



Resumen

Astrid Abarca Prieto

Metabolismo de los fármacos

Parcial |

farmacología |

Dr. Ismael Lara Vega

Licenciatura en Medicina Humana

Semestre 3

El hígado es el órgano principal del metabolismo de los fármacos, donde se llevan a cabo reacciones de biotransformación destinadas a facilitar la eliminación de compuestos, especialmente los lipofílicos que tienden a acumularse en tejidos.

Aunque con frecuencia la biotransformación inactiva al fármaco, algunos metabolitos conservan o incluso aumentan la actividad farmacológica; cuando una molécula inactiva es diseñada para transformarse en su forma activa se la denomina profármaco. Las reacciones metabólicas incluyen oxidación, reducción, hidrólisis, hidratación, conjugación, condensación e isomerización; todas persiguen aumentar la polaridad de los compuestos para favorecer su excreción por la orina o la bilis.

El metabolismo de fármacos suele dividirse funcionalmente en fase I y fase II. En fase I (reacciones no sintéticas) se introducen o modifican grupos funcionales por procesos como la oxidación, la reducción y la hidrólisis. En fase II (reacciones sintéticas) se producen conjugaciones con moléculas endógenas —p. ej., ácido glucurónico, sulfato o aminoácidos— que incrementan la solubilidad y la eliminación renal o biliar.

La formación de glucurónidos es la reacción de fase II más relevante y, a diferencia de otras funciones, se realiza en el sistema microsomal hepático; en neonatos esta capacidad es limitada, lo que explica su mayor vulnerabilidad a ciertas toxicidades.

El sistema del citocromo P450 (CYP450) constituye la familia enzimática de fase I más importante: es una super familia de isoenzimas microsómicas que catalizan muchas oxidaciones de fármacos y xenobióticos, recibiendo electrones desde la reductasa NADPH-CYP450.

Estas enzimas pueden ser inducidas o inhibidas por diversas sustancias, lo que ocasiona interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Además, la expresión y función de transportadores hepáticos (de ingreso y de egreso) condicionan el manejo y la eliminación de fármacos; los polimorfismos genéticos en estos transportadores pueden aumentar la susceptibilidad a efectos adversos y a la lesión hepática inducida por fármacos.

