



Metabolismo

Historia

Concepto general

Reacciones metabólicas

P450

Cinética

Efecto del primer paso

Inhibición metabólica



Contenido

LADME

Historia

Concepto general

Reacciones metabólicas

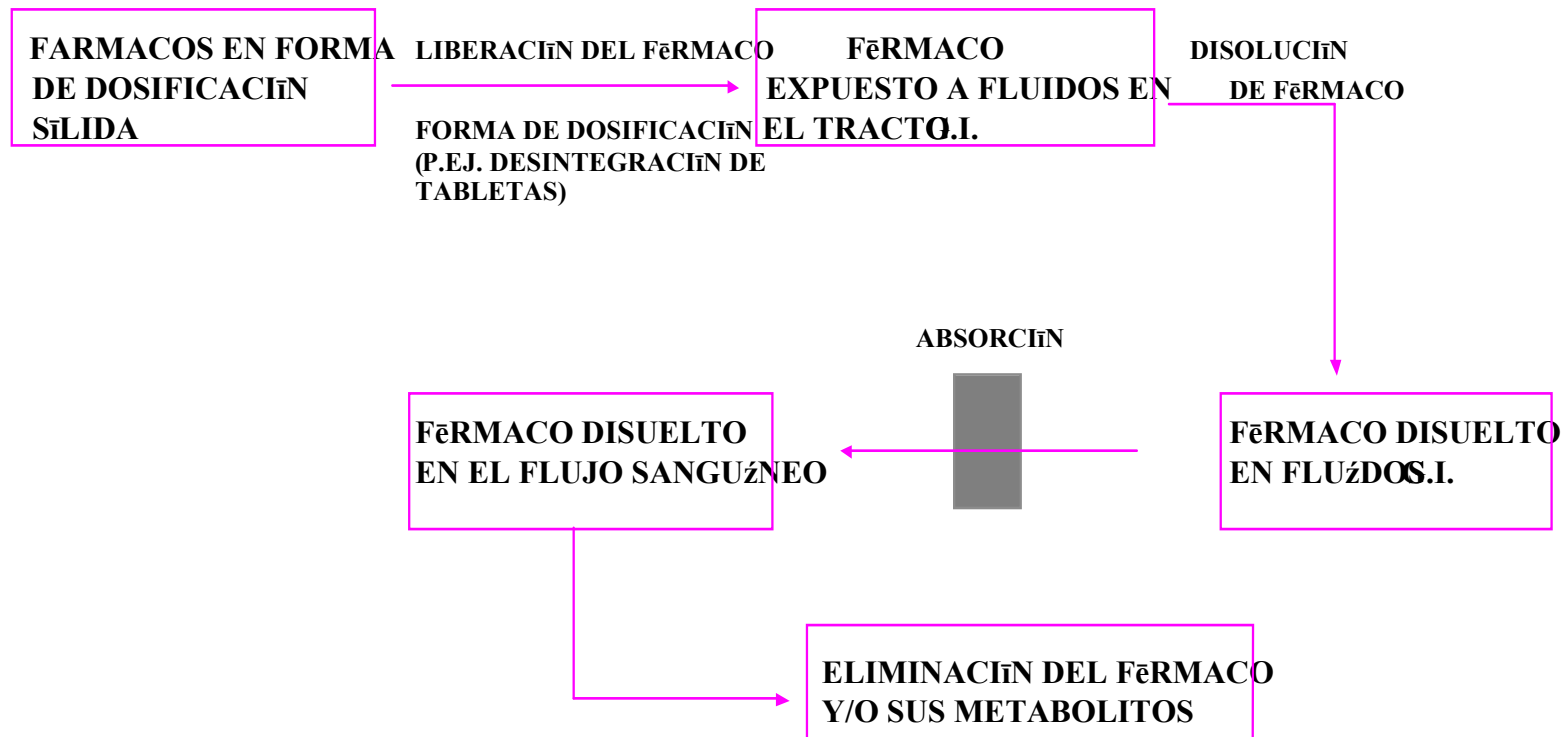
P450

Cinética

Efecto del primer paso

Inhibición metabólica

SISTEMA LADME





Historia

■ 50s

- Descubrimiento de **diversas enzimas** y los **mecanismos** empleados en la biotransformación de fármacos (P450, función monooxigenasa hepática)
- Fenómenos de inducción e inhibición metabólica

■ 60s

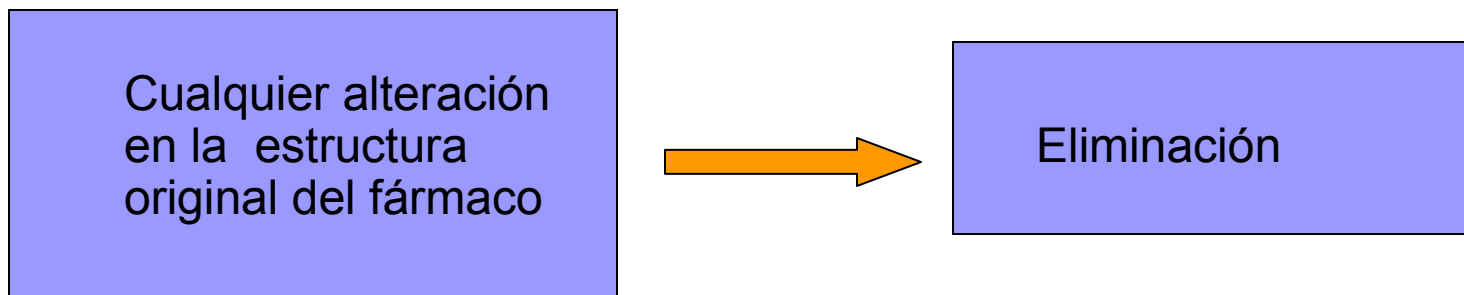
- Relación de **diferencias metabólicas con el efecto farmacológico**. Importancia farmacocinética en estudios de metabolismo

■ 70s

- Modelos de eliminación hepática
- **Polimorfismo genético**
- Conocimiento de isoformas específicas de enzimas
- Medicamentos marcadores del funcionamiento hepático

