



Metabolismo

Karina de los Ángeles Sánchez López

Parcial: I

Farmacología

Dr.

Licenciatura en Medicina Humana

Semestre 2B

Comitán de Domínguez, Chiapas a 04 de julio de 2025

El metabolismo de los fármacos, también llamado biotransformación, es el conjunto de reacciones químicas que transforman los medicamentos dentro del organismo. Su finalidad principal es convertir sustancias liposolubles en compuestos más polares (hidrosolubles), lo que permite que se eliminen con mayor facilidad por orina o bilis.

Este proceso ocurre principalmente en el hígado, pero también puede tener lugar en el intestino delgado, riñón, sangre, pulmones, glándulas suprarrenales, placenta e incluso en la flora bacteriana intestinal.

La biotransformación no siempre inactiva al fármaco:

Puede inactivarlo, reduciendo su efecto.

Puede transformarlo en un metabolito activo, igual o más potente que la molécula original.

Puede convertir un profármaco (compuesto inactivo) en su forma activa terapéutica.

Eliminación: Concepto

Es el proceso por el cual una sustancia pasa del medio interno al exterior del organismo.

Se lleva a cabo mediante dos vías:

- Metabolismo o biotransformación, donde los fármacos sufren cambios químicos para ser eliminados.
- Excreción, donde la sustancia o sus metabolitos salen directamente por vías como la orina, bilis, heces, aire espirado, sudor o leche materna.

Metabolismo: Concepto

La palabra metabolismo proviene del griego metabollein, que significa transformar.

Su función principal es modificar químicamente los fármacos para que se vuelvan menos liposolubles y más polares, evitando que se reabsorban en el riñón y facilitando su eliminación.

Aunque la mayoría de los fármacos se inactivan, en algunos casos se forman metabolitos activos que prolongan la acción o incluso aumentan la toxicidad.

Ejemplos de metabolitos activos:

Codeína, morfina.

Diazepam : desmetildiazepam.

Ácido acetilsalicílico: ácido salicílico.

Enalapril (profármaco) : enalaprilato (activo).

Morfina : morfina-6-glucurónido (más potente).

Fases del Metabolismo

Fase I – Reacciones no sintéticas

Se añaden o exponen grupos funcionales en la molécula (OH, NH₂, COOH, SH).

Esto aumenta la polaridad y la solubilidad en agua.

Pueden dar como resultado: activación, cambio de actividad o inactivación del fármaco.

Principales reacciones:

Oxidación: la más frecuente; incluye hidroxilación (alifática y aromática), desalquilación (N, O y S), desaminación, sulfoxidación, epoxidación y deshalogenación.

Reducción: como nitrorreducción, azorreducción o deshalogenación reductora.

Hidrólisis: ruptura de enlaces éster, amida, glucósido o peptídico por enzimas como esterasas peptidasas.

Fase II – Reacciones de conjugación

En esta fase el fármaco o su metabolito de fase I se une a una molécula endógena (ácido glucurónico, sulfato, acetato, glicina, glutatión, metilo, etc.).

Esto inactiva en general al compuesto y lo hace más hidrosoluble.

Las reacciones más importantes son:

Glucuronidación: principal vía de conjugación; catalizada por UDP-glucuroniltransferasa.

Sulfocojugación: detoxifica fenoles y hormonas sexuales.

Metilación: modifica catecolaminas, histamina y hormonas esteroides.

Acilación (acetilación): común en isoniazida.

Conjugación con aminoácidos: como glicina y glutatión.

Fase III – Reacciones de detoxificación

El organismo neutraliza metabolitos reactivos potencialmente tóxicos.

Principal mecanismo: conjugación con glutatión, que atrapa radicales libres y epóxidos.

Previene daño celular, estrés oxidativo y reacciones adversas graves.

Biotransformación Microsomal

El sistema más importante es el citocromo P-450 (CYP450), localizado en el retículo endoplásmico liso hepático.

Es un complejo enzimático que actúa como monooxigenasa de función mixta, introduciendo oxígeno en la molécula del fármaco.

Usa NADPH y oxígeno como cofactores.

Además de fármacos, también metaboliza esteroides, ácidos grasos y toxinas ambientales.

Principales familias e isoenzimas humanas:

CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4.

CYP3A4 es la más importante: metaboliza el 50% de los fármacos de uso clínico.

La expresión de estas enzimas varía entre individuos debido a polimorfismos genéticos, factores ambientales, dieta y fármacos inductores/inhibidores.

Biotransformación No Microsomal

No depende del citocromo P-450.

Ocurre en hígado, plasma, riñón, intestino y otros tejidos.

Ejemplos:

Alcohol deshidrogenasa: transforma etanol en acetaldehído.

Aldehído deshidrogenasa: convierte acetaldehído en ácido acético.

Monoaminoxidasas (MAO-A y MAO-B): degradan neurotransmisores (dopamina, noradrenalina, serotonina).

Esterasas plasmáticas: degradan procaína y succinilcolina.

Flora intestinal: realiza reducciones como la nitrorreducción y azorreducción.

Factores que Modifican el Metabolismo

Fisiológicos: especie, raza, edad, sexo, estado hormonal y dieta.

Patológicos: insuficiencia hepática o renal, enfermedades endocrinas.

Genéticos: polimorfismos en CYP450, que pueden hacer a un individuo metabolizador rápido o lento.

Ambientales y farmacológicos:

Inductores enzimáticos (rifampicina, fenobarbital, tabaco, alcohol crónico).

Inhibidores enzimáticos (eritromicina, ketoconazol, jugo de toronja).

El metabolismo y la eliminación de los fármacos son procesos fundamentales para determinar la duración, eficacia y seguridad de los tratamientos.

La biotransformación hepática, especialmente mediante el citocromo P-450, es clave para convertir fármacos liposolubles en metabolitos hidrosolubles.

La eliminación ocurre por metabolismo y excreción, y puede variar ampliamente entre individuos debido a factores genéticos, fisiológicos, patológicos y ambientales.

Estos mecanismos explican por qué un mismo fármaco puede actuar de forma distinta en diferentes personas, y por qué algunos medicamentos requieren ajuste de dosis o vigilancia especial.