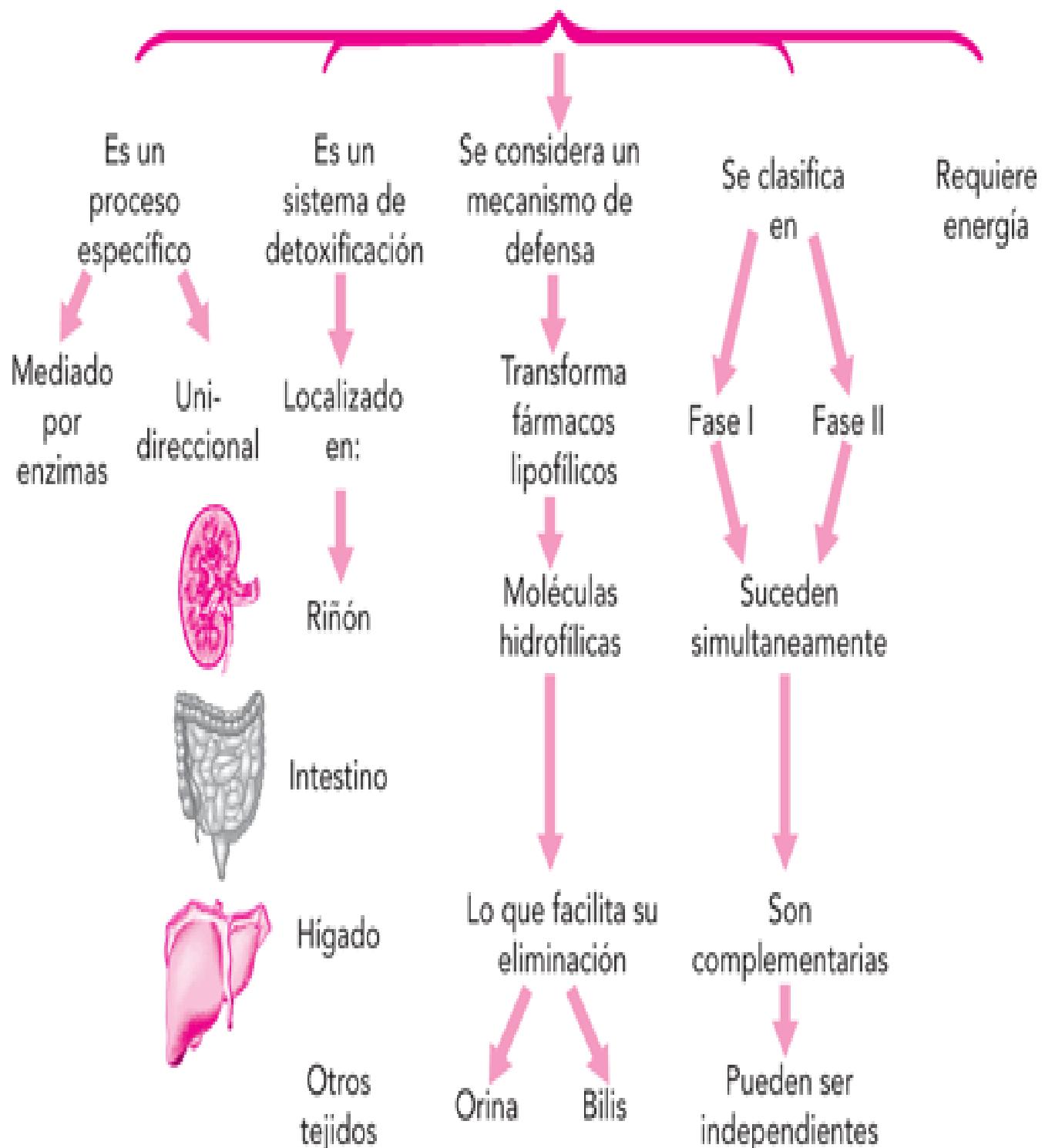
La velocidad del metabolismo varía entre individuos por factores genéticos, enfermedades (p. ej., hepatopatía crónica, insuficiencia cardíaca) e interacciones farmacológicas. Farmacocinéticamente, a concentraciones bajas predomina la eliminación de primer orden (velocidad proporcional a la concentración, con semivida constante), mientras que al saturarse las enzimas aparece la cinética de orden cero (cantidad fija metabolizada por unidad de tiempo).

Finalmente, la capacidad metabólica cambia con la edad: en ancianos la actividad de CYP450 suele disminuir, mientras que en neonatos las rutas microsómicas están inmaduras.

En conjunto, el metabolismo hepático determina la eficacia, toxicidad y duración de acción de los fármacos, por lo que su comprensión es esencial para el uso seguro y racional de los medicamentos y para la individualización de la terapia.

Se explica un poco más resumido en el siguiente esquema:

Biotransformación de los fármacos



Fuente: Abel Hernández Chávez: *Farmacología general. Una guía de estudio*,
www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

BILIOGRAFIA

1. Patel M, Taskar KS, Zamek-Gliszczynski MJ: Importance of hepatic transporters in clinical disposition of drugs and their metabolites. *J Clin Pharmacol* 56(Suppl 7):S23–S39, 2016. doi: 10.1002/jcph.671
2. Pan G: Roles of hepatic drug transporters in drug disposition and liver toxicity. *Adv Exp Med Biol* 1141:293-340, 2019. doi:10.1007/978-981-13-7647-4_6
3. P.Lorenzo, A.Moreno, J.C Leza, I.Lizasoain, M.A. Moro, A. Portolés, Velázquez Farmacología básica y clínica 19a edición