



Mi Universidad

Metabolismo de los fármacos

Rubí Esmeralda Velasco García

Metabolismo de los fármacos

Primer parcial

Farmacología I

Ismael Lara Vega

Medicina Humana

Tercer semestre

Metabolismo de los fármacos

El metabolismo de los fármacos se produce en una zona específica del organismo, lo que resulta en una baja concentración de metabolitos activos en la circulación sistémica. Este fenómeno se denomina metabolismo de primer paso porque limita la biodisponibilidad del fármaco. El metabolismo de primer paso ocurre principalmente en el hígado; sin embargo, las enzimas metabolizadoras se pueden encontrar en todo el organismo.

Los riñones son los principales responsables de la excreción de fármacos del organismo; sin embargo, los fármacos lipofílicos atraviesan fácilmente la membrana celular de los túbulos renales y se reabsorben en la sangre. Por lo tanto, los fármacos lipofílicos se metabolizan primero en el hígado antes de que sea posible su excreción. El metabolismo de los fármacos puede ocurrir en diversas reacciones, categorizadas como fase I (modificación), fase II (conjugación) y, en algunos casos, fase III (modificación y excreción adicionales).

Las modificaciones de fase I alteran la estructura química de los fármacos lipofílicos mediante oxidación, reducción, hidrólisis, ciclización/deciclización, ya sea mediante la eliminación de hidrógeno o la adición de oxígeno a moléculas más polares. En algunos casos, este proceso transforma un profármaco inactivo en un fármaco metabólicamente activo. La oxidación suele generar metabolitos que aún conservan parte de su actividad farmacológica. Por ejemplo, la modificación de fase I transforma el ansiolítico común diazepam en desmetildiazepam y posteriormente en oxazepam. Ambos metabolitos producen efectos fisiológicos y psicológicos similares a los del propio diazepam. El sistema del citocromo P450, también conocido como oxidasa microsomal de función mixta, cataliza la mayoría de las reacciones de fase I.

En las modificaciones de fase II, una molécula de fármaco se acopla con otra mediante una reacción de conjugación. La conjugación suele volver al compuesto farmacológicamente inerte e hidrosoluble, lo que permite su fácil excreción. Los mecanismos de conjugación incluyen la metilación, la acetilación, la sulfatación, la glucuronidación y la conjugación con glicina o glutatión. Estos procesos pueden ocurrir en diversas localizaciones, como el hígado, los riñones, los pulmones, los intestinos y otros sistemas orgánicos. Un ejemplo de metabolismo de fase II es el oxazepam, que se conjuga con otra molécula llamada glucurónido. El fármaco se vuelve fisiológicamente inactivo y se excreta sin modificación química adicional.

El metabolismo de fase III también puede seguir al metabolismo de fase II, en el que los conjugados y metabolitos se excretan de las células. Un factor crítico en el metabolismo de fármacos es la catálisis enzimática de los procesos de fase I y II. El tipo y la concentración de enzimas hepáticas son cruciales para el metabolismo eficiente de los fármacos.

Las enzimas más utilizadas con fines médicos son la monoaminoxidasa y el citocromo P450. Estas dos enzimas son responsables de metabolizar docenas de sustancias químicas biogénas y xenobióticas.

Como su nombre indica, la monoaminoxidasa cataliza el procesamiento de monoaminas como la serotonina y la dopamina. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) se utilizan como antidepresivos que aumentan los niveles de serotonina y dopamina en el cerebro. El sistema

del citocromo P450 es una familia de isoenzimas que contienen hemo, ubicadas principalmente en el hígado y el tracto gastrointestinal, responsables del metabolismo de numerosos fármacos y compuestos, como lípidos y esteroides. [7] El citocromo P450 cataliza el metabolismo de muchas drogas psicoactivas, incluyendo anfetaminas y opioides.

El metabolismo de los fármacos puede afectar sus concentraciones plasmáticas, lo cual debe tenerse en cuenta. Los médicos prescriptores deben tener cuidado con las interacciones farmacológicas, ya que pueden afectar negativamente la salud del paciente. Por ejemplo, si se

toma rifampicina simultáneamente con imatinib, las concentraciones plasmáticas de este último pueden reducirse, ya que la rifampicina puede inducir la actividad del CYP3A4 y metabolizar el imatinib a un ritmo mucho más rápido. Por lo tanto, la actividad anticancerígena del imatinib puede atenuarse.

El envejecimiento es otro factor que afecta el metabolismo de los fármacos. Este se ralentiza con la edad, lo que aumenta la susceptibilidad de los pacientes mayores a las reacciones adversas. Los médicos deben tener en cuenta la edad del paciente al recetar medicamentos.

En cualquier intervención farmacológica, el médico debe considerar cómo y cuándo se elimina un fármaco específico del organismo. La mayoría de las veces, la depuración del fármaco se produce según unacinetica de primer orden; es decir, la tasa de depuración depende de la concentración plasmática del fármaco.

Referencia:

NIH (2023). Meabolismo de los fármacos. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442023/>