

# BIOTRANSFORMACIÓN DE FÁRMACOS

# Índice de contenidos

2

1. Concepto y consecuencias
2. Metabolismo hepático
3. Metabolismo extrahepático
4. Cinética de metabolismo
5. Factores que afectan al metabolismo
6. Inducción enzimática
7. Inhibición enzimática
8. Metabolitos activos
9. Metabolismo enantioselectivo
10. Métodos de estudio del metabolismo de fármacos

# Concepto y consecuencias

3

## CONCEPTO

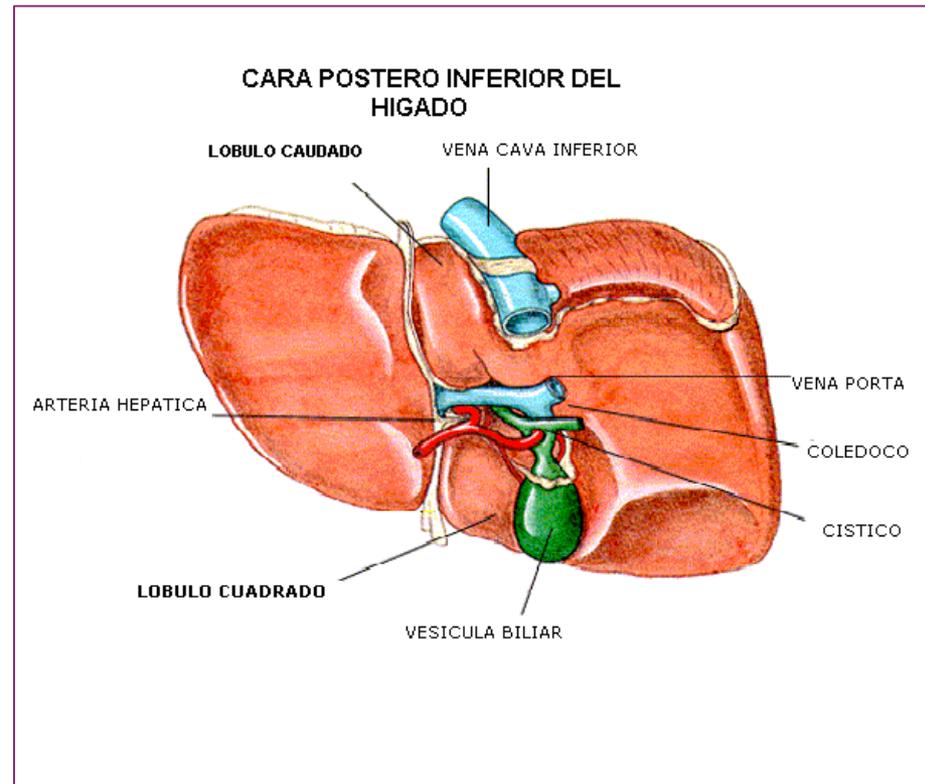
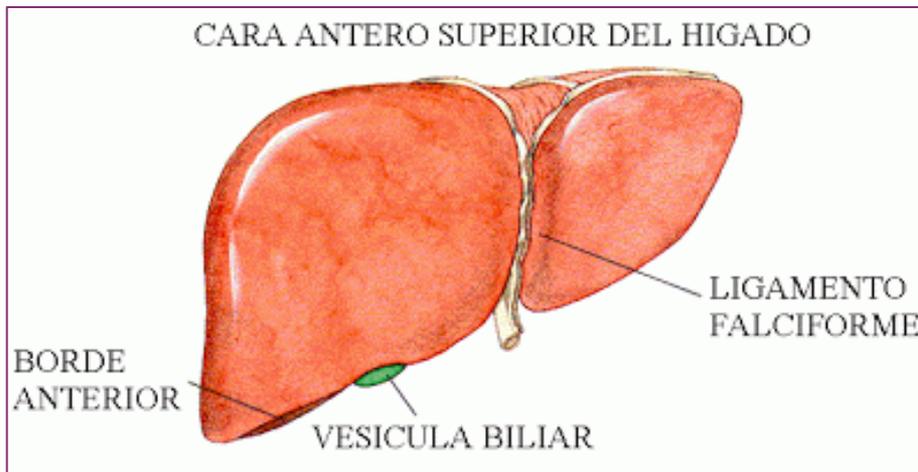
Transformación del fármaco en otra forma química, que recibe el nombre de metabolito, debido a la acción de enzimas presentes en el organismo

## CONSECUENCIAS

- ✓ Inactivación
- ✓ Activación (profármacos)
- ✓ Potenciación
- ✓ Toxicidad

# Metabolismo hepático

4

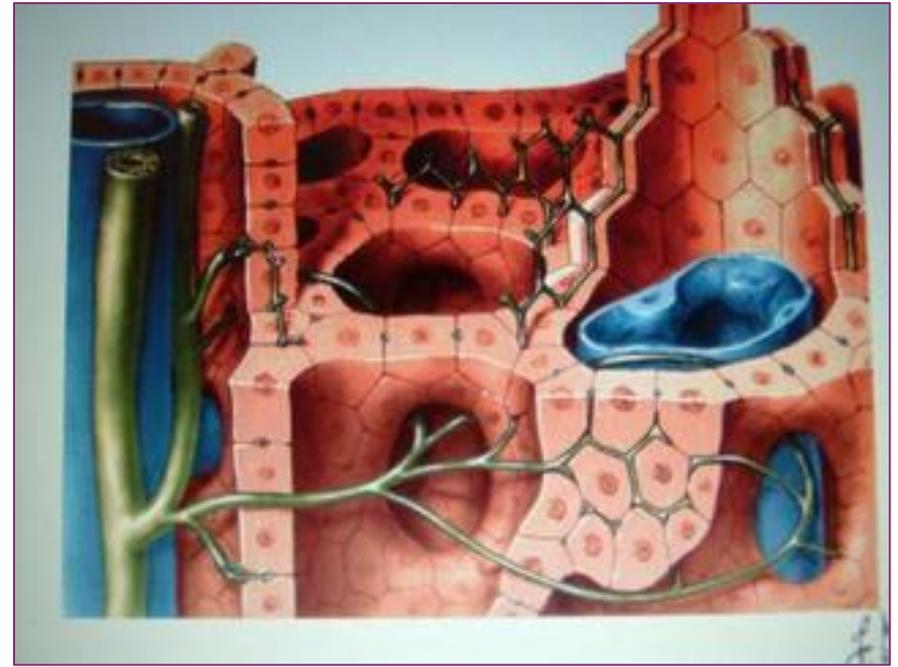


Publicadas en La caja de pensamientos con licencia Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

<http://lacaja-depensamientos.blogspot.com.es/2010/11/el-higado-funciones-histologia-y.html>

# Metabolismo hepático

5



Publicadas en Wikispaces con licencia Creative Commons Attribution Share-Alike Non-Commercial 3.0 License.

<http://pgax.wikispaces.com/Tema+32.-+Patolog%C3%ADa+hepato-biliar.+Hipertensi%C3%B3n+portal>

# Metabolismo hepático

6

## Reacciones en fase I

### □ Oxidación microsomial:

- Oxidación alifática
- Hidroxilación aromática
- N-, S-, O-desalquilación
- Desaminación oxidativa
- N-oxidación y N-hidroxilación
- Formación de sulfóxidos
- Epoxidación
- Desulfuración

### □ Oxidación no microsomial:

- Desaminación oxidativa
- Oxidación de alcoholes y aldehídos
- Oxidación de purinas

### □ Reducción:

- Azorreducción
- Nitrorreducción
- Alcohol deshidrogenasa

### □ Hidrólisis:

- Hidrólisis de ésteres y amidas
- Hidrólisis de enlaces peptídicos
- Hidratación de epóxidos

# Metabolismo hepático

7

## Reacciones en Fase II

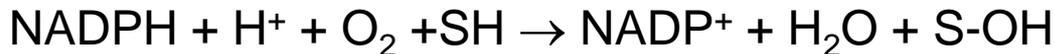
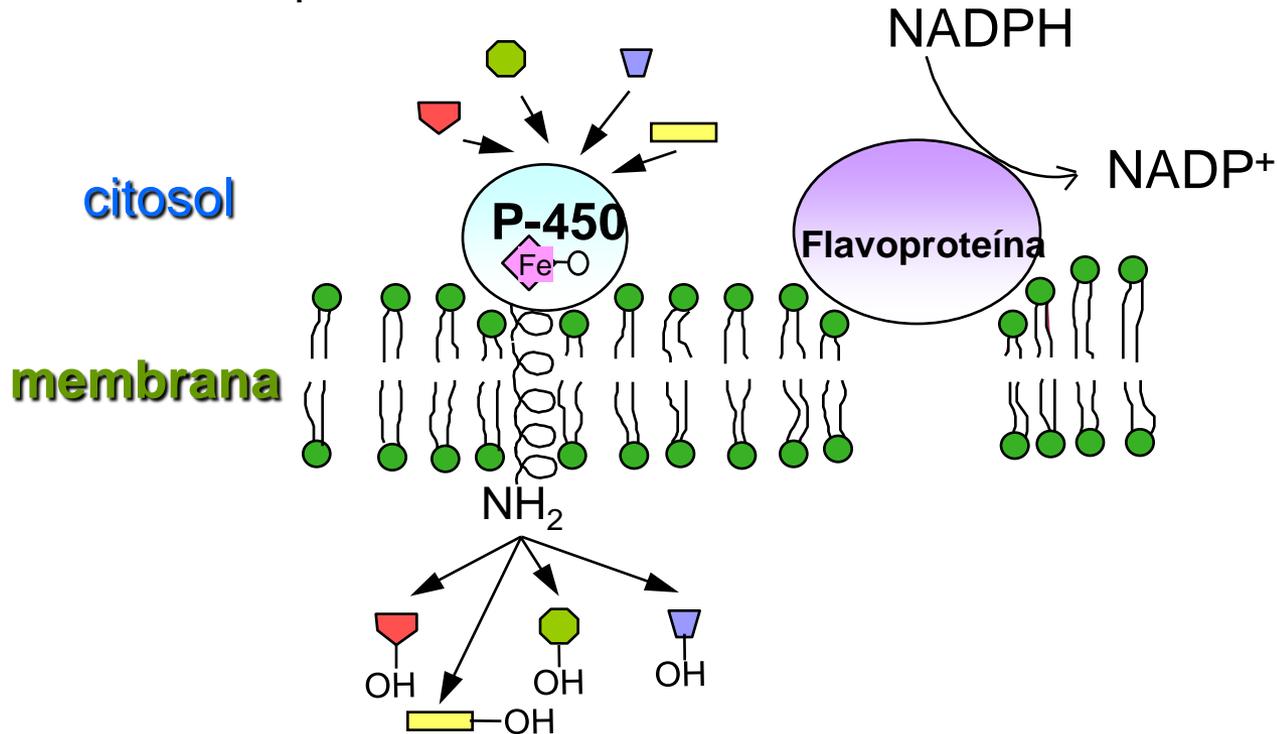
- Glucuroconjugación
- Metilación
- Acetilación
- Conjugación con sulfato
- Conjugación con péptidos
- Conjugación con glicina (hipuratos)
- Conjugación con glutatión