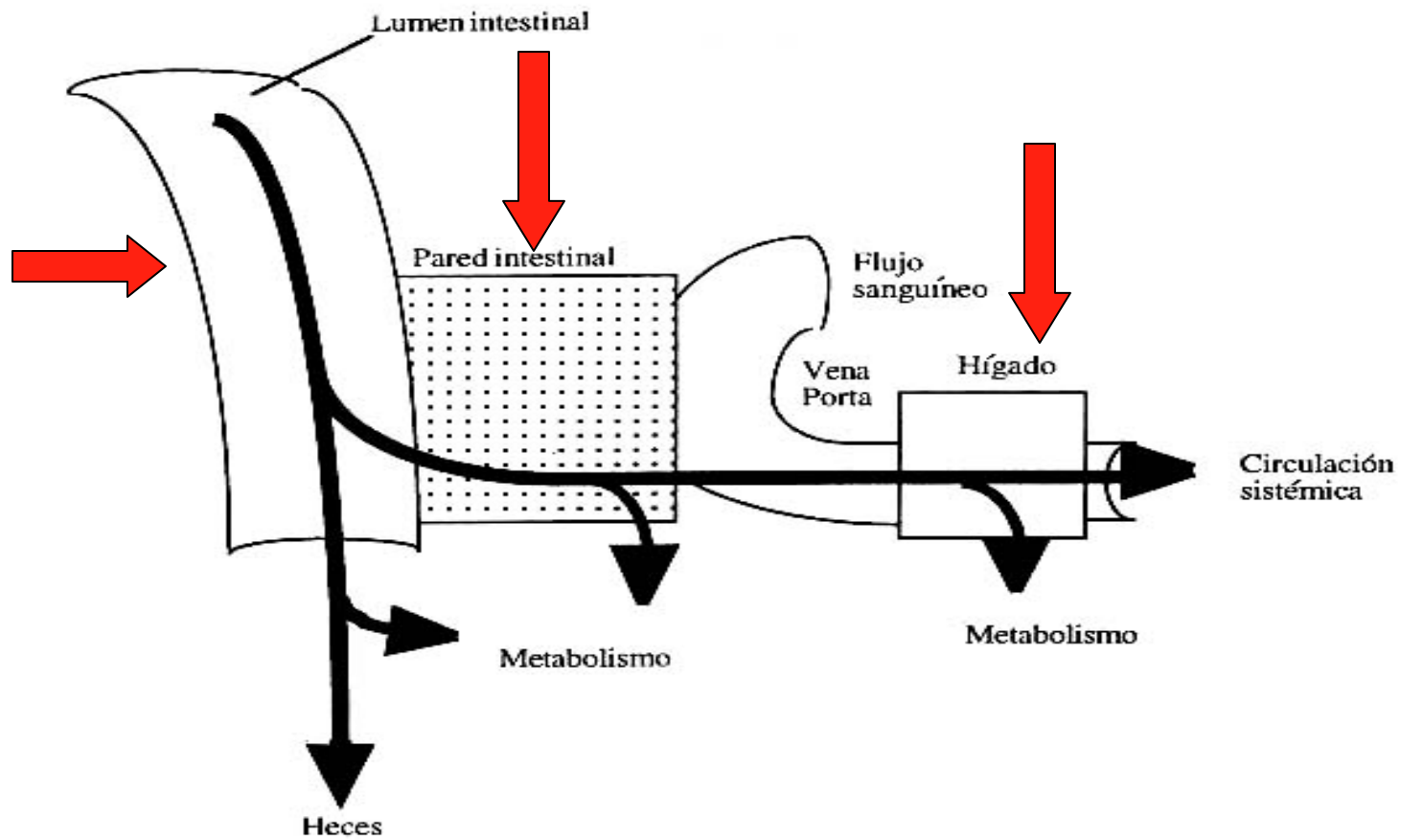
Concepto general

- **Biotransformación o metabolismo:** Conversión bioquímica (enzimática) de un fármaco en otra forma química que recibe el nombre de metabolito.



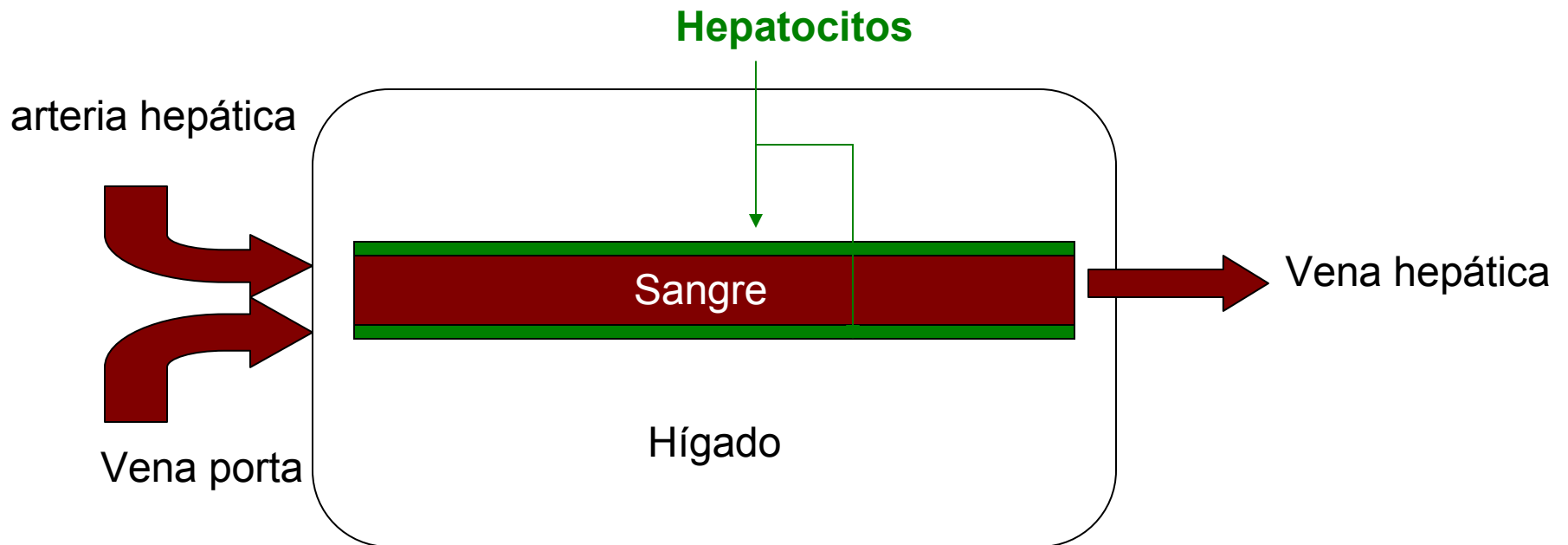
El metabolismo es lo que el organismo le hace al fármaco con el fin de eliminarlo

