros en 5 minutos. El método validado según las normas ICH mostró sensibilidad, linealidad, exactitud y precisión, posicionándose como una técnica eficiente para la separación quiral de fluoxetina.

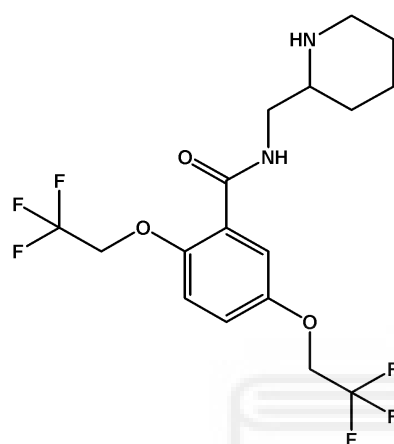


Fluoxetina

Figura 34 Estructura de la Fluoxetina. Fuente: elaboración propia

7.6. La Flecainida

Las moléculas con centros quirales existen como enantiómeros, que son indistinguibles en muchas propiedades físicas y químicas, pero que muestran diferencias significativas en ambientes quirales. La estereoselectividad influye en la acción farmacológica, aunque no todos los fármacos la presentan; por ejemplo, la flecainida no muestra estereoselectividad en su efecto sobre los canales de sodio cardíacos. En contraste, fármacos como el labetalol, con dos centros quirales y cuatro diastereoisómeros, presentan acciones específicas: el enantiómero R,R bloquea los receptores β , mientras que el S,R antagoniza los receptores α , y los otros dos isómeros son menos activos. La estereoselectividad en la absorción, distribución y metabolismo de los fármacos es crucial, ya que afecta tanto su eficacia como su toxicidad, complicando la correlación entre concentración plasmática y efecto terapéutico.

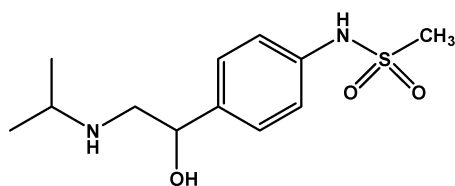


Flecainida

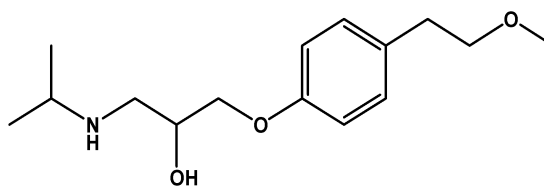
Figura 35 Estructura de la Flecainida. Fuente: elaboración propia

7.7. Sotalol, Metoprolol, Propafenona y Celiprolol

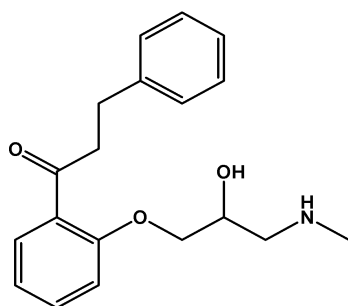
Se investigó el transporte transepitelial de enantiómeros de fármacos quirales a través de monocapas de células Caco-2, un modelo de la membrana intestinal humana. Se evaluaron seis enantiómeros arilóxicos: atenolol, sotalol, celiprolol, carvedilol, metoprolol y propafenona, mediante cromatografía líquida de alta resolución tras derivatización con GITC. Los resultados mostraron una marcada enantioselectividad en el transporte polarizado de celiprolol y carvedilol, evidenciado por diferencias significativas en la relación de eflujo entre sus enantiómeros. En contraste, atenolol, sotalol, metoprolol y propafenona no presentaron diferencias en el transporte dentro del rango estudiado. La alta expresión de la P-glicoproteína en células Caco-2 sugiere que esta podría mediar el transporte diferencial de celiprolol y carvedilol en función de su quiralidad.