# Metabolismo hepático

8

## Sistema de monooxigenasa P-450

Varios sustratos que compiten por los mismos puntos de unión

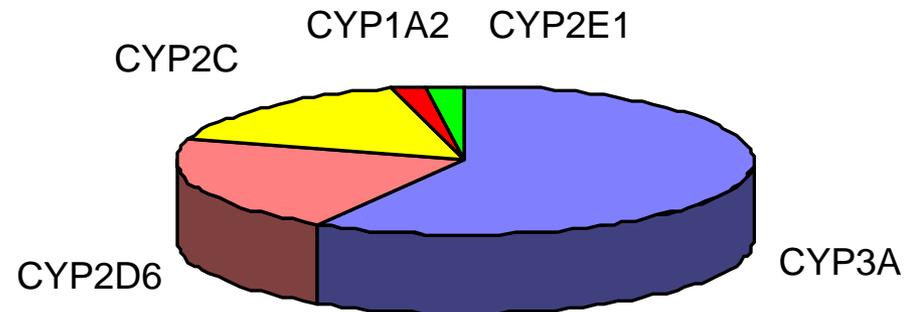


# Metabolismo hepático

9

## Sistema de monooxigenasa P-450

Proporción de fármacos metabolizados por las principales enzimas del citocromo P-450



# Metabolismo hepático

10

Isoenzima	Sustrato tipo	Inhibidores	Regulación "in vivo"
<b>CYP1A2</b>	cafeína (N-demetilación) teofilina, estradiol, lidocaína, paracetamol	Quinolonas Furafilina	Inducida por: tabaco omeprazol
<b>CYP2C9</b>	tolbutamida fenitoína, diacepam warfarina, fenobarbital	Sulfafenazol	Inducida por: rifampicina anticonvulsivantes defectos genéticos raros
<b>CYP2C19</b>	S-Mefenitoína Omeprazol Diazepan	Tranilcipromina	Polimorfismo genético
<b>CYP2D6</b>	propranolol, flecainida dextrometorfano, fluoxetina, metropolol	Quinidina	Polimorfismo genético
<b>CYP2E1</b>	clorzoxazona etanol 4-nitrofenol	Dietilditiocarbamato	Inducida por etanol
<b>CYP3A4</b>	cafeína (8-hidroxilación) ciclosporina, quinidina lidocaína, nifedipina	Troleandomicina (y otros macrólidos)	Inducida por: dexametasona rifampicina fenobarbital

# Metabolismo hepático

11

## Reacciones en fase II

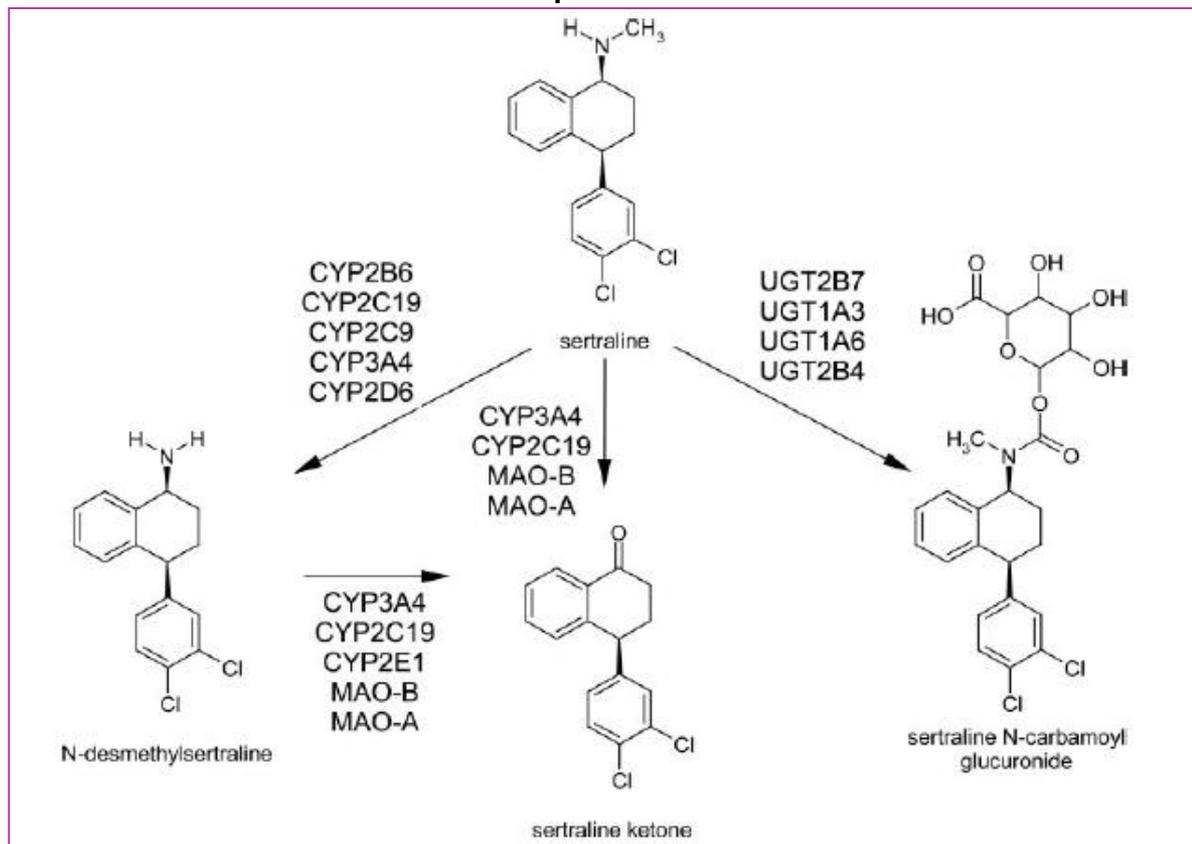
Reacción	Enzima	Grupos funcionales
Glucuronidación	UDP-glucuroniltransferasa	-OH -COOH -NH <sub>2</sub> -SH
Glucosidación	glucosiltransferasa	-OH -COOH -SH
Sulfatación	Sulfotransferasa	-NH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -OH
Metilación	Metiltransferasa	-OH -NH <sub>2</sub>
Acetilación	Acetiltransferasa	-NH <sub>2</sub> -OH -SH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
Conjugación con aminoácidos		-COOH
Conjugación con glutatión	Glutation-S-transferasa	Epóxido
Conjugación con ác. grasos		-OH
Condensación		Varios

# Metabolismo hepático

12

Ejemplo metabolismo de un fármaco: sertralina

- ✓ Reacciones consecutivas
- ✓ Reacciones paralelas



*Obach RS et al. Drug Metabolism and Disposition 2005;33:262-270*

# Metabolismo extrahepático

13

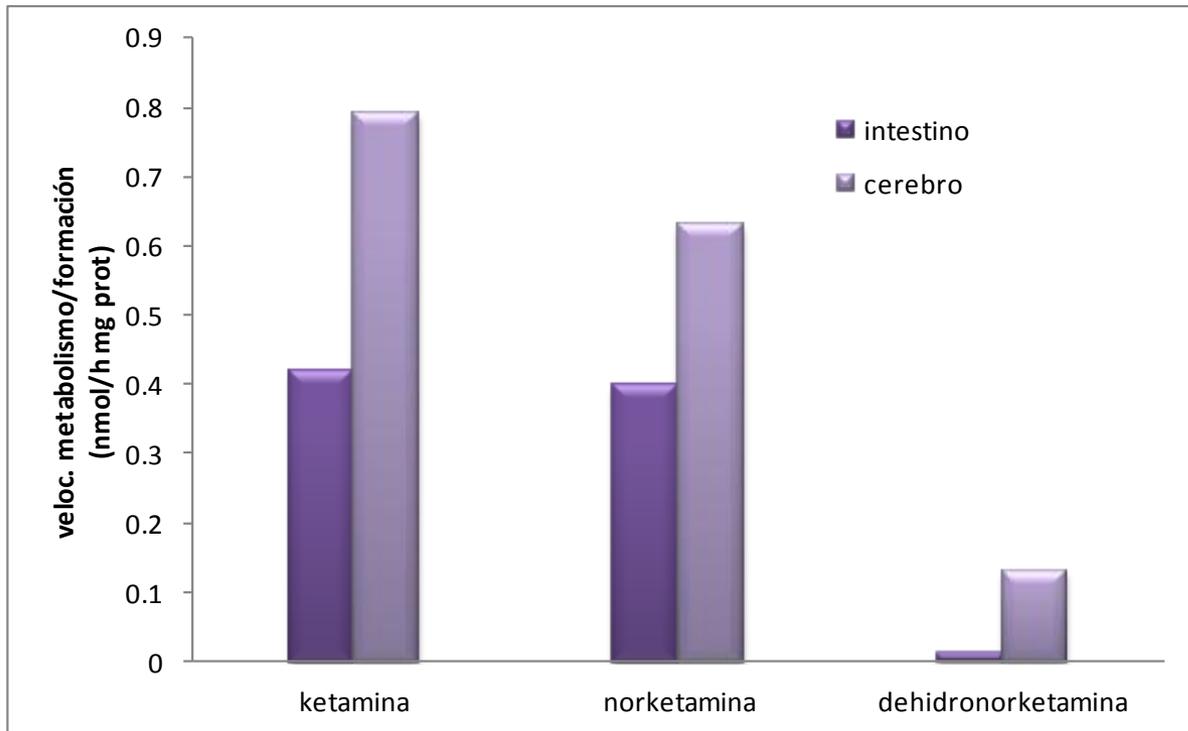
Tejido	citocromo P-450 <sup>a</sup>	glutation-S-transferasa <sup>b</sup>
hígado	0,73	599
pulmón	0,0046	61
riñón	0,135	88
intestino delgado	0,042	103
colon	0,016	-
piel	0,12	-
glándulas adrenales	0,5	308