Trayecto del fármaco después de una administración oral



Metabolismo hepático

Diagrama esquemático de la estructura del hígado





Metabolismo hepático

- Actividad metabolizadora: hepatocitos
- Enzimas responsables del metabolismo se encuentran en el reticulo endoplásmico de los hepatocitos.
- Sistema enzimático mas importante: Función oxidasa mixta (P450).



Reacciones metabólicas

- Se clasifican en función del mecanismo bioquímico
 - **Reacciones fase I**, presintéticas o de conversión de grupos funcionales, procesos de oxidación, reducción e hidrólisis
 - **Reacciones de fase II**, sintéticas o de derivatización de grupos funcionales, procesos de conjugación.

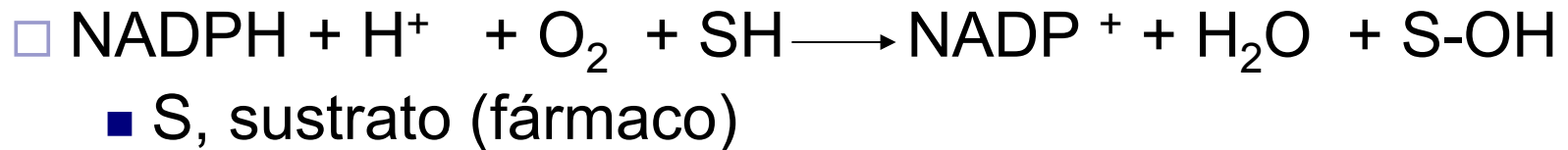


Reacciones de fase I	Reacciones de fase II
<p>Oxidación (microsomal hepática) Oxidación alifática Hidroxilación aromática N-, O-, S-desalquilación Desaminación oxidativa N-oxidación, N-hidroxilación Formación de sulfóxidos Epoxidación Desulfuración Oxidación (no microsomal) Desaminación oxidativa Oxidaciones de alcoholes y aldehídos Oxidación de purinas Reducción Azoreducción y nitroreducción Alcohol deshidrogenasa Hidrólisis Hidrólisis de esteres y de amidas H. De enlaces peptídicos Hidratación de epóxidos</p>	<p>Glucuronidación Glucurónidos tipo éster Glucurónidos tipo éter Glucurónidos tipo amida Metilación N-, O- y S-metilación Acetilación Conjugación con sulfato Conjugación con péptidos Conjugación con glicina (hipuratos) Síntesis de ácido mercaptúrico Transulfuración.</p>

Citocromo P450

■ Reacción metabólica mas importante: Oxidación

- El sistema que la realiza consiste en dos enzimas: citocromo P450 (CYP) y NADH-citocromo P450 reductasa, requiere de NADPH y oxígeno molecular para su funcionamiento:



Citocromo P450

- En humanos, la isoforma **CYP3A4** es la más abundante, representando aprox el 30% del citocromo P450 detectable espectroscópicamente en el hígado.
- El metabolismo dependiente del citocromo P450 de fármacos y xenobióticos en humanos está mediado principalmente por las familias de las enzimas **CYP1, CYP2, CYP3 y CYP4**.
- El CYP1A2 representa el 13%, CYP2A6 4%, CYP2C el 20%, CYP2D6 2% y CYP2E1 7% del total.

Citocromo P450

- La importancia relativa de las diferentes enzimas depende de la **genética del individuo y en la historia de exposición de los factores ambientales, tales como el alcohol o fármacos.**
- Ciertas isoformas P450, notablemente CYP2C19 y CYP2D6 están **polimórficamente distribuidas** en la población humana, (Interacción de
- Los niveles de **CYP2D6** son bajos en aprox. en el **7%** de la **población blanca**, y su habilidad de este subgrupo para metabolizar sustratos como Debrisoquina y esparteína están parcialmente comprometidos.
- **CYP2C19** esta en concentración baja en solamente el **4%** de los blancos, pero en **20% en la población asiática**, por lo que se refleja por su habilidad de metabolizar sustratos como mefenitoína

Isoenzimas humanas del citocromo P450 en reacciones oxidativas que participan en el metabolismo de fármacos

P450 IA2	P450 IIC9	P450 IID6	P450 IIIA4
Antipirina	Alprenolol	Amitriptilina	Ciclosporina
Cafeína	Diazepam	Desipramina	Eritromicina
Dantroleno	Hexobarbital	Dextrometorfano	Lidocaína
Lidocaína	Mefenitoína	Imipramina	Midazolam
Paracetamol	Tolbutamida	Metoprolol	Nifedipina
Tamoxifeno	Warfarina	Perfenazina	Quinidina
Teofilina		Propanolol	Triazolam
Verapamilo		Timolol	
Warfarina			