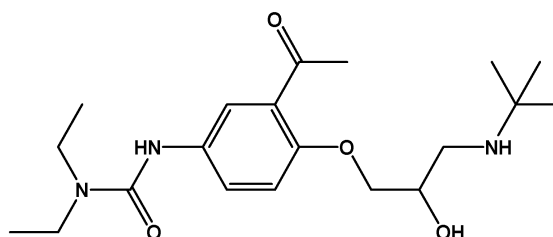
Sotalol



Metoprolol



Propafenona



Celiprolol

Figura 37 Estructuras del Sotalol, Metoprolol, Propafenona y Celiprolol. Fuente: elaboración propia

En formulaciones de liberación modificada, la modulación de la velocidad de liberación del fármaco suele lograrse mediante polímeros que, en muchos casos, también se emplean como fases estacionarias quirales en cromatografía líquida. Esta observación ha dado lugar a la hipótesis de que los excipientes pueden interactuar diferencialmente con los enantiómeros, generando tasas de liberación distintas para cada uno. En este contexto, se evaluó la disolución estereoselectiva del verapamilo clorhidrato racémico, utilizando tabletas matriciales recubiertas por compresión con excipientes quirales. El sistema de liberación, diseñado para permitir una liberación retardada del principio activo, consiste en un núcleo activo recubierto con diversos materiales poliméricos. La cuantificación de los enantiómeros liberados se realizó mediante un método estereoespecífico de HPLC. Los excipientes como hidroxipropilmetilcelulosa, beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina y almidón reticulado no mostraron propiedades de disolución estereoselectiva. Sin embargo, la pectina, el galactomanano y la escleroglucano evidenciaron una ligera preferencia por la disolución del enantiómero R frente al S.

8. Técnicas de separación enantioselectiva.⁽³¹⁾

La quiralidad representa un factor clave en la evaluación de riesgos de productos farmacéuticos, dado que los enantiómeros pueden presentar diferencias significativas en seguridad y eficacia. La separación enantioselectiva constituye por lo tanto un paso importante en el desarrollo de fármacos quirales, porque permite aislar el enantiómero activo de su contraparte menos eficaz o potencialmente tóxica. Dado que los enantiómeros presentan propiedades fisicoquímicas idénticas en medios aquirales, su separación exige el empleo de sistemas quirales que interactúen de forma diferenciada con cada forma isomérica. El avance en técnicas de separación enantioselectiva y en síntesis asimétrica ha permitido evaluar de forma más precisa los efectos de cada enantiómero. Gracias a estas tecnologías, es posible justificar científicamente la fabricación de compuestos quirales como mezclas racémicas o como enantiómeros puros, según corresponda. La obtención de productos naturales quirales puede realizarse mediante diversos métodos, como la cristalización del ácido glutámico a partir de hidrolizados de gluten o la obtención de carbohidratos esenciales como la sacarosa, a partir de caña de azúcar y remolacha, y la glucosa, por hidrólisis del almidón. Asimismo, numerosos terpenos se extraen directamente de las plantas que los sintetizan. Entre las estrategias de separación enantiomérica, la

cristalización preferencial de conglomerados destaca por su simplicidad y eficacia, aunque su aplicabilidad es limitada debido a que solo un pequeño porcentaje de mezclas racémicas forman conglomerados. La técnica más utilizada sigue siendo la resolución clásica para obtener compuestos ópticamente puros en la síntesis de productos farmacéuticos, agroquímicos y otros compuestos bioactivos. Esta técnica se basa en la formación de sales diastereoisoméricas al reaccionar una base o ácido quiral con una mezcla racémica, facilitando así su separación. Cuando la cristalización preferencial o la resolución clásica no son viables, la resolución cinética constituye una alternativa eficaz. Este método se basa en la diferencia en la reactividad de los enantiómeros frente a un ambiente quiral, donde uno permanece inalterado mientras que el otro reacciona con un agente quiral. Esta diferencia permite la separación con alta pureza óptica, ya sea mediante catalizadores químicos o biológicos. La elección de la técnica más adecuada depende de varios factores como la naturaleza del compuesto, la escala de producción, la estabilidad química y el coste. En conjunto, estas herramientas son esenciales para garantizar la pureza estereoquímica de los medicamentos modernos, y su desarrollo continúa siendo un área activa de investigación e innovación tecnológica.