a: nmol/mg proteína microsomial

b: nmol conjugado formado/mg proteína citosólica

# Metabolismo extrahepático

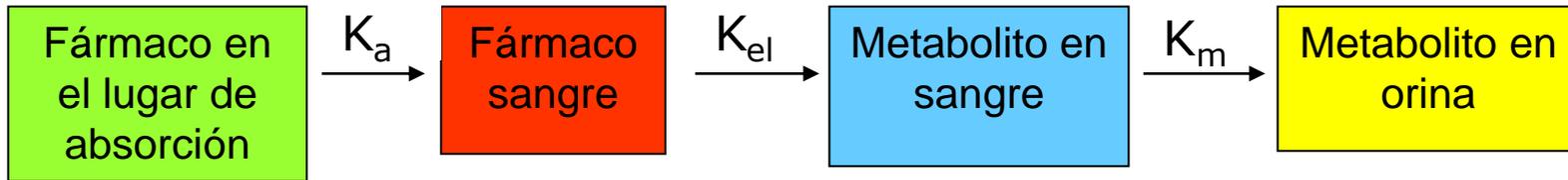
14



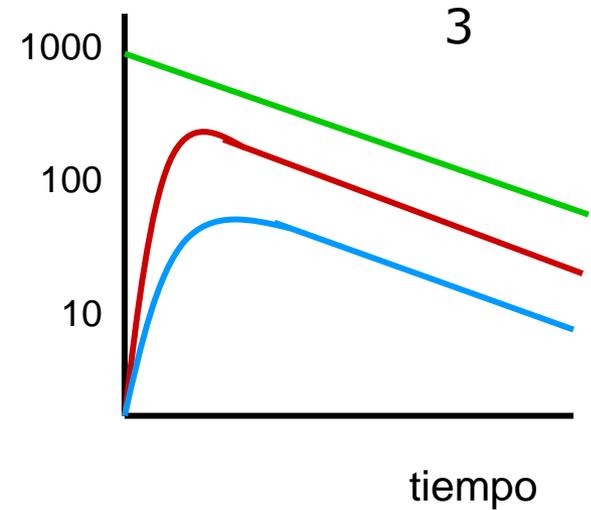
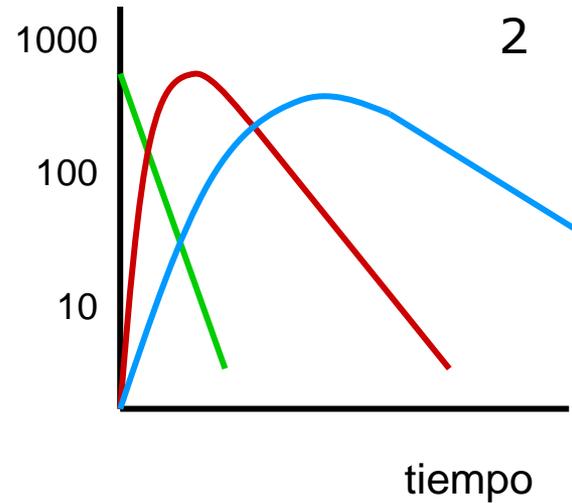
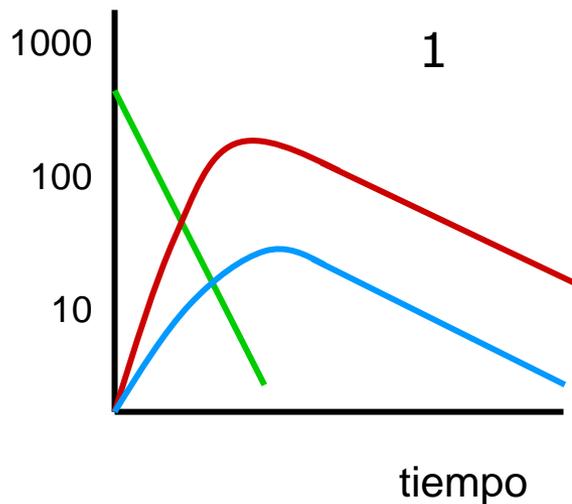
Velocidad de biotransformación de ketamina y velocidad de formación de norketamina y dehidronorketamina en la fracción citosólica de cerebro e intestino de rata

# Cinética de metabolismo

15



1. Cinética limitada por la formación del metabolito:  $K_a > K_m > K_{el}$
2. Cinética limitada por la eliminación del metabolito:  $K_a > K_{el} > K_m$
3. Cinética limitada por la absorción del fármaco:  $K_{el} > K_a$  y  $K_m > K_a$

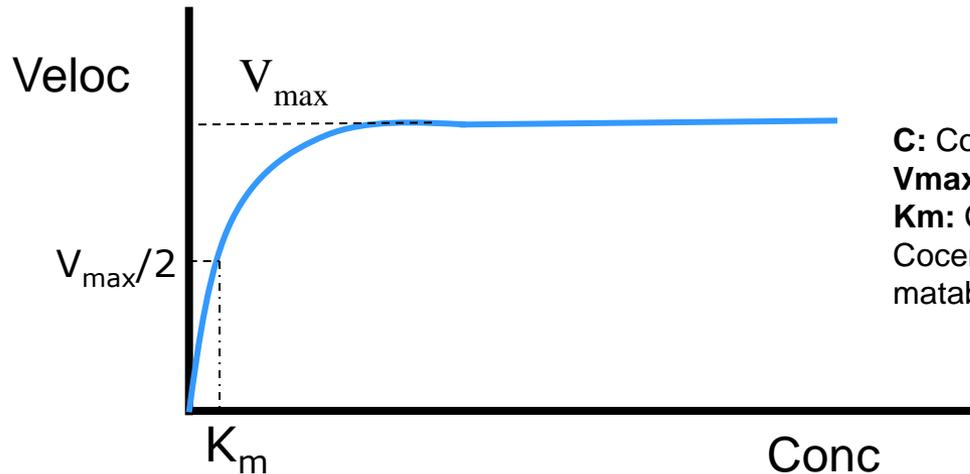


Desaparición del fármaco del lugar de absorción  
Concentraciones plasmáticas de fármaco  
Concentraciones plasmáticas de metabolito

# Cinética de metabolismo

16

Metabolismo  $\Rightarrow$  capacidad limitada



$$Veloc. = \frac{V_{max} C}{K_m + C}$$

**C:** Concentración plasmática de fármaco  
**V<sub>max</sub>:** Velocidad máxima de metabolismo  
**K<sub>m</sub>:** Constante de Michaelis-Menten: Concentración a la cual la velocidad de metabolismo es la mitad de V<sub>max</sub>

Normalmente  $C \ll K_m$

$$Veloc. = \frac{V_{max}}{K_m} C = K'_m C$$

Excepciones:

- fenitoína
- propranolol

# Factores que afectan al metabolismo

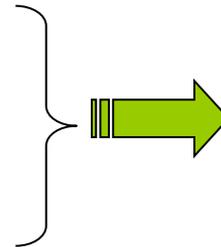
17

## 1. Factores endógenos:

- ❑ Fisiológicos:
  - Especie
  - Edad
  - Sexo
  - Factores genéticos
- ❑ Patológicos

## 2. Factores exógenos:

- ❑ Dieta
- ❑ Factores ambientales
- ❑ Otros fármacos



- Inducción enzimática
- Inhibición enzimática

# Factores que afectan al metabolismo: influencia de la especie

18

	Tiempo de sueño (min)	Semivida plasmática (min)	Metabolismo (unidades)
ratón	12±8	19±7	16,6
rata	90±15	140±54	3,7
perro	315±105	260±20	1
hombre		≈360	

Variación en el metabolismo de hexobarbital, semivida y duración del efecto farmacológico

# Factores que afectan al metabolismo: influencia de la especie

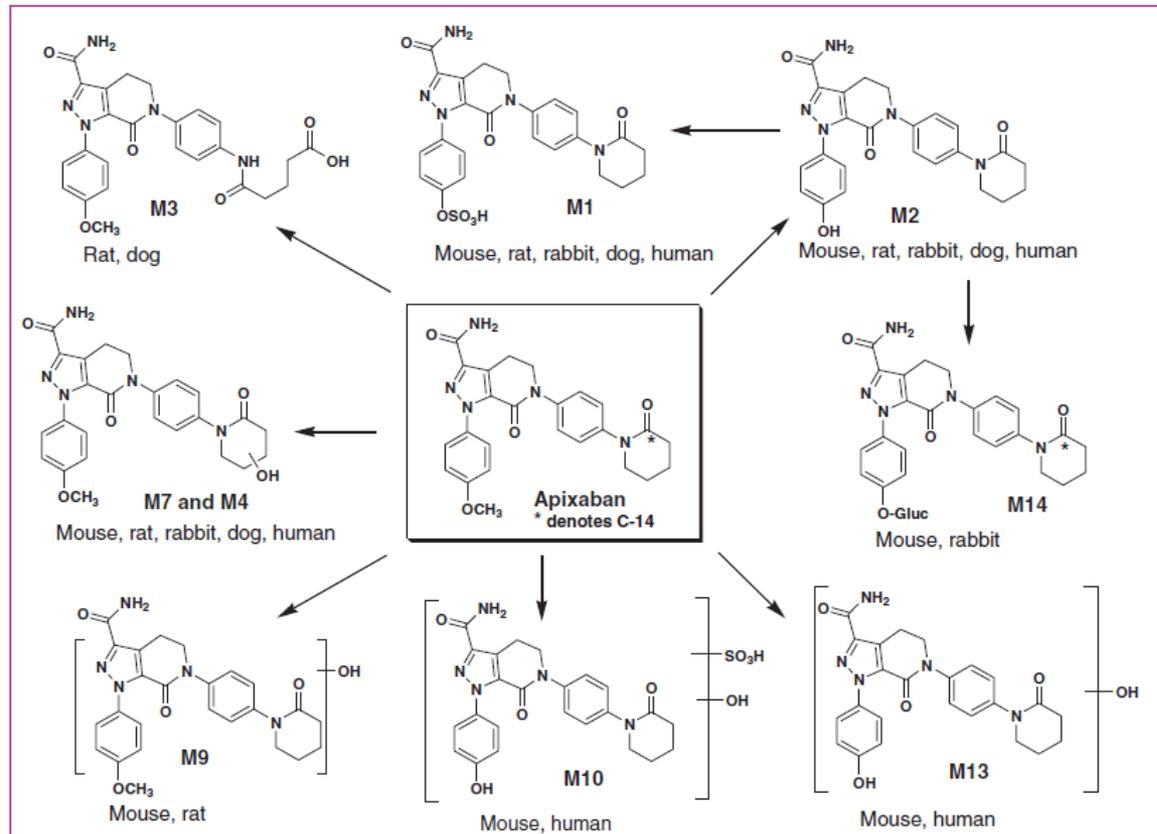
**Table 1.** Dose, Oral BAs, and Substrate Profiles of Tested Drugs in Cynomolgus Monkeys and Humans

Drugs	Dose		Oral Bioavailability (%)		Substrate		References
	Humans <sup>a</sup>	Monkeys	Humans <sup>a</sup>	Monkeys	Enzymes	Transporters	
Acetaminophen	20 mg/kg	7.7 mg/kg	88 ± 15 <sup>19</sup>	16 (10–20) <sup>b</sup>	UGT, CYP2E1		26,27
Diclofenac	50 mg	0.5 mg/kg	54 ± 2 <sup>19</sup>	29 (26–36)	CYP2C9, UGT		28,29
Imipramine	200 mg	0.5 mg/kg	42 ± 3 <sup>19</sup>	<1	CYP2D6, 2C19, 1A2, UGT		30
Propranolol	80 mg	1 mg/kg	26 ± 10 <sup>20</sup>	<1 <sup>b</sup>	CYP2D6, 1A2, UGT		31,32
Propafenone	300 mg	0.5 mg/kg	19 ± 9 <sup>21</sup>	<1	CYP2D6, 3A4, UGT		33
Midazolam	10 mg	0.5 mg/kg	44 ± 17 <sup>20</sup>	<1	CYP3A4		34
Alprazolam	1000 mg	0.5 mg/kg	88 ± 16 <sup>19</sup>	60 (54–66)	CYP3A4		35
Verapamil	80 mg	0.5 mg/kg	22 ± 8 <sup>22</sup>	<1	CYP3A4	MDR1	36,37
Nifedipine	10 mg	0.5 mg/kg	50 ± 13 <sup>19</sup>	<1	CYP3A4		38
Methotrexate	80 mg/m <sup>2</sup>	0.5 mg/kg	70 ± 27 <sup>19</sup>	8 (5–9)	CYP3A4	MRP2, BCRP	39
Probenecid	500 mg	0.5 mg/kg	100 <sup>19</sup>	66 (54–78)		MRP2	39
Furosemide	40 mg	1 mg/kg	71 ± 35 <sup>23</sup>	32 (25–46) <sup>b</sup>		Unknown	40
Antipyrine	10 mg/kg	0.5 mg/kg	97 ± 8 <sup>24</sup>	86 (74–97)			
Piroxicam	20 mg	1 mg/kg	100 <sup>19</sup>	95 (81–100)			
Naproxen	250 mg	1 mg/kg	99 <sup>19</sup>	100 (95–100) <sup>b</sup>			
Atenolol	100 mg	1 mg/kg	58 ± 16 <sup>25</sup>	57 (56–59) <sup>b</sup>			

Values of oral bioavailability in cynomolgus monkeys were expressed as the mean with the range of each data in parenthesis. Values of oral bioavailability in humans were expressed as the mean with standard deviations.