Sustratos en humanos seleccionados de isoformas

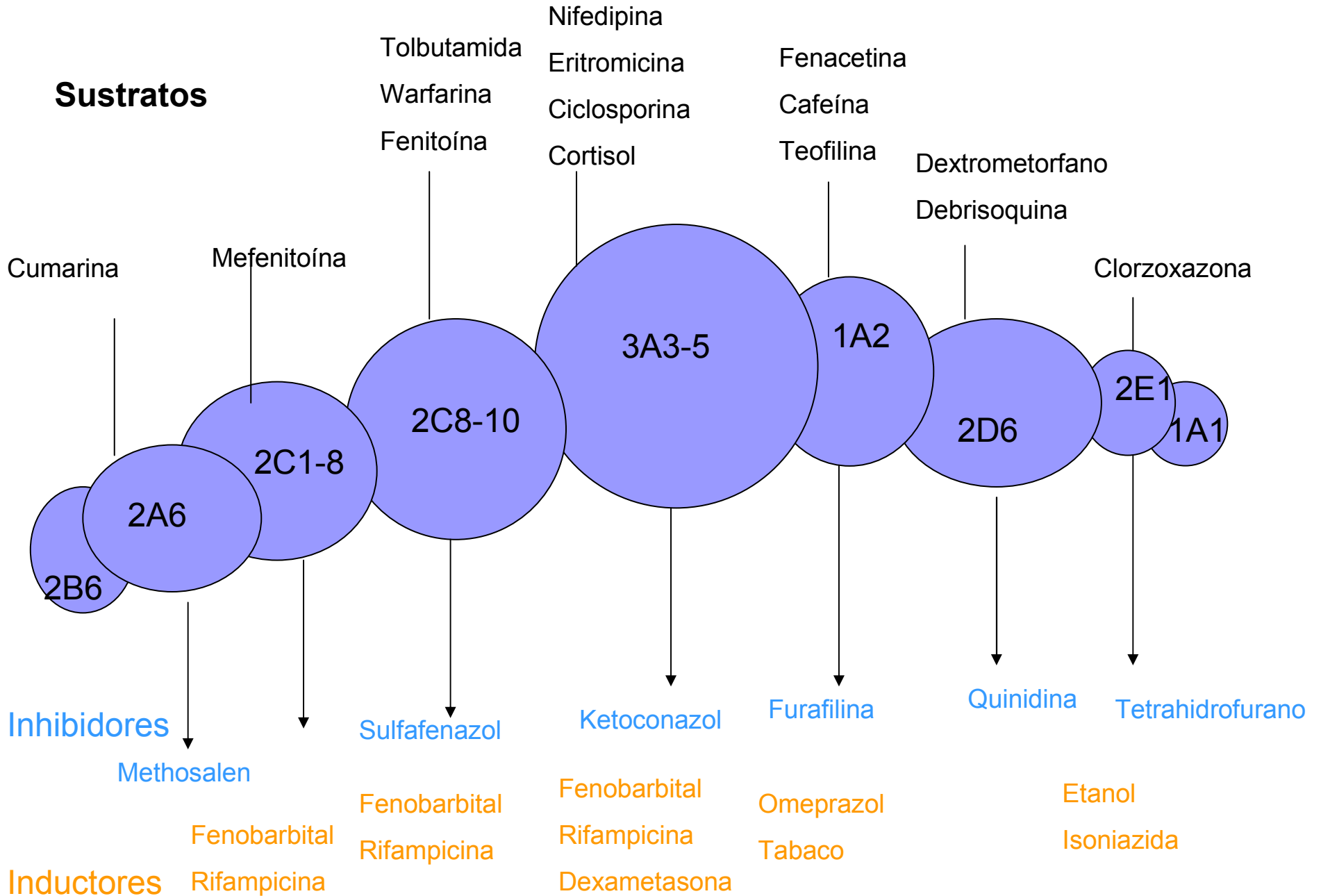
P450

Enzima	Sustrato	Enzima	Sustrato
CYP1A1 CYP1A2	Benzo(a)pireno Acetilaminofluoreno 2-Acetilaminofluoreno Etoxiresorufina	CYP2E1	Anilina Aflatoxina N-Nitrosodimetilamina Acetaminofén
CYP2A6 CYP2B6 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6	Fenacetina Acetaminofén Cafeína Aflatoxina B1 Cumarina N-Nitrosodietilamina 7-Etoxicumarina Aminopireno Benzfetamina Hexobarbital Acido tienilico Tolbutamida Mefenitoína Bufuralol Esparteína Debrisoquina Desipramina Dextrometorfán Propanolol	CYP2F1 CYP3A4	Clorzoxasona Cafeína Naftilamina Aldrina Cortisol Ciclosporina Diltiazem Eritromicina 17b-Estradiol Lidocaína Nifedipina Esterigmatocistina Quinidina Taxol Dapsona Alfentanil Warfarina Lovastatina Etil estradiol



Antipirina

Sustratos





Inhibición metabólica

- El agente inhibidor reduce la metabolización del sustrato, porque es un sustrato alternativo para la enzima
- aumenta la conc del sustrato



Inhibidores e inductores de las enzimas microsomales

■ Inhibidores: Cimetidina

- Prolongan la acción de los fármacos o inhiben la acción de aquellos biotransformados a agentes activos (profármacos)

Inductores: Barbitúricos, carbamazepina

Acortan la acción de los fármacos o aumentan los efectos de aquellos biotransformados a agentes activos

Bloqueantes que actúan sobre enzimas no microsomales (IMAO, agentes anticolinesterásicos)



Metabolismo extrahepático

- Tracto Gi

- Procesos de transformación mediados por la flora intestinal o sistemas enzimáticos en células epiteliales de la pared intestinal

