



Unidad 9. Taller de Principios Químicos de la Biotransformación de Fármacos.

Marco Teórico

Una vez que los fármacos o xenobióticos (sustancias de naturaleza exógena a nuestro cuerpo) ingresan en nuestro organismo. La mayoría de ellos se transforma parcial o totalmente en otras sustancias mediante la maquinaria enzimática existente que, primordialmente, se encuentra en el hígado, aunque también puede hallarse en menor proporción en órganos como el riñón, el pulmón, el intestino, las glándulas suprarrenales y en la propia luz intestinal donde la acción bacteriana tiene lugar. Este proceso conocido como biotransformación o metabolismo de fármacos es de gran importancia en el ámbito farmacéutico porque va a influenciar la inactivación, activación, desintoxicación y toxicidad de la mayor parte de los fármacos. Su principal función es la eliminación de compuestos fisiológicamente inútiles algunos de los cuales pueden ser dañinos para nuestro organismo.

El metabolismo de fármacos y otros xenobióticos es un proceso cuya finalidad principal consiste en transformar la lipofilia de éstos a una polaridad lo suficientemente elevada para que no puedan ser reabsorbidos a nivel renal y sean eliminados del organismo. Durante este proceso bifásico, inicialmente el fármaco sufre reacciones de funcionalización (fase I) a través de oxidaciones, reducciones o hidrólisis, mediante las cuales se introduce o se desprotege un grupo funcional polar de la molécula. Posteriormente este grupo polar, durante una segunda fase metabólica (fase II), será conjugado con una molécula endógena generalmente de naturaleza polar.

En algunos casos los metabolitos generados en la fase I pueden excretarse sin llevar a cabo una reacción de conjugación y también los fármacos pueden sufrir una reacción de conjugación sin sufrir funcionalización previa. Adicionalmente algunas reacciones de funcionalización pueden ocurrir luego de algunas reacciones de conjugación, por ejemplo, algunos conjugados pueden ser hidrolizados u oxidados antes de su excreción. Por último, aunque pocos, algunos

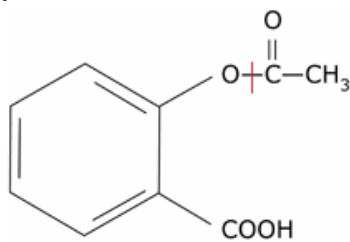


fármacos se excretan sin ser modificados al no sufrir ningún proceso de biotransformación. A continuación se da un panorama más amplio de los tipos de reacciones que se dan en cada una de las fases del metabolismo de fármacos:

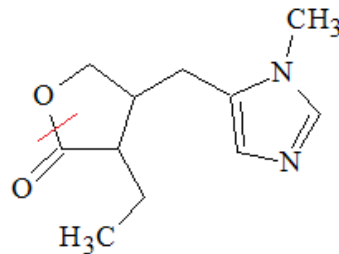
1. Reacciones de fase I:

Son catalizadas por enzimas presentes en la fracción microsomal del hígado como el complejo citocromo P450 (CYP450) y la flavin monooxigenasa (FMO), también pueden ser llevadas a cabo por esterasas, hidrolasas, reductasas, alcohol deshidrogenasa, etc. Las principales reacciones de fase I son:

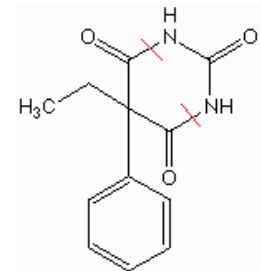
1.1 Hidrólisis o ruptura: Se produce en fármacos con enlaces éster por enzimas esterasas; amida por amidasas; peptídicos por peptidasas, etc. Fármacos que sufren reacciones hidrolíticas son la aspirina, pilocarpina y fenobarbital.