# Factores que afectan al metabolismo: influencia de la especie

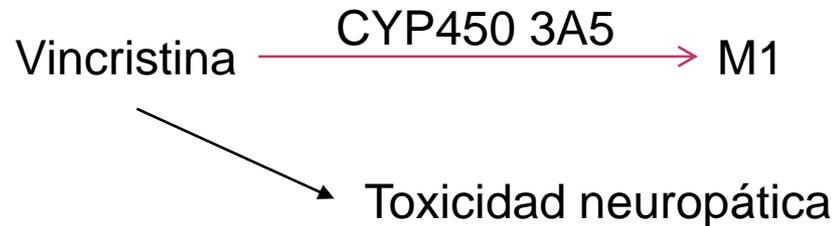
20



Diferencias en el metabolismo de apixaban, un nuevo anticoagulante oral, en diferentes especies

# Factores que afectan al metabolismo: factores genéticos (grupo étnico)

21



CYP4503A5  
Afroamericanos > Caucásicos

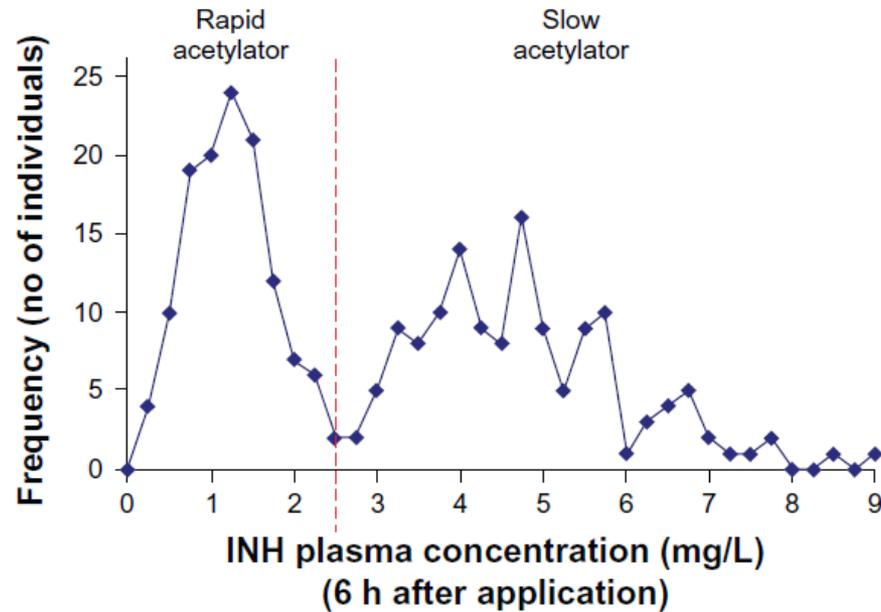
Menor toxicidad

TABLE I. Caucasians Have Significantly Greater Vincristine-Related Toxicity Than do African Americans

	Caucasians (n = 92)	African Americans (n = 21)	P-value
Male/female	46:46	11:10	1
Average age of diagnosis	4.95 ± 3.08	8.20 ± 4.80	0.0002
Average neurotoxicity grade	2.72 ± .54	1	<0.0001
Mean cumulative vincristine dose administered (mg/m <sup>2</sup> ± standard deviation)	48.52 ± 14.25	42.44 ± 11.62	0.07
Experienced vincristine-related neurotoxicity	32/92 (34.8%)	1/21 (4.8%)	0.007
Total doses reduced due to vincristine-related neurotoxicity	127/3,189 (4.0%)	1/688 (0.1%)	<0.0001
Total doses omitted due to vincristine-related neurotoxicity (% of doses)	38/3,189 (1.2%)	1/688 (0.1%)	0.01

# Factores que afectan al metabolismo: polimorfismo genético

22



**Table 2** Peak, coverage, and exposure following a dose of isoniazid 15 mg/kg body weight among patients with pulmonary tuberculosis<sup>18</sup>

Isoniazid inactivation rate	Peak concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )	Coverage (h)	Exposure ( $\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$ )
Slow	13.8	30	85
Rapid	10.8	14	36

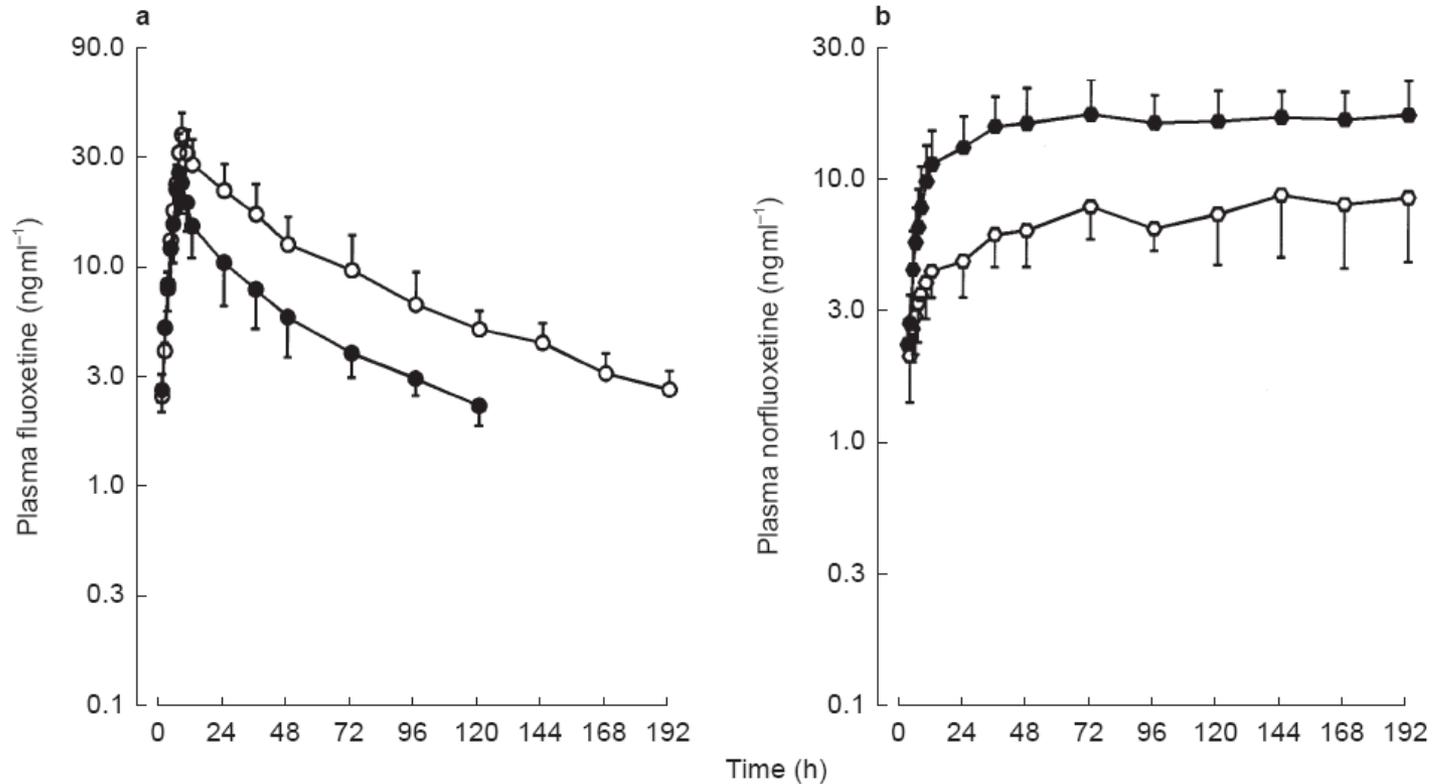
**Figure 2** Bimodal variation in isoniazid exposure.<sup>23</sup>

**Note:** Plasma isoniazid concentrations were determined in subjects at six hours after isoniazid administration.

**Abbreviation:** INH, isoniazid.

# Factores que afectan al metabolismo: polimorfismo genético

23



**Figure 1** Mean plasma concentration of fluoxetine (a) and norfluoxetine (b) after a single oral 40 mg dose of fluoxetine in eight extensive metabolizers (●) and six poor metabolizers (○) with respect to CYP2C19. The error bars indicate s.d.

# Factores que afectan al metabolismo: polimorfismo genético

24

## Consecuencias graves del polimorfismo genético:

- Muerte de una niña con trastorno psiquiátrico de 9 años debido a intoxicación por fluoxetina. Test genético confirmó que era metabolizadora lenta de fluoxetina. (Sallee y cols, *Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 27-34)
- Una mujer con tratamiento antidepresivo que sufrió durante 10 años efectos secundarios graves hasta que se cambió la medicación; se administró un fármaco sin polimorfismo genético. (Lerner B y cols, *J Genet Couns* 2004; 13: 259-266)

# Factores que afectan al metabolismo: polimorfismo genético

25

## GeneChip



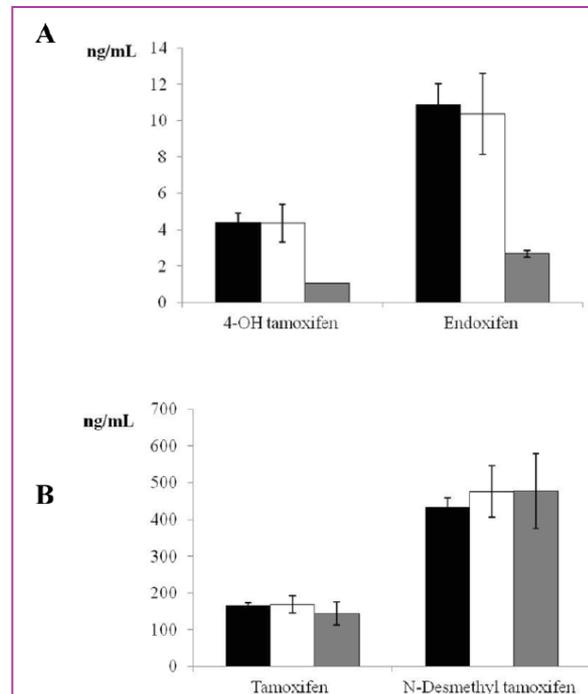
# Factores que afectan al metabolismo: polimorfismo genético

26

**Table I** CYP2D6 phenotype and genotype frequencies in 90 women with estrogen receptor positive breast cancer

CYP2D6 phenotype	CYP2D6 genotype	Frequency (%)
Extensive metabolizers	*1/*1	15.6
	*1/*2	14.5
	*1/*4	7.8
	*1/*35	6.7
	*2/*2	6.7
	*2/*4	6.7
	*4/*35	4.5
	*1/*9	3.3
	*1/*41	3.3
	*2/*10	2.2
	*1/*10	2.2
	*2/*5	1.1
	*2/*41	1.1
	*2XN/*4	1.1
	*2/*9	1.1
	*2/*35	1.1
	*10/*35	1.1
Intermediate metabolizers	*9/*41	2.2
	*4/*10	2.2
	*9/*9	1.1
	*4/*17	1.1
	*4/*41	2.2
	*4/*9	1.1
	*17/*41	1.1
	*41/*41	1.1
	Ultra-rapid metabolizers	*1/*1XN
*1XN/*2		1.1
Poor metabolizers	*4/*4	5.6

Caracterización del polimorfismo de CYP2D6 con AmpliChip CYP450 en mujeres con cáncer de mama y su influencia sobre los niveles de tamoxifeno



**Figure 1.** Plasma tamoxifen, endoxifen, 4-hydroxy (4-OH) tamoxifen, and N-desmethyl tamoxifen levels in women with estrogen receptor-positive breast cancer receiving adjuvant tamoxifen (20 mg/day) for 4 months. Data are expressed as means  $\pm$  standard error of the mean. Panel A shows the significant difference ( $P < 0.001$ ) in 4-OH tamoxifen and endoxifen between extensive and poor CYP2D6 metabolizers (black bars = extensive metabolizers, white bars = intermediate metabolizers, grey bars = poor metabolizers). Panel B depicts tamoxifen and N-desmethyl tamoxifen levels in extensive, intermediate, and poor CYP2D6 metabolizers (non-significant difference) (black bars = extensive metabolizers, white bars = intermediate metabolizers, grey bars = poor metabolizers).