Otros lugares: piel, sangre riñón y cerebro



Efecto del primer paso

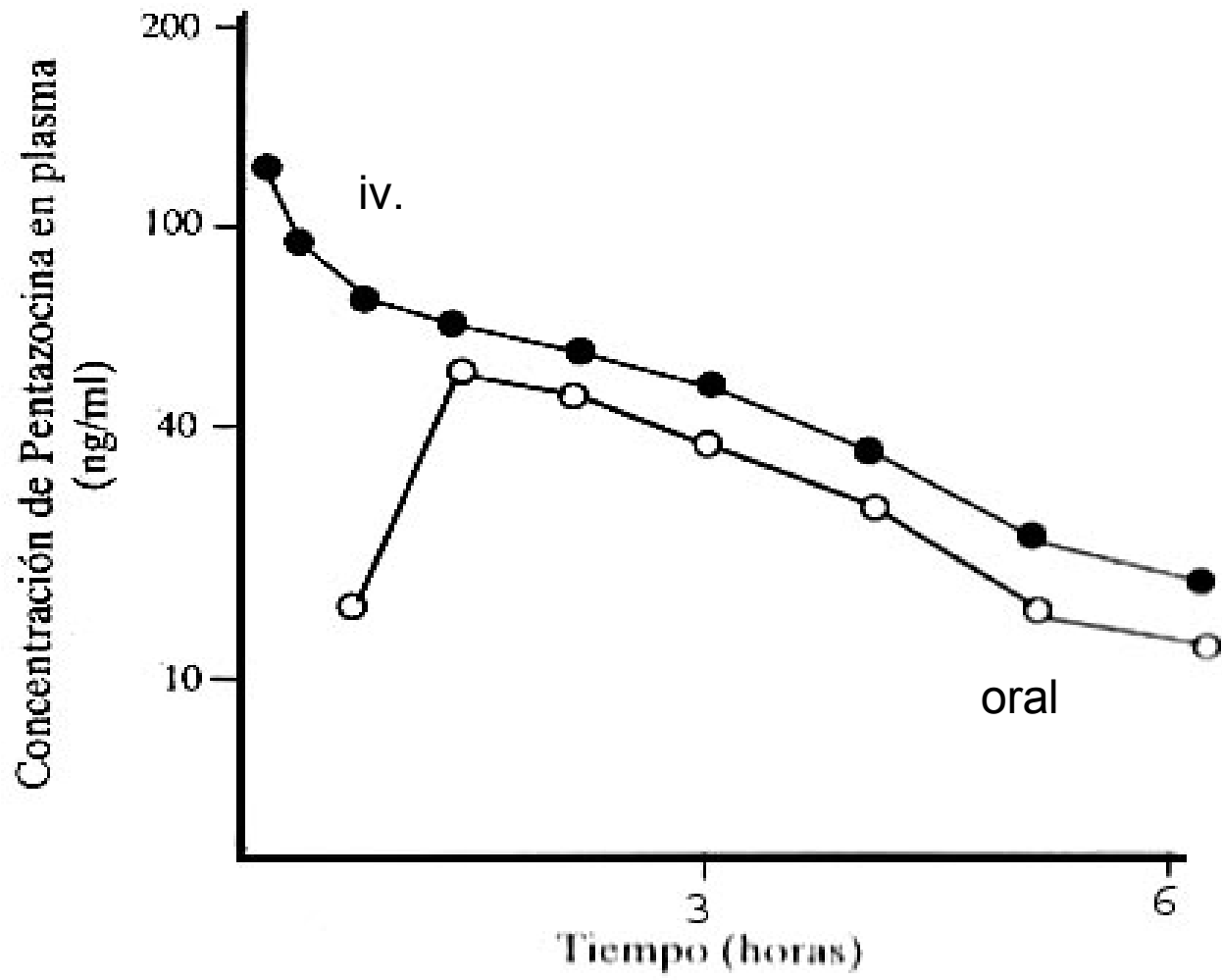
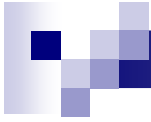
- Pérdida de fármaco antes de su entrada a la circulación sistémica y debido a su primera exposición del sistema responsable de su biotransformación (metabolismo presistémico)

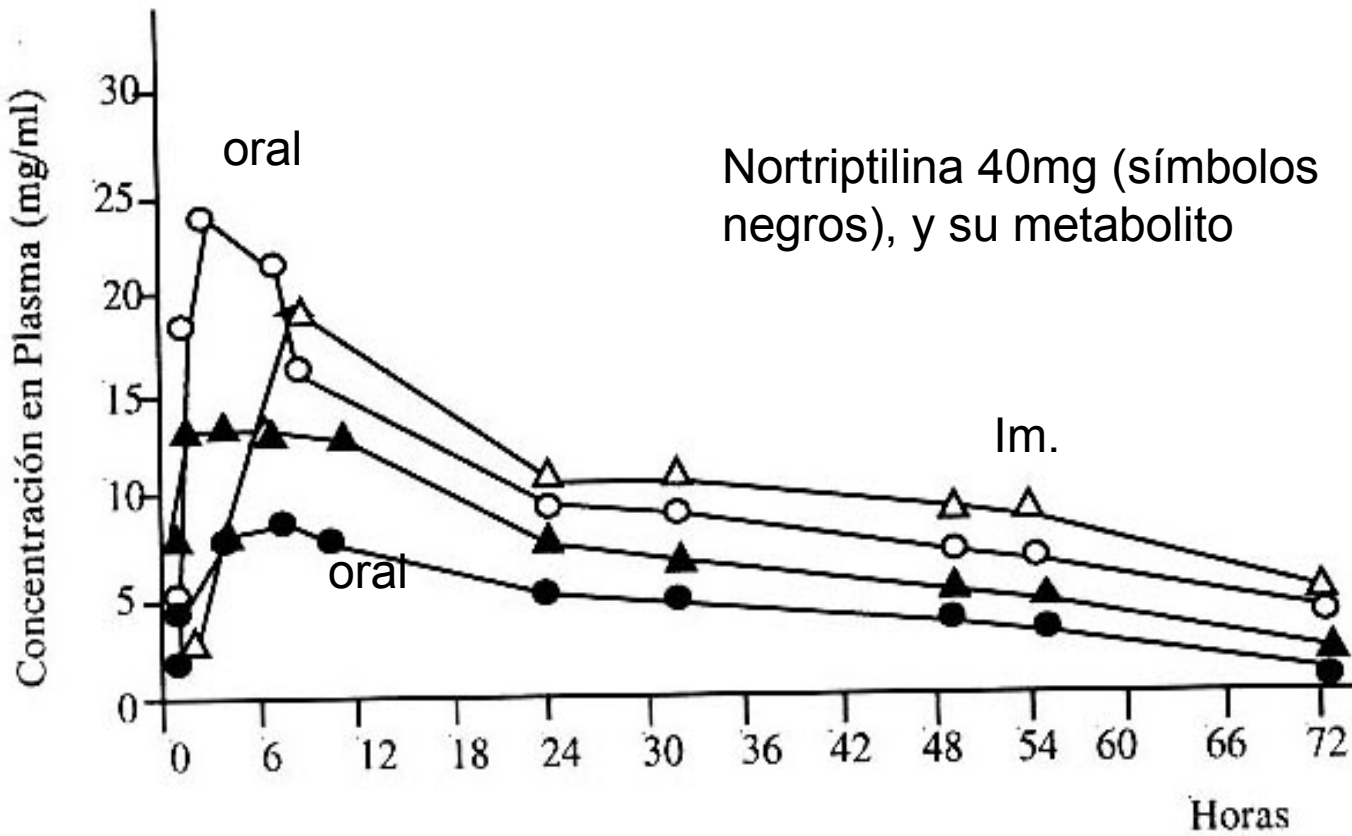
Efecto del primer paso

- Significación clínica

- Cuando es superior al 50% es necesario administrar dosis mucho mas altas por vía oral.