ASPIRINA

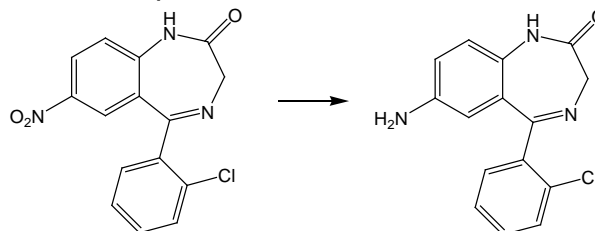


PILOCARPINA



FENOBARBITAL

1.2. Reducciones: Ocurren principalmente sobre fármacos con grupos nitro o azo como el clonazepam.

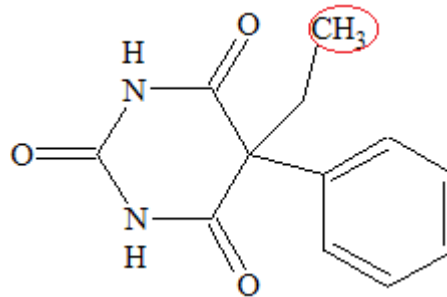




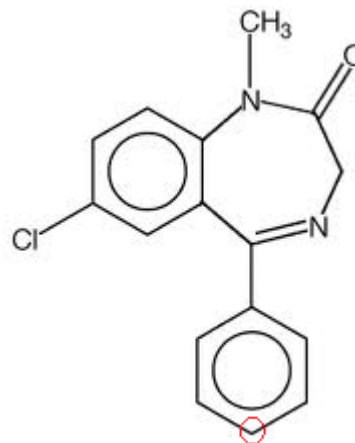
1.3. Oxidaciones: Se subdividen en microsómicas si son catalizadas por CYP450 y FMO, y no microsómicas cuando son catalizadas por enzimas diferentes.

A. Dentro las **oxidaciones microsómicas** tenemos:

Hidroxilación alifática. Ocurre en las posiciones w y $w-1$ de cadenas alifáticas como por ejemplo en los grupos etilos de los barbitúricos.

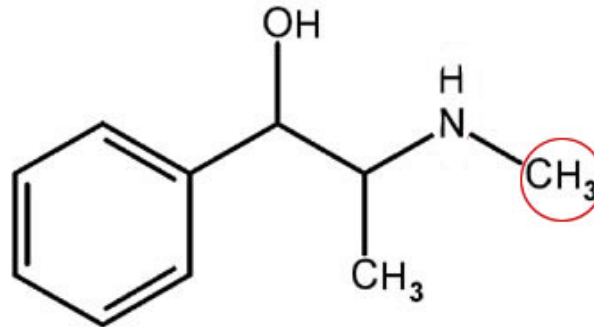


Hidroxilación aromática. Ocurre principalmente en la posición *para* en anillo aromático mono-sustituido como en el caso del diazepam.



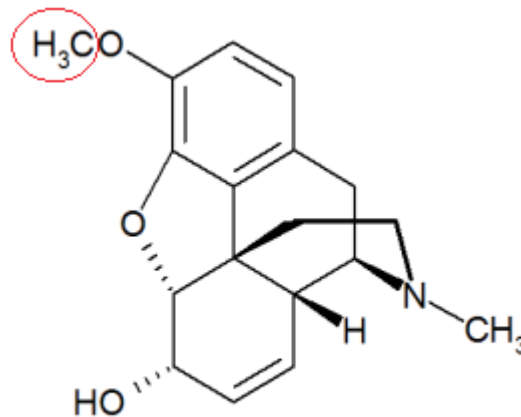
DIAZEPAM

N-desalquilación oxidativa. Consiste en la pérdida de grupos alquilo de tamaño pequeño en aminas secundarias y terciarias como la efedrina.



EFEDRINA

O-desalquilación oxidativa. Consiste en la pérdida de grupos alquilo de tamaño pequeño en éteres como la codeína



CODEÍNA

También pertenecen a éste grupo reacciones la S-desalquilación oxidativa, la epoxidación, la formación de sulfóxidos y sulfonas, la desulfuración, la N-oxidación y la N-hidroxilación.

B. Las **oxidaciones no microsómicas** comprenden:

La oxidación de alcoholes y aldehídos catalizadas por la alcohol y aldehído deshidrogenasa, respectivamente, para dar ácidos carboxílicos; la oxidación de bases púricas por la xantina-oxidasa y la desaminación oxidativa catalizada por la monoamino oxidasa y la diamino-oxidasa.



2 Reacciones de fase II:

Son catalizadas por transferasas, que son enzimas presentes en el citoplasma celular encargadas de conjugar al fármaco o metabolito de fase I con una molécula endógena generalmente de naturaleza polar. Las principales reacciones de fase II son:

- **Glucuronidación:** La conjugación se lleva a cabo con el ácido glucurónico por acción de la glucuroniltransferasa. Esta es la principal ruta de conjugación.
- **Acetilación:** Cuando se incorpora un grupo acetilo sobre un grupo ácido carboxílico o amino por acción de una acetiltransferasa y la coenzima A.
- **Conjugación con glutatión (GHS):** Cuando la enzima participante es la glutatión transferasa que adiciona una molécula de GSH sobre metabolitos de naturaleza electrofílica.
- **Conjugación con sulfato:** Cuando la enzima sulfotransferasa adiciona un grupo sulfato a compuestos de naturaleza fenólica, esteroides hidroxilados y aminas aromáticas, principalmente.