# Factores que afectan al metabolismo: edad

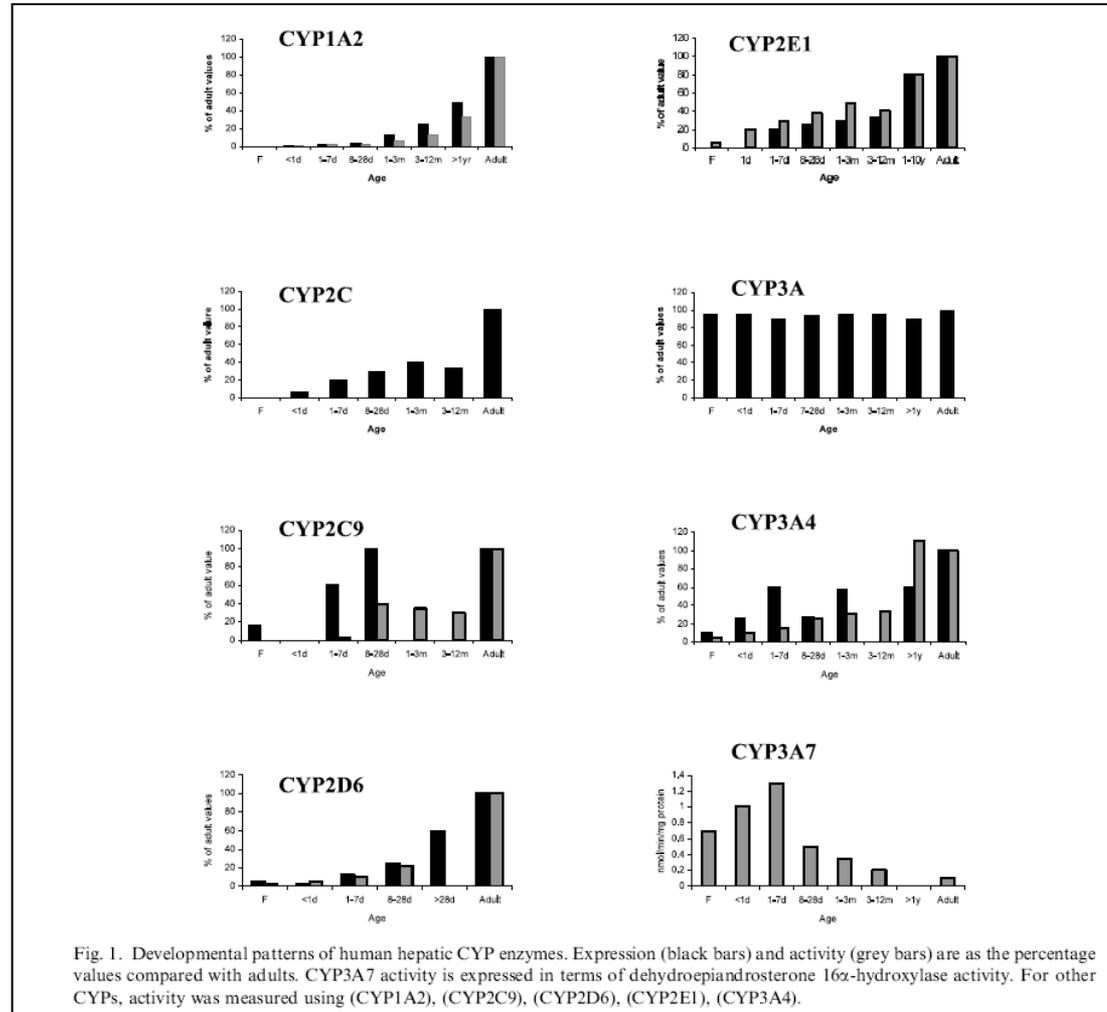
27

Edad	Duración del sueño	Observaciones
Menos de 5 días	-	todos los animales mueren
7-10 días	60-90 min	aproximadamente DL50
12-16 días	30-45 min	algunos no mueren
21-28 días	10-20 min	ninguno muere

Duración del efecto del hexobarbital (175 mg/Kg, ip) en el conejo según la edad

# Factores que afectan al metabolismo: edad

28



# Factores que afectan al metabolismo: edad

29

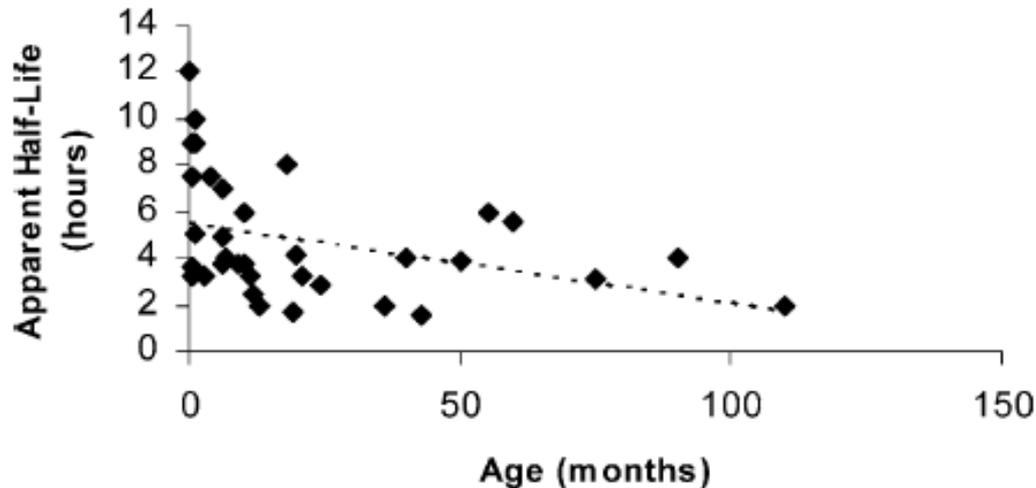
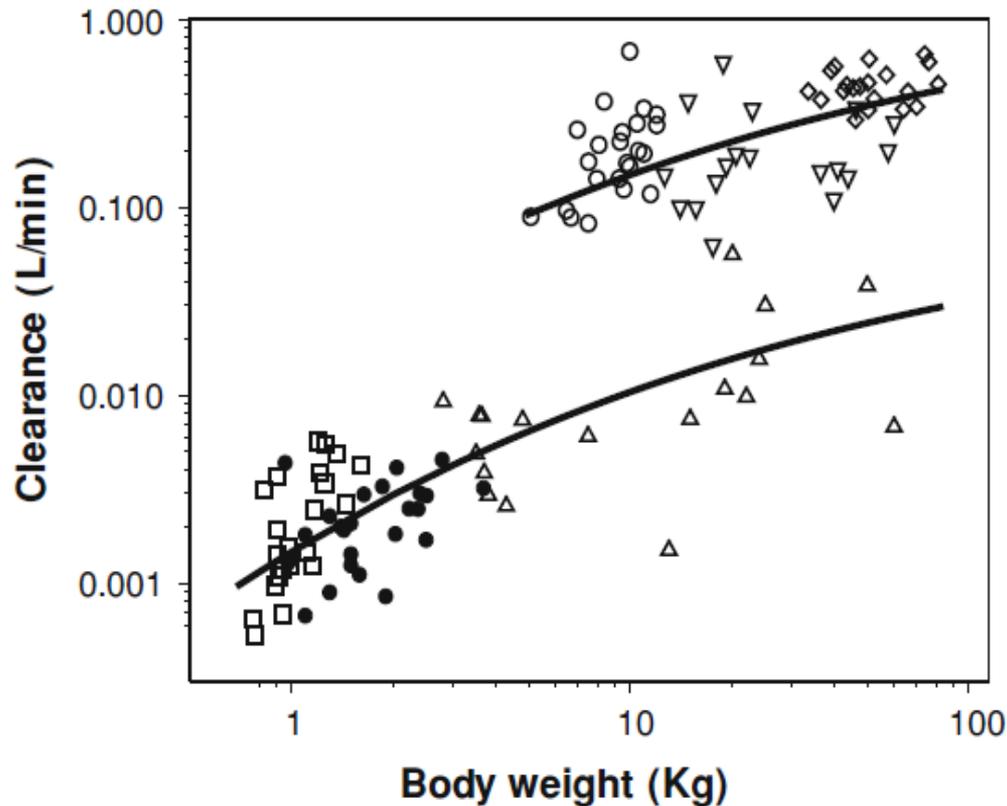


Fig. 3. Age related changes in the apparent half-life of chloramphenicol. (age range 3 days to 9 years). The dotted line is the linear regression ( $r^2 = 0.11$ ;  $P = 0.05$ ).

Disminución en la semivida de cloranfenicol debidos a cambios en la actividad del enzima glucuronil transferasa en función de la edad en niños

# Factores que afectan al metabolismo: edad

30



*Open squares* preterm neonates, *filled circles* preterm neonates with RDS syndrome, *open circles* children after elective major craniofacial surgery, *open triangles* pediatric intensive care patients, *open inverted triangles* pediatric oncology patients, and *open diamonds* male adults, with a *black line* as their post-hoc population predicted values. *CYP* cytochrome P450, *RDS* respiratory distress syndrome

Aclaramiento de midazolam debido al CYP450 en función de la edad

# Factores que afectan al metabolismo: edad

31

Summary of *in vivo* studies reporting age/bodyweight related changes in drug clearance