9. Sensores quirales⁽³¹⁾

Los sensores quirales son una herramienta analítica avanzada utilizada para identificar y cuantificar de manera selectiva los enantiómeros. Los desafíos más destacados de este campo se refieren a la capacidad de discriminación estereoquímica, debido a las similitudes físicas entre enantiómeros que dificultan su diferenciación mediante métodos convencionales. Para ello se han desarrollado selectores quirales y sensores específicos que permiten localizarlos directamente y sin necesidad de separación previa. Estos dispositivos tienen aplicaciones crecientes en control de calidad farmacéutico, diagnóstico biomédico, investigación medioambiental y diseño de fármacos. Recientemente las investigaciones han explorado diversos materiales quirales, como puntos cuánticos, polímeros impresos molecularmente y nanopartículas metálicas, por sus propiedades únicas y su aplicabilidad como transductores de señal en sensores quirales. Los ejemplos más destacados son:

9.1. Sensores electroquímicos

Los sensores electroquímicos quirales aprovechan la diferencia en el comportamiento redox de los enantiómeros en presencia de un medio quiral. La interacción diferencial entre el enantiómero y la superficie activa del electrodo altera los parámetros medibles como la corriente de oxidación o el potencial de acción. Las técnicas electroquímicas como la amperometría, voltametría cíclica, la impedancia electroquímica, potenciometría e impedimetría se aplican para la detección enantioselectiva, con desarrollos importantes reportados en los últimos años. Un ejemplo relevante es el uso de polímeros impresos molecularmente (MIP) para separar y detectar enantiómeros en sistemas microfluídicos con alta sensibilidad y rapidez. También la fotoelectroquímica o PEC ha mostrado avances al combinar reconocimiento selectivo y catálisis fotocatalítica para diferenciar enantiómeros con alta especificidad. Los sensores electroquímicos se construyen a partir de electrodos

modificados con recubrimientos quirales, como polímeros quirales, ciclodextrinas o materiales nanoestructurados funcionalizados. Una ventaja importante de estos sensores es su alta sensibilidad, coste asequible y aplicabilidad in situ, lo que los convierte en una alternativa válida para el análisis rápido de fármacos quirales en matrices complejas, como sangre o fluidos biológicos. Sin embargo, poseen limitaciones igual de importantes, como por ejemplo que los sensores deben discriminar enantiómeros por diferencias claras en el potencial pico, ya que las diferencias en corriente son menos útiles; que la mayoría detectan enantiómeros electroactivos, dificultando la detección directa de moléculas no electroactivas; o que las macromoléculas biológicas presentan baja conductividad, reduciendo la eficiencia de reconocimiento; e incluso que los MIP permiten medir cantidades específicas de isómeros en mezclas, pero su síntesis es compleja y puede afectar la estabilidad y repetibilidad del sensor. Los inmunosensores quirales, basados en la interacción específica antígeno-anticuerpo, son los únicos verdaderamente enantioespecíficos, con alta sensibilidad y precisión, aunque su producción es costosa y lenta.

9.2. Sensores quirales QCM (Microbalanza de Cristal de Cuarzo)

Para los compuestos volátiles o moléculas en fase gaseosa o líquida, la técnica de los sensores quirales QCM es particularmente útil. Estas técnicas se basan en el principio de que la frecuencia de oscilación de un cristal de cuarzo varía en función de la masa que se deposita sobre su superficie. Al modificar esta superficie con un material de reconocimiento quiral, el sensor puede distinguir entre enantiómeros según su capacidad de adsorción diferencial. Los sensores QCM ofrecen una excelente plataforma para la caracterización de interacciones estereoquímicas en medios dinámicos, lo que los hace atractivos tanto para aplicaciones farmacéuticas como ambientales y permite realizar mediciones en tiempo real con alta sensibilidad y sin necesidad de etiquetas químicas.

