

Biotransformación de Fármacos

Web del universitario

Los fármacos tan pronto ingresan al organismo, el organismo trata de destruirlos, con el fin de liberarse de una sustancia que no es propia de él, y con este fin el organismo un sistema de enzimas.

Estas enzimas transforman la estructura química del fármaco para que este, generalmente liposoluble, se transforme en una sustancia hidrosoluble y así pueda ser excretada por el riñón.

Biotransformación : transformación de fármacos liposolubles en metabolitos hidrosolubles que puedan ser excretados.

Los fármacos que son hidrosolubles al llegar al riñón, llegan al túbulo renal y sufren un proceso de reabsorción ya que estos son libres de traspasar por las membranas; de esta manera vuelven a la circulación.

Fármaco Liposoluble

Riñón(Filtración y reabsorción)

Hígado

(conversión enzimática)

Por esto es que el organismo pone en juego un sistemas de enzimas para transformarlos en hidrosolubles.

Los fármacos al transformarse en metabolitos hidrosolubles muchas veces se inactivan, y es por esto que la biotransformación es un proceso que lleva a la inactivación de fármacos.

Estas enzimas que transforman fármacos se encuentran principalmente en el *hígado*, pero también hay una gran cantidad a nivel del tracto gastrointestinal (tanto en la pared como en las bacterias).

Entonces, un fármaco al ser administrado vía oral puede sufrir una biotransformación a nivel gastrointestinal, o vía porta llegar al hígado y biotransformarse, lo que puede implicar una baja biodisponibilidad.

Existen también enzimas que biotransforman fármacos a nivel del pulmón, riñón, piel, cerebro, corazón y placenta; siendo el sitio más importante el hígado seguido del tracto gastrointestinal.

El proceso de biotransformación consta de muchas reacciones químicas, las que podemos agrupar en :

1.- Fase 1 o no sintética : esta es la primera etapa de transformación. En esta fase están presente a su vez los procesos de :

1.1.-Oxidación

1.2.-Hidrólisis

1.3.-Reducción

2.-Fase 2 o sintética : representadas fundamentalmente por reacciones de conjugación.

Generalmente en la fase 1 el fármaco se hace más hidrosoluble pero no siempre excretable y no siempre el fármaco se inactiva. En esta fase son introducidos al fármaco grupos hidroxilos, carboxilos y aminos, lo que le dará más polaridad pero no necesariamente lo hará más excretable. Por esto muchos fármacos pasan después por la fase 2 o sintética en la que los metabolitos que tengan grupos hidroxilos, carboxilos y aminos sufrirán un proceso de conjugación que es realizado por las transferasas, que consiste en la unión del fármaco con una sustancia endógena de tal forma que se producirá un metabolito de mayor peso molecular, hidrosoluble y generalmente inactivo.

A continuación se verá cada uno de estos procesos con más detalle :

1.1.- **Oxidación** : el principal sistema de enzimas que oxidan fármacos se encuentra ubicado en la membrana lipofílica del R.E.L de la célula, también conocido como sistema microsomal. La principal función de este sistema es oxidar fármacos, aunque también en algunos casos es capaz de reducir y conjugar.

Durante este proceso el fármaco no siempre se inactiva y puede suceder que el fármaco se transforme en otro metabolito que también es activo, ej: Diazepam.

Diazepam Nordiazepam Oxazepam

Puede ocurrir que el fármaco venga en la forma inactiva y después de un proceso de oxidación se forme un metabolito activo, ej: L-dopa.

Levodopa- Dopamina.

También existe la posibilidad que después de la oxidación se forme un metabolito de distinta actividad al inicial, ej: Meperidina (anestésico central).

Meperidina- Normeperidina

También puede ocurrir que en el proceso de oxidación se formen metabolitos tóxicos como los epóxidos. Ejemplo de esto es el Paracetamol que en altas dosis producen epóxidos que llevan a una necrosis hepática.

En el sistema microsomal encontramos al citocromo P450, citocromo P450 reductasa y NADPH (agente reductor). Además en todo este proceso hay consumo de oxígeno.



(Fármaco)

Este sistema es inespecífico para fármacos liposolubles, los que podrán atravesar libremente la membrana del R.E.L.