Drug (route)	n	Age (y) <sup>a</sup>	Bodyweight <sup>b</sup>	CL or CL/F (L/h/kg) <sup>b</sup>	References
Midazolam (IV)	9	0.003-0.34 (median 0.1)	NR	0.228 ± 0.114	93
	56	3-10	17.2 ± 4.2	0.54 ± 0.07	94
	5	0.5 to <2	7.9 ± 1.1	0.68 ± 0.38	95
	14	2 to <12	19.1 ± 4.2	0.6 ± 0.23	95
	2	12 to <16	62 ± 11.3	0.56 ± 0.23	95
	257 <sup>c</sup>	19-72	71.7 ± 9.5	0.42 ± 0.13	96-106
Midazolam (oral)	15	Neonate GA 28wk	1.07 ± 0.23	0.16 ± 0.14	107
	56	3-10	17.2 ± 4.2	3.5 ± 1.2	94
	6	0.5 to <2	7.6 ± 1.9	3.0 ± 1.4	95
	57	2 to <12	25.1 ± 11.4	2.5 ± 1.9	95
	10	12 to <16	55.7 ± 10.7	1.5 ± 0.7	95
	212 <sup>c</sup>	18-46	73 ± 15	1.3 ± 0.8	103-106,108,109
Caffeine (oral)	4	0.083-0.33	4 ± 0.98	0.034 ± 0.018	110
	8	0.5-1.6	6.85 ± 1.8	0.102 ± 0.04	110
	5	7-9	20.5 ± 5.1	0.26 ± 0.114	111
	65 <sup>c</sup>	22-68	71.3 ± 18.6	0.092 ± 0.029	105,110,112-116
Diclofenac (IV)	10	4-7	19.7 ± 1.1	0.468 ± 0.09	117
	11 <sup>d</sup>	5-15	46.3 ± 22.7	0.452 ± 0.124	118
	27 <sup>cd</sup>	20-38	71.7 ± 8.1	0.23 ± 0.085	119,120
Omeprazole (oral)	12 <sup>e</sup>	1-10	20 ± 9.5	1.23 ± 1.35	121
	13 <sup>e</sup>	11-16	49 ± 16.7	0.29 ± 0.3	121
	37	2-16	35.4 ± 16	1.76 ± 1.38	122
	18 <sup>c</sup>	24-34	75.4 ± 5.1	0.42 ± 0.25	82,123
Cisapride (oral)	17	28-36wk PCA	1.74 ± 0.49	0.45 ± 0.26	122
	52	37wk PCA	2.45 ± 2.7	0.54 ± 0.28	124
	13	>36-42wk PCA	2.96 ± 0.9	0.75 ± 0.46	122
	5	>42-54wk PCA	4.52 ± 1.41	0.84 ± 0.7	122
	58 <sup>c</sup>	21-43	70.3 ± 7.8	0.38 ± 0.24	124-126
Carbamazepine (oral)	2	0.5-1	8 ± 2	0.117 ± 0.063	127
	48	1-4	15 ± 4.5	0.089 ± 0.047	127
	56	>4-10	25 ± 4.5	0.064 ± 0.028	127
	56	>10-16	40 ± 5	0.057 ± 0.029	127
	36 <sup>c</sup>	24-55	66.3 ± 10.7	0.048 ± 0.013	128-130
Theophylline (oral)	15	44.1 ± 3.1wk PCA <sup>b</sup>	4.29 ± 0.6 <sup>f</sup>	0.03 ± 0.01	131
	17	63.2 ± 14.4wk PCA <sup>b</sup>	7.3 ± 0.45 <sup>f</sup>	0.061 ± 0.014	131
	10	2.5 ± 0.9 <sup>b</sup>	12.5 ± 2.2	0.1 ± 0.04	132
	23	10.6 ± 3 <sup>b</sup>	34.5 ± 16.8	0.078 ± 0.03	133
	29 <sup>c</sup>	27.8 ± 3 <sup>b</sup>	75.2 ± 5.9	0.055 ± 0.009	134,135
Phenytoin (oral)	9	0 to <1	8 ± 2	0.196 ± 0.097	136
	8	1 to <4	13.5 ± 3.2 <sup>f</sup>	0.116 ± 0.05	136
	9	4 to <8	21 ± 4.7 <sup>f</sup>	0.132 ± 0.055	136
	14	8 to <12	32 ± 6 <sup>f</sup>	0.126 ± 0.096	136
	11	12 to <16	49 ± 11.5 <sup>f</sup>	0.096 ± 0.082	136

Johnson TN et al. *Clinical Pharmacokinetics*  
2006;45:931-9656

# Factores que afectan al metabolismo: edad

Summary of *in vivo* studies reporting age/bodyweight related changes in drug clearance

Drug (route)	n	Age (y) <sup>a</sup>	Bodyweight <sup>b</sup>	CL or CL/F (L/h/kg) <sup>b</sup>	References
	7	16 to <20	70 ± 11 <sup>f</sup>	0.063 ± 0.027	136
	332	15–82	72 ± 15 <sup>f</sup>	0.038 ± 0.015	137
S-Warfarin (oral) <sup>g</sup>	38	1–11	19.3 ± 4.6	0.0071 ± 0.0035	138
	15	12–18	46 ± 6.4	0.0049 ± 0.0032	138
	81	37–76	56.4 ± 9.4	0.0045 ± 0.002	138
	90	26–75	59.2 ± 8.7	0.0028 ± 0.0012	78
Gentamicin (IV)	27	0–1d	3.5 ± 0.25 <sup>f</sup>	0.084 ± 0.03 <sup>h</sup>	139
	14	8–28d	4 ± 0.7 <sup>f</sup>	0.118 ± 0.03 <sup>h</sup>	139
	17	2.25	13 ± 1 <sup>f</sup>	0.138 ± 0.05 <sup>h</sup>	140
	26	3.6±4.9	15 ± 16.8	0.148 ± 0.034	141
	17	5–18	36 ± 24 <sup>f</sup>	0.116 ± 0.003 <sup>h</sup>	140
	30	57±15	65.5 ± 9	0.102 ± 0.05	86
Vancomycin (IV)	7	8–28d	3.5 ± 0.7 <sup>f</sup>	0.052 ± 0.019	142
	14	3–12mo	8.5 ± 2.5 <sup>f</sup>	0.09 ± 0.01	88,143
	12	1–5	15 ± 16.8 <sup>f</sup>	0.153 ± 0.03	88
	15	5–15	36 ± 16 <sup>f</sup>	0.134 ± 0.02	88,144
	28	24–56	68 ± 10 <sup>f</sup>	0.09 ± 0.014	87,145-148

a Values are expressed as range.

b Mean ± SD.

c Overall mean ± SD calculated as described in Methods section.

d Calculated from CL/F (F = 0.6).

e Calculated from Dose × F/AUC (F = 0.65).

f Bodyweights derived from growth charts.

g Data shown for Japanese population only.

h Values expressed as mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

AUC = area under the plasma concentration-time curve; IV = intravenous; CL = apparent total body clearance of the drug from plasma; CL/F = oral clearance; F = bioavailability; GA = gestational age; PCA = post-conceptional age.

# Factores que afectan al metabolismo

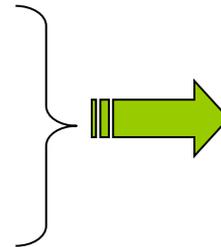
33

## 1. Factores endógenos:

- ❑ Fisiológicos:
  - Especie
  - Edad
  - Sexo
  - Factores genéticos
- ❑ Patológicos

## 2. Factores exógenos:

- ❑ Dieta
- ❑ Factores ambientales
- ❑ Otros fármacos



- Inducción enzimática
- Inhibición enzimática

# Inducción enzimática

34

Incremento en la capacidad de biotransformación de fármacos debido a un aumento en la cantidad/actividad de una o varias enzimas como consecuencia de la exposición a una sustancia inductora.

## Fármacos inductores:

- Fenobarbital
- Dexametasona
- Fenitoína
- Omeprazol
- Rifampicina
- Tacrólimus
- Isoniazida

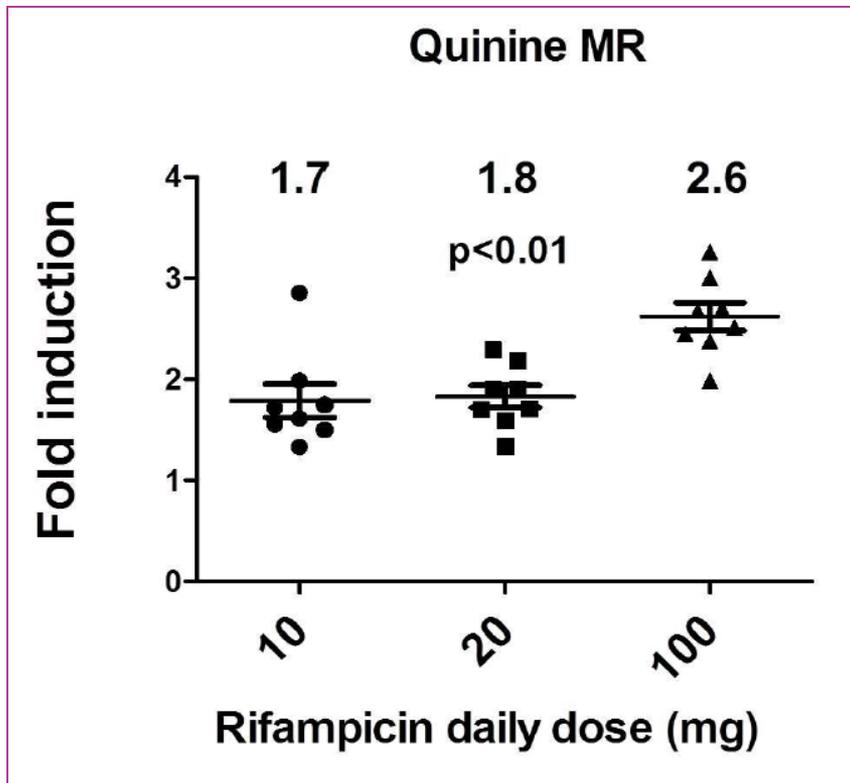
## Consecuencias:

- Reducción de la eficacia (lo más frecuente)
- Riesgo de toxicidad (profármacos)
- Desarrollo de tolerancia

# Inducción enzimática

35

**Figure 1.** Fold-induction of CYP3A4 measured with quinine / 3-hydroxy quinine metabolic ratio (quinine MR) after 2 weeks of rifampicin treatment (10, 20 and 100 mg daily) compared to baseline. Statistically significant differences between the three dosing groups using Kruskal-Wallis test are shown. The numbers at the top designate the median-fold induction in each dosing-group.



*Björkhem-Bergman L et al.  
Drug Metabolism and Pharmacokinetics.  
doi: 10.2133/dmpk.DMPK-13-SH-138*

# Inhibición enzimática

36

Disminución del metabolismo de fármacos debido al efecto de otras sustancias, incluidos otros fármacos

## Fármacos inhibidores:

- Ketoconazol
- Eritromicina
- Fluconazol
- Cimetidina
- Verapamilo
- Troleandomicina

## Tipos de inhibición:

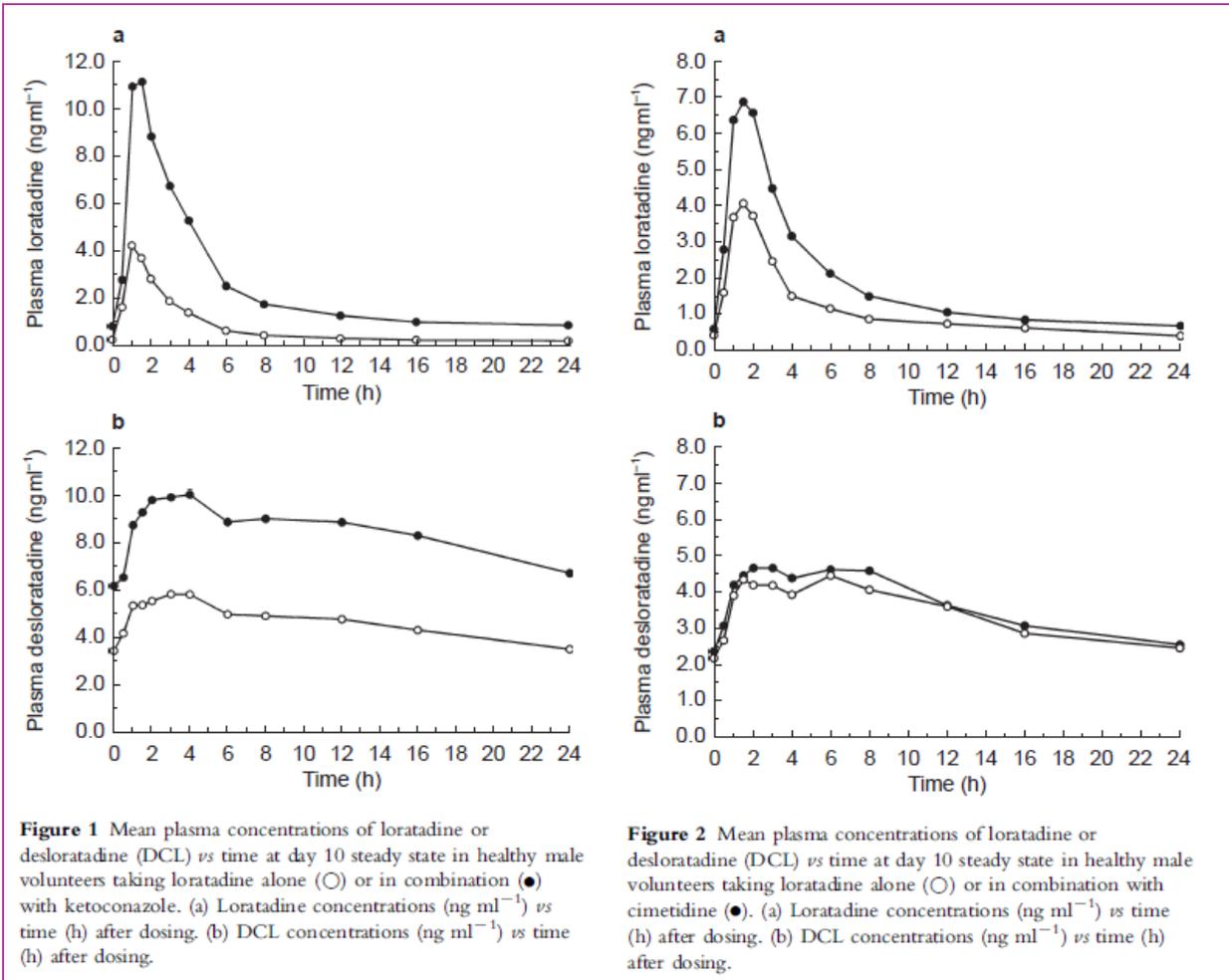
- Competitiva (la más frecuente)
- No competitiva