9.3. Sensores ópticos

Los sensores ópticos quirales detectan diferencias en la interacción de los enantiómeros con la luz. Los métodos ópticos han emergido como herramientas prometedoras para el reconocimiento quiral debido a su rapidez, sensibilidad, bajo coste y facilidad de automatización. Su eficacia depende en gran medida de la utilización de selectores quirales capaces de generar respuestas ópticas diferenciadas frente a enantiómeros. Dentro de estas metodologías destacan técnicas como la espectroscopía colorimétrica UV-Vis, la fotoluminiscencia, la resonancia de plasmones superficiales (SPR) y la resonancia magnética nuclear (RMN). Estos sistemas son ideales para el análisis no destructivo y en tiempo real, para la detección de contaminantes quirales en el medio ambiente, el seguimiento terapéutico de fármacos en pacientes, o la identificación de adulteraciones en productos farmacéuticos. En conjunto, los sensores quirales representan una confluencia entre la química analítica, la nanotecnología y la biomedicina. Su desarrollo permite mejorar el control de calidad de productos farmacéuticos y también avanzar hacia una medicina más precisa y personalizada, al permitir el monitoreo específico de enantiómeros activos en el organismo. El nanopapel, definido como una película transparente formada por una red de fibrillas de nanocelulosa de menos de 50 nm, ha surgido como una plataforma prometedora en sensores ópticos de papel gracias a sus propiedades deseables que son la alta transparencia óptica, la ligereza, la suavidad superficial, la flexibilidad y sostenibilidad

ambiental. Su transparencia permite incorporar indicadores ópticos de manera eficiente. Otro ejemplo son los sensores quirales fotoluminiscentes, que han ganado atención por su alta sensibilidad, capacidad de análisis en tiempo real y adaptabilidad a plataformas remotas y de alto rendimiento. Aprovechando la quiralidad intrínseca de los ácidos nucleicos, se ha desarrollado un sensor fluorescente basado en ADN para la discriminación enantioselectiva de los enantiómeros de tetrahidropalmatina o THP. En cuanto a la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) es una herramienta poderosa para la identificación quiral, especialmente mediante el uso de agentes solvatos quirales, permitiendo análisis directos y precisos sin necesidad de derivatización.

10. Productos farmacéuticos quirales en el medio ambiente⁽³²⁾

Como ya hemos visto anteriormente a lo largo de este trabajo, los compuestos quirales son sustancias con estructuras químicas similares que comparten propiedades físicas y químicas, como punto de fusión y solubilidad, pero se diferencian en la desviación de luz polarizada debido a su configuración espacial distinta, generada por planos, ejes o centros de asimetría. La industria farmacéutica ha favorecido el desarrollo y la comercialización de enantiómeros puros o mezclas controladas en lugar de racematos, buscando optimizar la respuesta terapéutica y minimizar efectos adversos. Sin embargo, esta especificidad estereoselectiva también implica un desafío ambiental importante: los procesos de eliminación de estos compuestos en el medio ambiente pueden ser igualmente enantioselectivos, afectando la persistencia y la toxicidad diferencial de cada enantiómero en ecosistemas acuáticos y terrestres. Desde este punto de vista, la degradación de fármacos quirales en el ambiente puede ocurrir mediante mecanismos bióticos, como la biodegradación microbiana, o abióticos, como la fototransformación, hidrólisis, oxidación o adsorción a sedimentos. En plantas de tratamiento de aguas residuales (WWTP), predomina la biodegradación y procesos abióticos limitados. Se ha documentado la participación de comunidades microbianas capaces de transformar estereoselectivamente estos compuestos, integrándolos incluso en complejos organoarcillosos que forman residuos no extraíbles, aspecto descuidado en estudios convencionales de degradación. Igualmente, la biodegradación diferencial de enantiómeros ha sido analizada en fármacos como propranolol, fluoxetina, ibuprofeno y naproxeno, donde la variación del factor enantiomérico (EF) en efluentes evidencia transformaciones preferenciales de una forma sobre otra. La ecotoxicidad de estos fármacos quirales emergentes en organismos acuáticos representa un área de estudio escasamente explorada. Si bien se ha manifestado que compuestos como propranolol y fluoxetina presentan un alto potencial de riesgo ambiental, la mayoría de los ensayos toxicológicos se han realizado a concentraciones superiores a las detectadas en ecosistemas reales, desestimando así su impacto crónico. La acumulación de fluoxetina, por ejemplo, se ha registrado en tejidos de peces como *Lepomis macrochirus* e *Ictalurus punctatus*, con efectos sobre la fisiología alimentaria y la regulación de péptidos neuroendocrinos, lo que puede alterar el comportamiento y la supervivencia de estas especies. Adicionalmente, la fluoxetina exhibe propiedades antimicrobianas que podrían modificar la resistencia bacteriana ambiental, afectando indirectamente las redes tróficas acuáticas.