Otra característica es que cuando se administra determinados fármacos (uso en forma crónica) que tienen gran afinidad por el R.E.L, se produce una inducción del sistema donde existe una proliferación del R.E.L; hay un aumento del citocromo P450 y del citocromo P450 reductasa. Ejemplo típico de esto es el Fenobarbital. El uso crónico de este fármaco por unos 10 a 15 días ya es capaz de inducir el sistema microsomal. Esto va a llevar a que el Fenobarbital se metabolice rápidamente.

Otra característica es que por el gran traspaso de electrones algunos fármacos en altas dosis, que son policíclicos, pueden formar metabolitos tóxicos como los epóxidos o radicales libres, que producen necrosis del tejido, ej : Paracetamol.

Habíamos dicho que este sistema es inespecífico ya que puede oxidar fármacos de distinta estructura química como alifáticos, aromáticos, sustancias endógenas como esteroides, prostaglandinas y ácidos Grasos. Esto se debe a que en el humano existen unas 12 familias de citocromo P450, dentro de estas hay algunas que tienen mayor importancia en la oxidación de fármacos como son el citocromo P3A, P2D6 y P2C. Algunos fármacos sólo utilizan un citocromo, y hay otros que utilizan dos o más.

Ejemplos de oxidaciones :

- Hidroxilaciones aromáticas (Paracetamol, Amitoína).
- Hidroxilaciones alifáticas (Barbitúricos, Digoxina).
- Desaminaciones (Anfetaminas, Diazepam).
- Desalquilaciones (Morfina, Codeína).
- Desulfuraciones (Tiopental).

No sólo existen sistemas de oxidación a nivel microsomal, sino que también los hay en la mitocondria, pero estas son más específicas :

- Monoaminooxidasa que oxida a la noradrenalina.
- Aldehidodeshidrogenasa que oxida aldehidos.

También hay oxidaciones específicas en el citosol :

- Alcoholdeshidrogenasa que oxida alcoholes.
- Xantinoxidasa que oxida xantina.

Estos sistemas de oxidación específica no son inducibles como el sistema microsomal.

1.2.- **Hidrólisis** : es realizada por enzimas que encontramos a nivel del hígado, plasma y tubo digestivo :

- Esterasas : que hidrolizan enlaces éster como es el caso de la acetilcolina.
- Amidasas : que hidrolizan enlaces amidas como en el caso de la lidocaína.

- Peptidasas : que hidrolizan enlaces peptídicos como en el caso de la insulina.
- Glucosidasas : no se ejemplifica.

Debido a que estas enzimas se encuentran en una gran cantidad en el tubo digestivo es que estos fármacos no pueden ser administrados por vía oral, porque son hidrolizados rápidamente por todas estas enzimas.

1.3.- **Reducción** : generalmente se realiza a nivel microsomal. Es una reacción química que ocurre en muy pocos fármacos, uno de ellos es el Cloramfenicol el que tiene un grupo NO₂ que por este proceso se transforma en un grupo amino el que le da la característica hidrosoluble al fármaco.

2.- **Conjugación (fase 2)** : cuando los fármacos tienen en su estructura grupos hidroxilos, carboxilos o aminos pueden unirse a sustancias endógenas que son :

- Ácido glucurónico : es un derivado de la glucosa. Este ácido se une a un metabolito por medio de la glucuroniltransferasa. Este es uno de los principales procesos de conjugación de fármacos, ej : Morfina, Oxazepam.
- Acetilos: vienen de la acetil Co-A. Estos acetilos se conjugan por la acción de la acetiltransferasa con fármacos como la Isoniazida y Sulfamidas.
- Radicales sulfatos : que vienen de la cisteína. La enzima responsable es la sulfotransferasa, ej :Cloramfenicol.
- Glutación : a través de la glutatióntransferasa.
- Metilos : por acción de la metiltransferasa, ej : Dopamina, Anfetaminas.

Una característica de todos estos procesos es que el metabolito aumenta su peso molecular y se dificulta su paso a través de las membranas; además, los conjugados son siempre hidrosolubles, inactivos y fácilmente excretables.

Ejemplo de biotransformación :

Oxidación Conjugación

Aspirina Acido Salicílico Glucurónido

Cuando se usa un fármaco, en el organismo vamos a encontrar varios metabolitos que se han formado de manera simultánea o de forma sucesiva.