## Consecuencias:

- Toxicidad (por aumento de la concentración del fármaco inhibido)
- Disminución de la eficacia (profármacos)

# Inhibición enzimática

37



# Metabolitos activos

38

□ Fármacos cuyos metabolitos activos contribuyen más a la actividad que el fármaco:

- Albendazol
- Codeína
- Ebastina
- Flutamida
- Loratadine
- Losartán
- Risperidona
- Tamoxifen

□ Fármacos cuyos metabolitos activos contribuyen a la actividad del fármaco de forma comparable:

- Claritromicina
- Fluoxetina
- Itraconazol
- Ketamina
- Quinidina
- Espironolactona
- Verapamilo

# Metabolitos activos

39

□ Fármacos cuyos metabolitos poseen actividad, pero mucho menor que el fármaco:

- Alprazolam
- Citalopram
- Ciclosporina
- Diltiazem
- Halofantrina
- Lidocaína
- Ac. valproico

□ Fármacos cuyos metabolitos se unen a receptores distintos, pudiendo presentar diferente efecto:

- Doxepina
- N-desmetildoxepina

# Metabolitos activos

40

Examples of drugs for which active metabolites are now used as drugs themselves

Original Drug	Metabolite That Is Used as a Drug	Mechanism/Indication	Rationale for the Usefulness of the Metabolite as a Drug
Amitriptyline	Nortriptyline	Antidepressant	Differential effect at neurotransmitter transport proteins
Bromhexine	Ambroxol	Mucokinetic agent and topical anesthetic	
Diazepam	Temazepam	Anxiolysis	Improved pharmacokinetics
Diazepam	Oxazepam	Anxiolysis	
Etretinate	Acitretin	Antipsoriatic	Lower brain penetration, less sedation
Hydroxyzine	Cetirizine	Antihistamine	Differential effect at neurotransmitter transport proteins
Imipramine	Desipramine	Antidepressant	
Loratadine	Desloratadine	Antihistamine	Lower brain penetration, less sedation
Loxapine	Amoxapine	Antidepressant	Differential effect at neurotransmitter transport proteins
Primidone	Phenobarbital	Antiseizure	Molecular mechanism resulting in different electrophysiological effect
Procainamide	Acecinide	Antiarrhythmic	
Risperidone	Paliperidone	Antipsychotic	Decreased impact of CYP2D6 clearance, lower intersubject variability
Spirolactone	Canrenone	Diuretic	Safety; reduced potassium channel activity
Terfenadine	Fexofenadine	Antihistamine	
Thioridazine	Mesoridazine	Antipsychotic	Decreased impact of CYP2D6 clearance, lower intersubject variability
Tolterodine	Fesoterodine	Urinary incontinence	
Venlafaxine	Desvenlafaxine	Antidepressant	Decreased impact of CYP2D6 clearance, lower intersubject variability

# Metabolitos activos

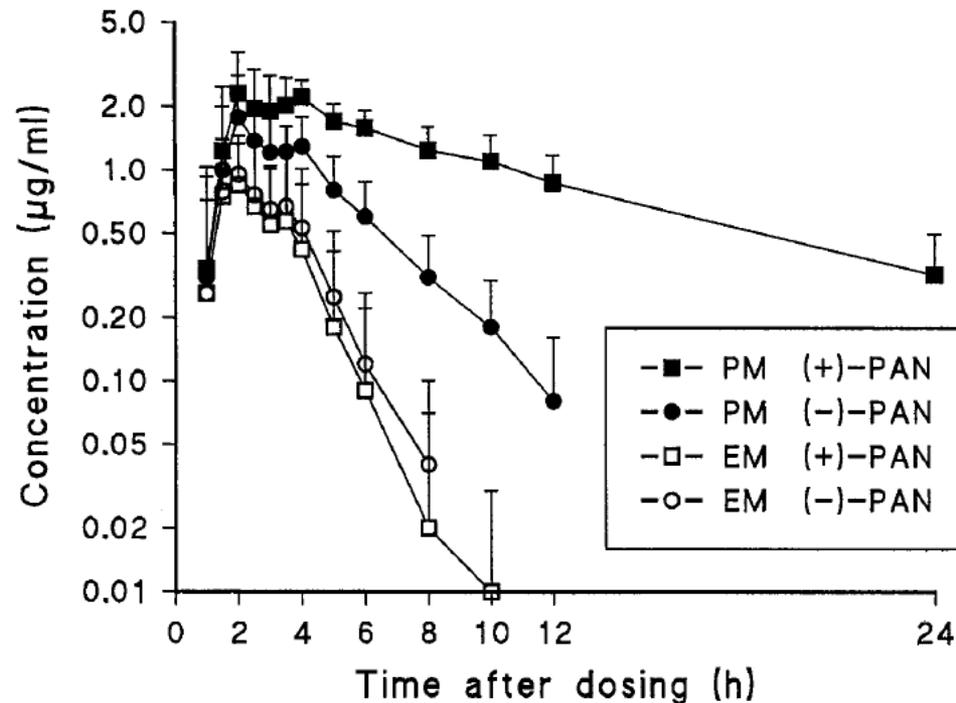
41

La trascendencia clínica de los metabolitos activos depende de:

- Fracción de fármaco que se metaboliza
- Actividad cualitativa y cuantitativa del metabolito en relación al fármaco inalterado
- Perfil farmacocinético del metabolito y del fármaco

# Metabolismo enantioselectivo

42



**Fig 1.** Mean ( $\pm$  standard deviation) serum concentration-time profiles of (+)- and (-)-pantoprazole after a single oral dose of 40 mg of racemic pantoprazole in poor metabolizers (*solid squares* and *solid circles*) and extensive metabolizers (*open squares* and *open circles*) of S-mephenytoin 4'-hydroxylation. PM, Poor metabolizer; EM, extensive metabolizer; PAN, pantoprazole.

# Métodos de estudio del metabolismo de fármacos

43

## Métodos “in vivo”: Inconvenientes

1. Difícil evaluar la evolución de los niveles de fármaco y metabolitos en tejidos.
2. En plasma y orina sólo es posible detectar los metabolitos que sean relativamente estables y que tiendan a acumularse en estos fluidos.
3. En compuestos con una gran toxicidad aguda, las bajas dosis administradas pueden ser insuficientes para detectar todos los productos de biotransformación.
4. El elevado número de factores que afectan a estos procesos (edad, sexo, peso, patologías, etc.) pueden interferir a la hora de interpretar los resultados.
5. Algunos estudios de biotransformación no pueden llevarse a cabo “in vivo” en humanos debido a razones éticas.

# Métodos de estudio del metabolismo de fármacos

44

## Métodos “in vitro”

- Determinar qué tejidos participan en los procesos de biotransformación de un fármaco.
- Conocer los pasos implicados en la formación de los metabolitos.
- Descubrir los componentes de los sistemas enzimáticos que catalizan las diversas etapas.
- Identificar los mecanismos que controlan la actividad enzimática

Enzimas  
recombinantes

Fracciones  
subcelulares

Cultivos  
celulares

Cortes de tejidos (*slices*)

Órgano perfundido

# Métodos de estudio del metabolismo de fármacos: enzimas recombinantes

45

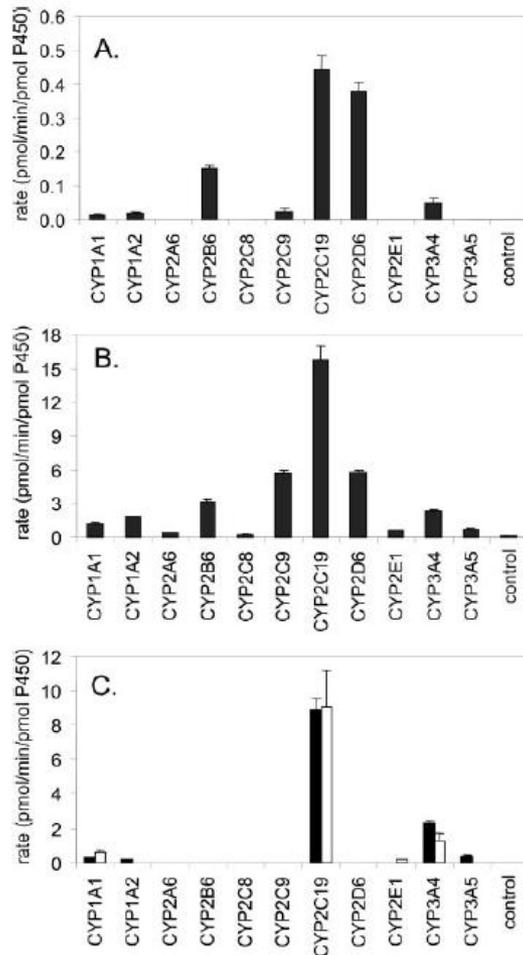


Fig. 3. Metabolism of sertraline and *N*-desmethylsertraline in human rP450 enzymes. A, sertraline *N*-demethylation at [Sertraline] = 0.5 μM; B, sertraline *N*-demethylation at [Sertraline] = 50 μM; C, sertraline (solid bars) and *N*-desmethylsertraline (open bars) *N*-deamination at substrate concentrations of 50 μM. Each bar represents the mean ± S.D. for three determinations.