- Ejemplo, Pentazocina, por via iv 30 mg. Por vía oral 100mg







Metabolitos (Importancia)

Metabolismo

- Pueden ser inactivos o tener una actividad farmacológica
- Pueden presentar acciones tóxicas
- Ejemplo de metabolitos activos: Nortriptilina, morfina, oxifenilbutazona, mesoridazina
- Profármaco: fármacos cuya actividad terapéutica se debe a un proceso de biotransformación. Ej, levodopa, prednisona

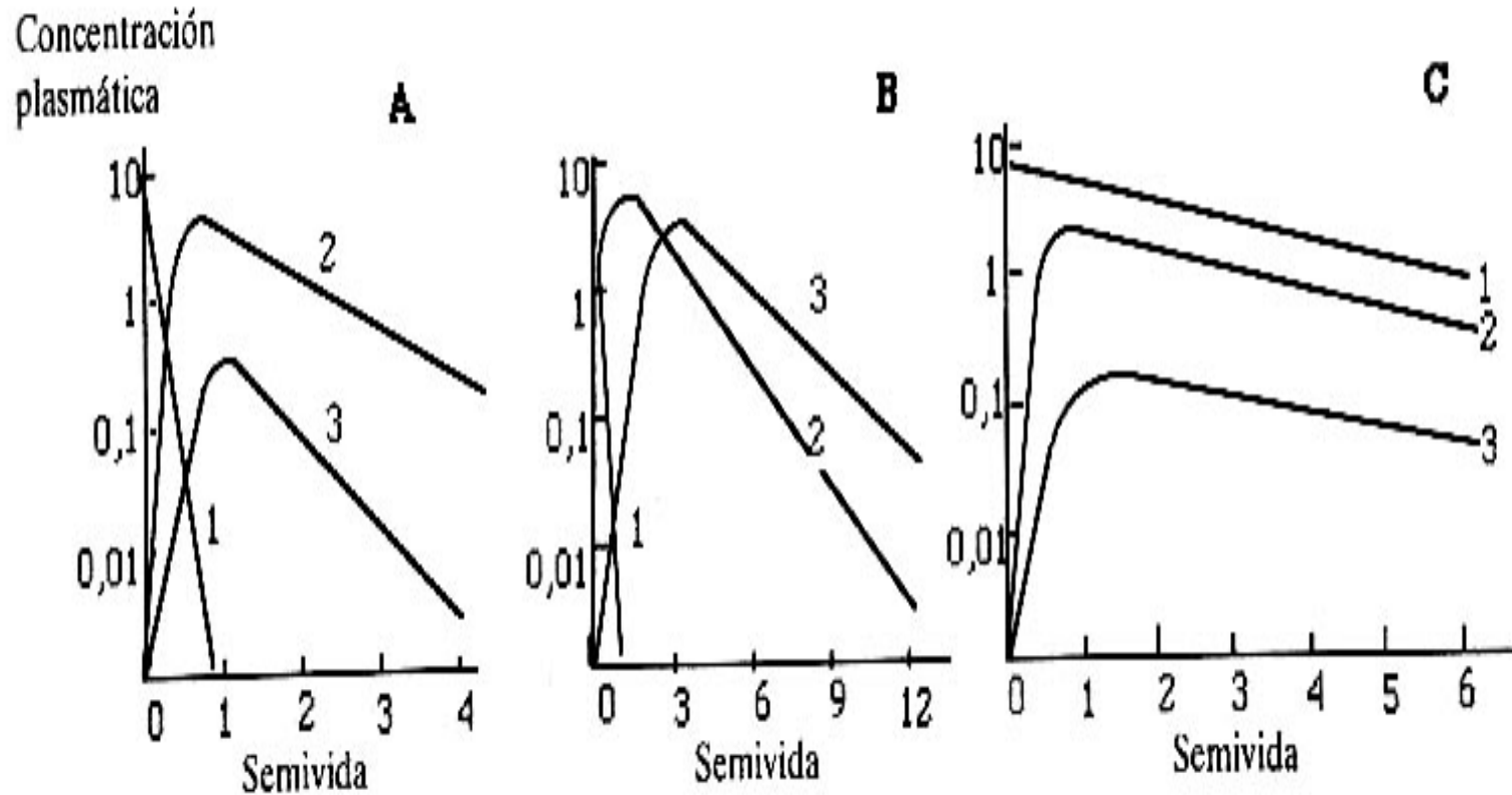


Cinética de metabolitos

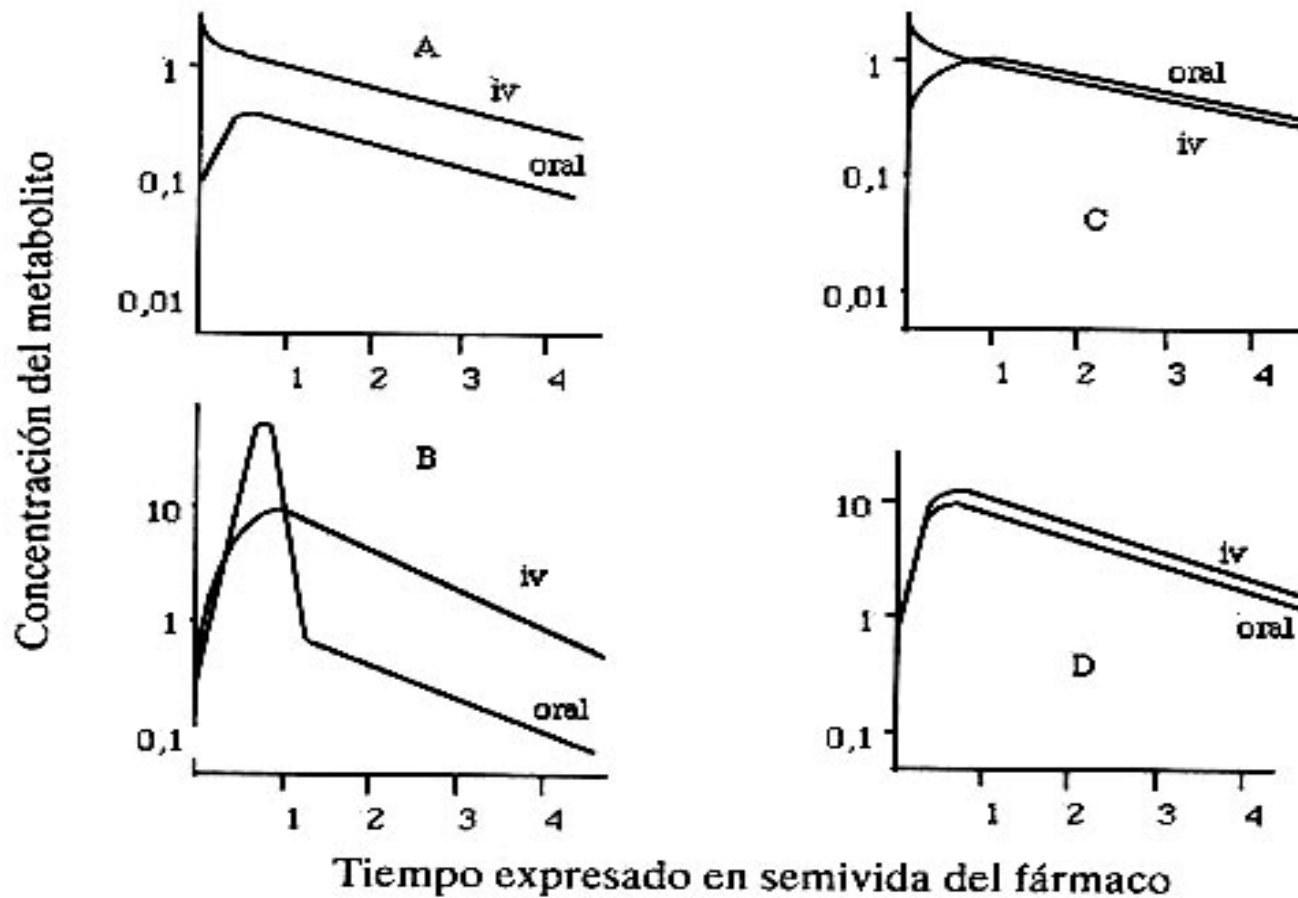
- Por su formación
- Por su eliminación
- Por su absorción

Factor limitante: A, formación del metabolito; B, eliminación del metabolito; C, absorción del fármaco

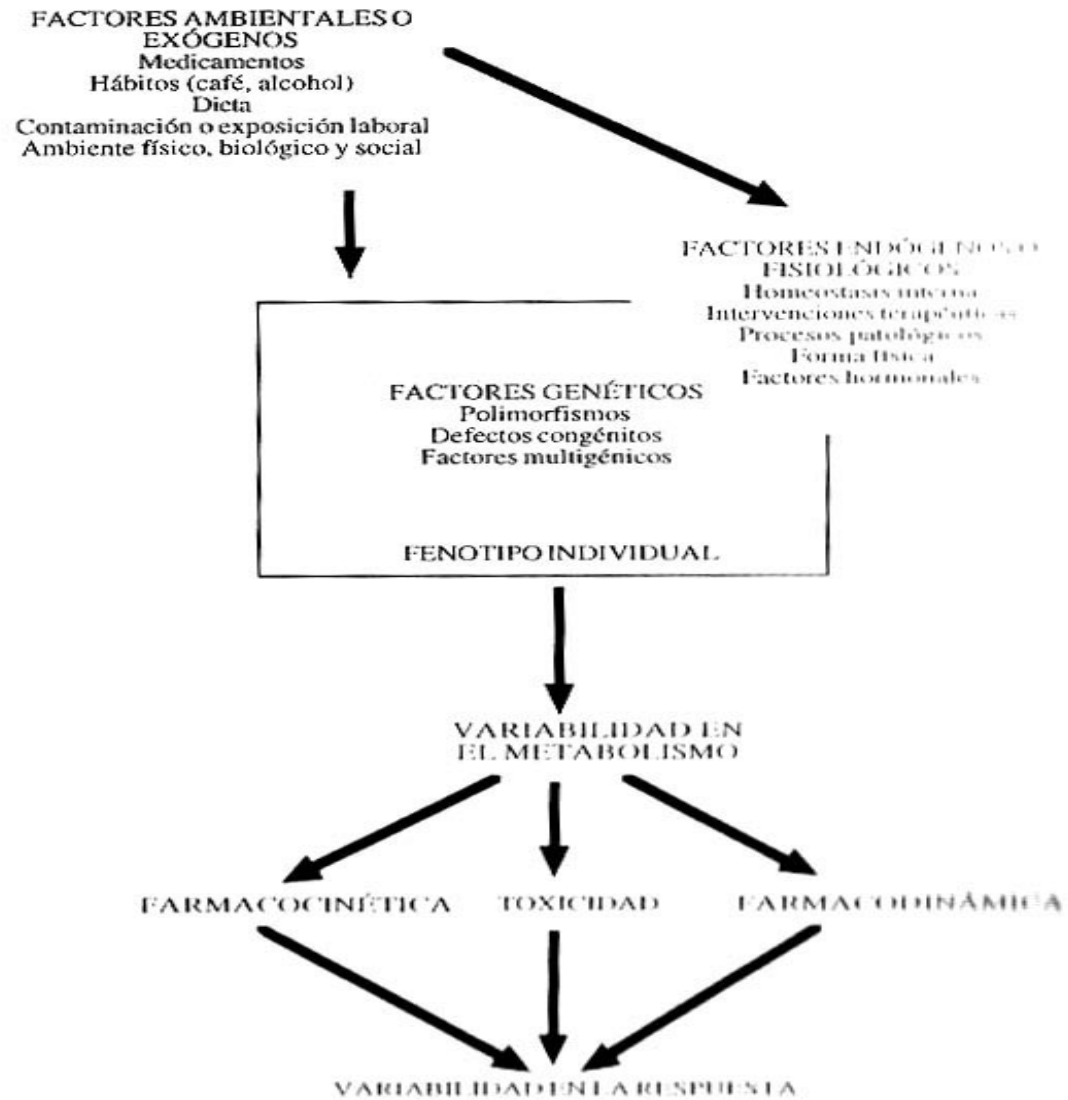
1, desaparición del fármaco del lugar de absorción. 2, concs plasmáticas de fármaco. 3, concs plasmáticas de metabolito