10.1 Métodos analíticos para identificar y cuantificar fármacos quirales en el ambiente

Los métodos analíticos para identificar y cuantificar fármacos quirales en el ambiente incluyen principalmente la cromatografía de gases (GC) y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS). La GC ofrece alta sensibilidad y rapidez, pero requiere derivatización para ciertos compuestos y puede causar racemización debido a las altas temperaturas, limitando su uso ambiental. HPLC es más versátil, con muchas columnas quirales comerciales y modos de separación: fase normal, reversa, polar, iónica, permitiendo así el análisis directo sin modificar el analito. Se utilizan polímeros molecularmente impresos (MIP) como receptores específicos para enantiómeros. En cuanto a la LC-MS/MS es fundamental por su alta sensibilidad y selectividad, con tecnologías como triple cuadrupolo y espectrómetros híbridos (Qq-TOF, Qq-LIT), siendo la técnica preferida para análisis ambientales. Estos avances hacen que la combinación HPLC-LC/MS sea una herramienta poderosa para el análisis de compuestos farmacéuticos quirales en matrices ambientales.

10.2. Otras técnicas analíticas

Incluyen: electro-cromatografía capilar (CEC) que combina HPLC y electroforesis, rápida, eficiente y consume poca muestra; cromatografía micelar electrocinética (MEKC) técnica que usa surfactantes para separar enantiómeros con buenas opciones de selectores quirales; cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) que mezcla GC y LC, rápida y con bajo consumo de solventes, pero equipo costoso; cromatografía en capa fina (TLC) es barata pero de baja resolución, útil como complemento y sensores electroquímicos y biosensores que realizan análisis directo y rápido con alta precisión usando receptores quirales. Los estudios también han encontrado que los CP como la fluoxetina y el ibuprofeno se disipan lentamente en microcosmos acuáticos, mostrando variabilidad en la degradación de sus enantiómeros.

11. Conclusiones y perspectivas futuras

La quiralidad se ha consolidado como un eje fundamental en el desarrollo, evaluación y aplicación de compuestos farmacéuticos. Su impacto atraviesa todos los niveles de la ciencia médica: desde la síntesis y el análisis de principios activos, hasta su metabolismo, eficacia terapéutica y perfil de seguridad. A lo largo de este trabajo se ha evidenciado que los enantiómeros, aunque idénticos en su composición química, pueden comportarse de forma radicalmente distinta en sistemas biológicos, lo que obliga a una evaluación individualizada de cada uno. Casos paradigmáticos como la talidomida, el albuterol o la bupivacaína han demostrado que ignorar la quiralidad puede tener consecuencias graves para la salud pública. En paralelo, el avance de tecnologías analíticas y de separación enantioselectiva ha hecho posible la producción industrial de medicamentos enantioméricamente puros. Asimismo, el desarrollo de sensores quirales y nuevas plataformas de detección ha abierto un abanico de aplicaciones que trasciende el ámbito farmacéutico, abarcando también áreas como el control ambiental y la medicina personalizada. Las estrategias actuales no solo buscan mejorar la selectividad y eficacia de los tratamientos, sino también reducir la carga tóxica, optimizar el metabolismo y garantizar la sostenibilidad en la producción y eliminación de residuos quirales. Además, la creciente integración de herramientas computacionales, como la modelización molecular y la

inteligencia artificial, permitirá en el futuro diseñar compuestos quirales más seguros y eficaces desde etapas muy tempranas del desarrollo farmacéutico. En definitiva, la comprensión profunda de la quiralidad no solo permite mejorar el perfil clínico de los fármacos, sino que también refuerza el vínculo entre la química estructural y la biología funcional. Su estudio continuará siendo un campo estratégico para el avance de una medicina más precisa, ética y eficiente.