La biotransformación sigue una cinética de 1° orden, es decir, la velocidad con que se biotransforma un fármaco va a depender de la cantidad de fármaco que se encuentre en la sangre, o sea, a mayor concentración de fármaco en la sangre, mayor será la velocidad con que se biotransforme.

La gran parte de los fármacos a dosis terapéuticas no saturan el sistema de enzimas excepto: alcohol, Fenitoina, Aspirina en altas dosis y otros.

Factores que modifican el sistema de enzimas:

1.- Edad : los recién nacidos tienen sólo un 30% de la capacidad de biotransformar fármacos y carecen de la capacidad de conjugarse con el ácido glucurónico. En el anciano la biotransformación es lenta también, pero en este caso se debe a que disminuye el flujo sanguíneo hacia el hígado.

2.- Nutrición : los individuos que comen más carne (rica en aporte proteico) van a tener mayor capacidad de metabolizar fármacos. Cuando se come carne asada con carbón se produce un agente inductor de proteínas, el que llevará a una metabolización más rápida de los fármacos.

3.- Genética : hay individuos que por genética presentan un polimorfismo en determinada enzima. Ej : existen individuos que por polimorfismo tienen una baja actividad en la acetiltransferasa que conjuga fármacos como la Isoniazida, la que en estos casos puede llegar a niveles tóxicos.

4.- Enfermedades hepáticas : cualquier alteración de este órgano va a alterar el metabolismo de los fármacos.

5.- Inhibidores e inductores :

· *Inductores* : - Fenobarbital - Rifampicina

- Fenitoina - Progesterona

- Fenilbutazona - Alcohol

- Glutetimida - Tabaco

- Carbamazapina - Sol. orgánicos

- Griseofulvina

· *Inhibidores* : - Alcohol (en forma aguda)

- Cimetidina

- Eritromicina

- Beta-bloqueadores

- Disulfiram

- Cloramfenicol

Siendo el hígado uno de los principales órganos que elimina fármacos por biotransformación, juega un papel fundamental en la depuración de los fármacos en el organismo y, por lo tanto, en el clearance.

Clearance, aclaramiento o depuración es el volumen de plasma que es depurado del fármaco por unidad de tiempo.

$Cl_{total} = Cl_{hepático} + Cl_{renal} + Cl_{otros\ órganos}$.

Eliminación = Biotransformación + excreción.

El clearance nos está diciendo la capacidad que tiene el organismo de eliminar el fármaco, dentro de la cual el hígado tiene un papel muy importante.

De qué depende esta eficiencia del hígado para eliminar el fármaco :

- 1.- De la cantidad de fármaco que llega al hígado por unidad de tiempo, y esto depende tanto del flujo sanguíneo como de la concentración del fármaco en la sangre.
- 2.- La concentración del fármaco libre (no unido a proteínas del plasma). Este fármaco es capaz de alcanzar las membranas.
- 3.- La actividad total del sistema enzimático implicado en la biotransformación, es decir, el sistema enzimático que reúne todos los procesos que hemos visto.

Solamente el fármaco libre puede llegar a la enzima.

Si tenemos que la cantidad de fármaco que sale del hígado es prácticamente 0, se dice que tiene un coeficiente de extracción muy alto. Este fármaco tendrá entonces un clearance hepático alto debido principalmente a que esta capacidad enzimática es muy activa. Si el hígado tiene una gran capacidad para metabolizar este fármaco, la fracción unida a proteínas no es la limitante porque rápidamente la fracción libre va a ser biotransformada, y se va a desplazar la fracción unida a proteínas a la libre.

La unión del fármaco a la proteína va a ser limitante cuando el coeficiente de extracción para dicho fármaco sea baja. Se habla de que la afinidad del fármaco por el sistema enzimático es baja, entonces en este caso va a influir enormemente la fracción unida a proteínas del plasma porque en existirá la capacidad de extraerlo rápidamente.

Coefficiente de extracción

BAJO INTERMEDIO ALTO

Alprazolam Aspirina Lidocaína

Carbamacepina Captopril Morfina

Diazepam Cimetidina Propanolol

Digitoxina Cloramfenicol Verapamil

Fenobarbital Dexametasona Imipramina

Los fármacos de coeficiente de extracción alto, si son administrados vía oral van a tener una baja biodisponibilidad, ya que con prácticamente una pasada por el hígado son biotransformados completamente.