Concs de fármaco y metabolito en admon iv y oral, A y B, elevado aclaramiento. C,D, bajo aclaramiento



Factores que modifican el metabolismo





Factores que afectan la biotransformación

- Edad (reducida en pacientes ancianos y niños)
- Sexo (las mujeres son más sensibles al etanol)
- Especie (fenilbutazona 3h, conejo 6h, caballo 8h, mono 18h, ratón 36h), la ruta de biotransformación también puede cambiar)
- Raza (acetiladores rápidos y lentos de la isoniazida, rápido =95%, esquimal 50%, británicos 13%, finlandeses 13%)
- Condición clínica o fisiológica
- Metabolismo de primer paso (presistémico)



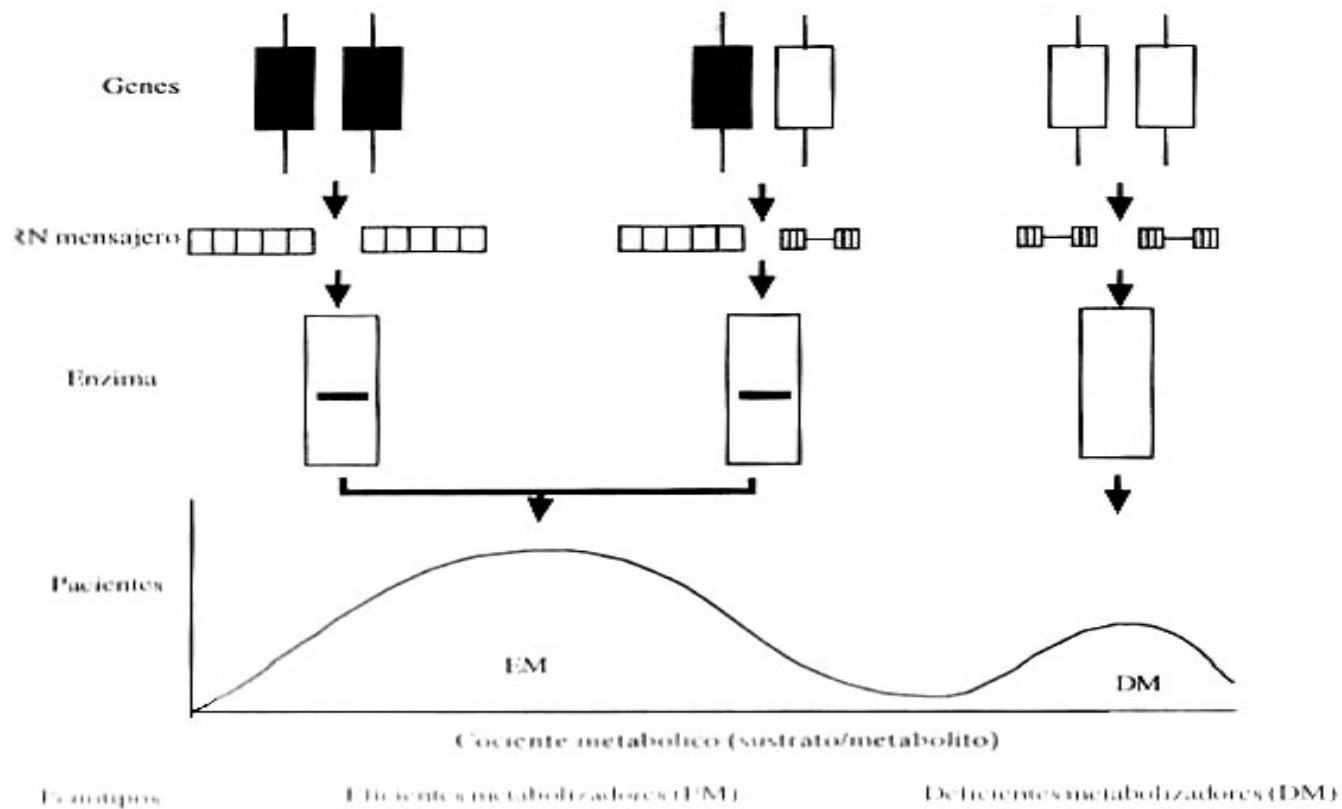
Polimorfismo genético

- El metabolismo del fármaco se manifiesta en diferentes formas como resultado de mutación genética.
 - Homocigotos con dos alelos correctos (1)
 - Heterocigotos con un alelo correcto (2)
 - Homocigotos con alelos aberrantes (3)

Característica monogénica que ocurre en una población por lo menos en dos genotipos y fenotipos, ninguno de los cuales presenta una frecuencia inferior menor a 1%.

Los fármacos pueden estar condicionados por polimorfismo

Base molecular del polimorfismo genético





Otras reacciones no microsomales

- Hidrólisis en el plasma por las esterasas (suxametonio por las colinesterasas)
- Alcohol y aldehído deshidrogenasa en la fracción citosólica del hígado (etanol)
- Monoamino oxidasa en las mitocondrias (tiramina, noradrenalina, dopamina, aminas)
- Xantina oxidasa (6-mercaptopurina, producción de ácido úrico)
- Enzimas para fármacos particulares (tirosina hidroxilasa, dopa-descarboxilasa, etc)