12. Bibliografía

1. Sevin, A. Pasteur and molecular chirality. *Bibnum. Textes fondateurs de la science*, 2015. disponible en: <https://journals.openedition.org/bibnum/459>
2. Gal, J. The discovery of biological enantioselectivity: Louis Pasteur and the fermentation of tartaric acid, 1857—a review and analysis 150 yr later. *Chirality: the pharmacological, biological, and chemical consequences of molecular asymmetry*, 2008, vol. 20, no 1, p. 5-19. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17999436/>
3. wikipedia; https://es.wikipedia.org/wiki/Polarizaci%C3%B3n_electromagn%C3%A9tica
4. Rossi, D, et al. Approaches for multi-gram scale isolation of enantiomers for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2017, vol. 12, no 12, p. 1253-1269. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28971706/>
5. López, A.O.C, et al. Espejos moleculares: descifrando la quiralidad. *Jóvenes en la Ciencia*, 2023, vol. 21, p. 1-6. disponible en: <https://www.jovenesenlaciencia.ugto.mx/index.php/jovenesenlaciencia/article/view/3950>
6. <https://lilianguzmanmblog.wordpress.com/wp-content/uploads/2018/05/semana-15-2018-clase.pdf>
7. Mohan, S. J; Mohan, E C; Yamsani, M R. Quiralidad y su importancia en el campo farmacéutico: una visión general. *Revista Internacional de Ciencias Farmacéuticas y Nanotecnología (IJPSN)* , 2008, vol. 1, n.º 4, págs. 309-316. disponible en: <http://www.ijpsnonline.com/index.php/ijpsn/article/view/667>
8. García, P, C; Mirón, C E; Cruz, S V. *Química farmacéutica I. Tomo 1*. Edicions Universitat Barcelona, 2010
9. <https://unpolizondelavida.wordpress.com/2020/10/19/la-magica-luz-del-gin-tonic/>
10. Testa, B; Vistoli, G; Pedretti, A. Mechanisms and pharmaceutical consequences of processes of stereoisomerisation—A didactic excursion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, vol. 88, p. 101-123.
11. Volviendo a lo básico: el comportamiento conformacional de n-butano (modificado de Testa et al., 2013c)
12. Johansson y Olsen, 2008; Rzepa, 2015
13. Testa et al. / *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 88 (2016)
14. IUPAC-IUB, 2015
15. Fozzard et al., 2011; Hanck et al., 2009; Pascual and Karlin, 1998; Tikhonov and Zhorov, 2007
16. Dale, 1976; Legon, 1980; Malloy et al., 1979; Moriarty, 1975
17. Allinger and Eliel, 1971; Hassel, 1969

18. Testa et al., 2013
19. Henderson, 1973; Marom et al., 2007; Mikolajczyk and Drabowicz, 1982
20. Mey et al., 1998; Reist et al., 1995a; Reist et al., 1995b; Reist et al., 1996).
21. Nunes and Brochmann-Hanssen, 1974; Porst and Kny, 1985
22. Aso et al., 1988; Schoetz et al., 2000; Yang and Lu, 1989; Yang and Lu, 1992
23. Katritzky et al., 1981; Lambert, 1971
24. Gilman et al., 1990; Haefely et al., 1985; Paizs y Simonyi, 1999; Pistolozzi y Bertucci, 2008; Simonyi et al., 1990).
25. Breyer-Pfaff et al., 2000; Mey et al., 1999
26. Jayaakumar, R; Vadivel, R; Ananthi, N. Role of chirality in drugs. *Organic & Medicinal Chemistry International Journal*, 2018, vol. 5, no 3, p. 71-77. disponible en: <https://ideas.repec.org/a/adp/jomcij/v5y2018i3p71-77.html>
27. Brocks, D R. Drug disposition in three dimensions: an update on stereoselectivity in pharmacokinetics. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 2006, vol. 27, no 8, p. 387-406.
28. Hanioka, N, et al. Stereoselective glucuronidation of carvedilol in human liver and intestinal microsomes. *Pharmacology*, 2012, vol. 90, no 3-4, p. 117-124. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22814440/>.
29. Subedi, M, et al. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, vol. 111, p. 443-451. disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594783/>
30. Sen, S; Cowan, J. A. Role of protein-glutathione contacts in defining glutaredoxin-3 [2Fe-2S] cluster chirality, ligand exchange and transfer chemistry. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2017, vol. 22, no 7, p. 1075-1087. disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28836015/>
31. Zor, E; Bingol, H; Ersoz, M. Chiral sensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2019, vol. 121, p. 115662. disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016599361930233X>
32. Ribeiro, A R.; Castro, P ML; Tiritan, E. Productos farmacéuticos quirales en el medio ambiente. *Cartas de química ambiental* , 2012, vol. 10, núm. 3, pág. 239-253. disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412018313709>