N-desmetilación de sertralina (0.5 μM)

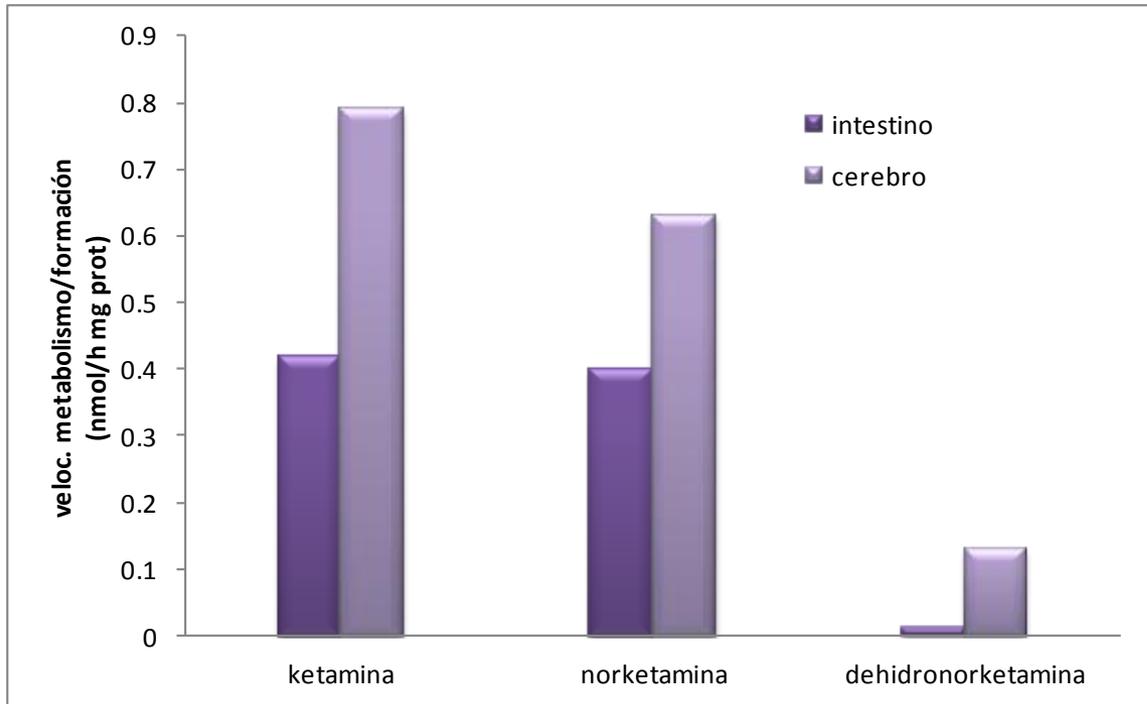
N-desmetilación de sertralina (50 μM)

N-desaminación de sertralina (□)

N-desaminación de *N*-desmetilsertralina (■)

# Métodos de estudio del metabolismo de fármacos: fracciones subcelulares

46



Velocidad de biotransformación de ketamina y velocidad de formación de norketamina y dehidronorketamina en la fracción citosólica de cerebro e intestino de rata

# Métodos de estudio del metabolismo de fármacos: fracciones subcelulares

47

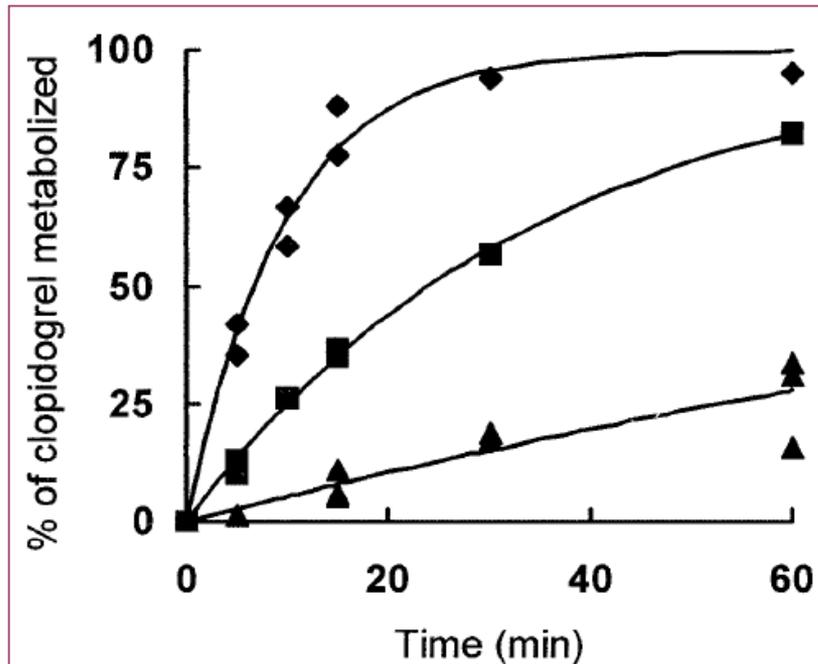
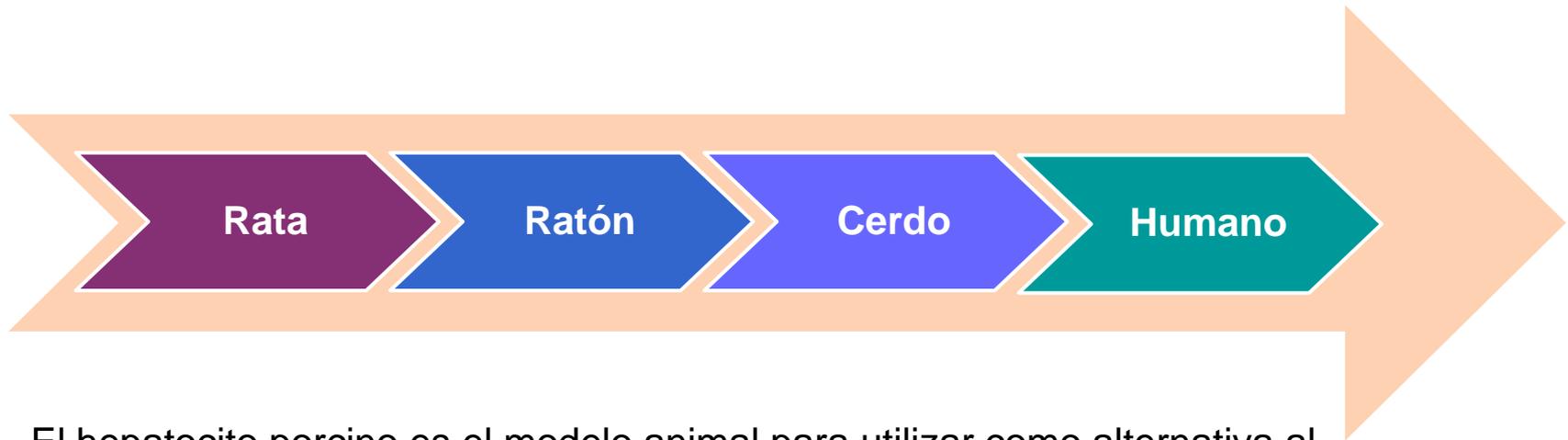


FIG. 1. Oxidation of clopidogrel by rat liver microsomes.

Clopidogrel (50  $\mu\text{M}$ ) was incubated with 0.5 to 1  $\mu\text{M}$  P450 in liver microsomes from control rats (0.5  $\mu\text{M}$  P450, ■) or rats treated with  $\beta$ -naphthoflavone (1  $\mu\text{M}$  P450, ▲) or dexamethasone (1  $\mu\text{M}$  P450, ◆) as described under *Experimental Procedures*. At the indicated times, aliquots were removed, and the remaining clopidogrel was quantified.

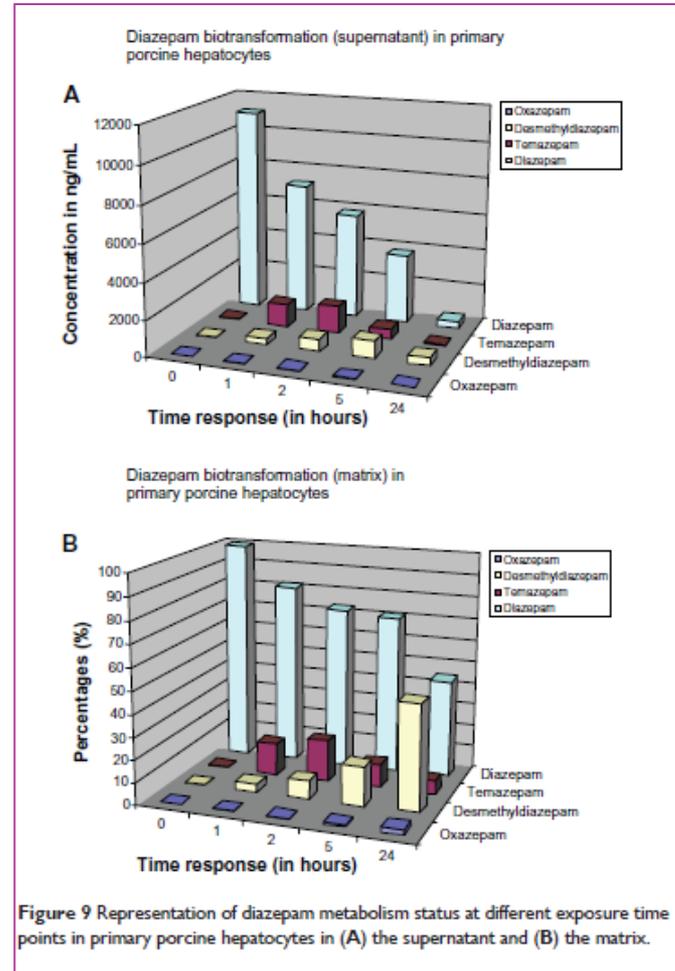
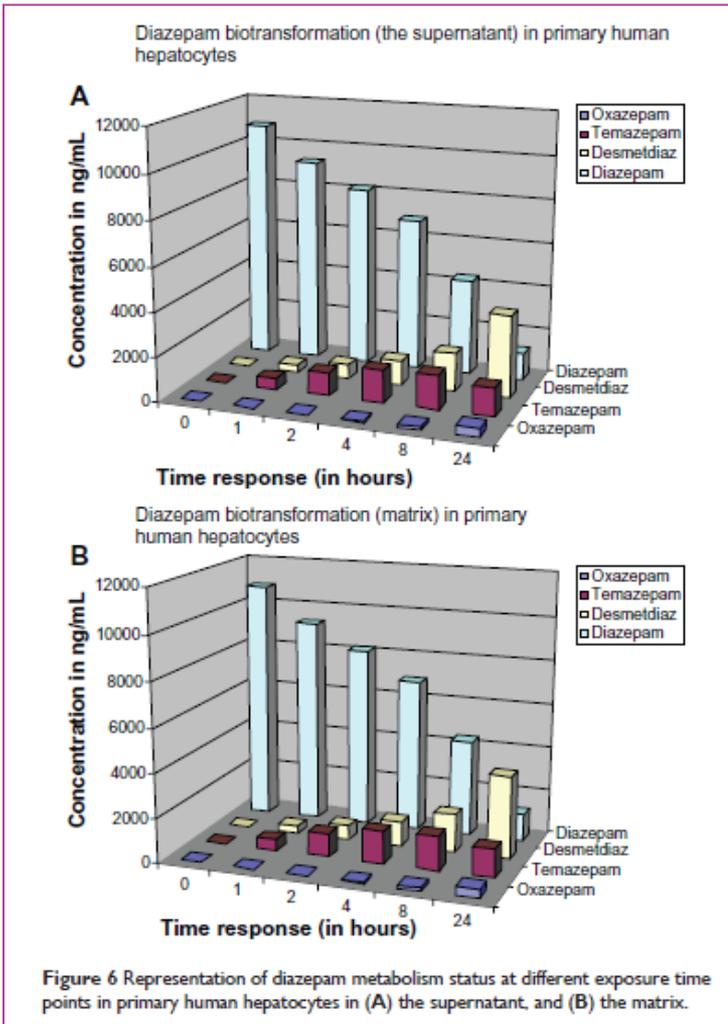
# Métodos de estudio del metabolismo de fármacos: cultivos celulares

48



El hepatocito porcino es el modelo animal para utilizar como alternativa al hepatocito humano

# Métodos de estudio del metabolismo de fármacos: cultivos celulares



# Métodos de estudio del metabolismo de fármacos: cortes de tejido (*slices*)

50

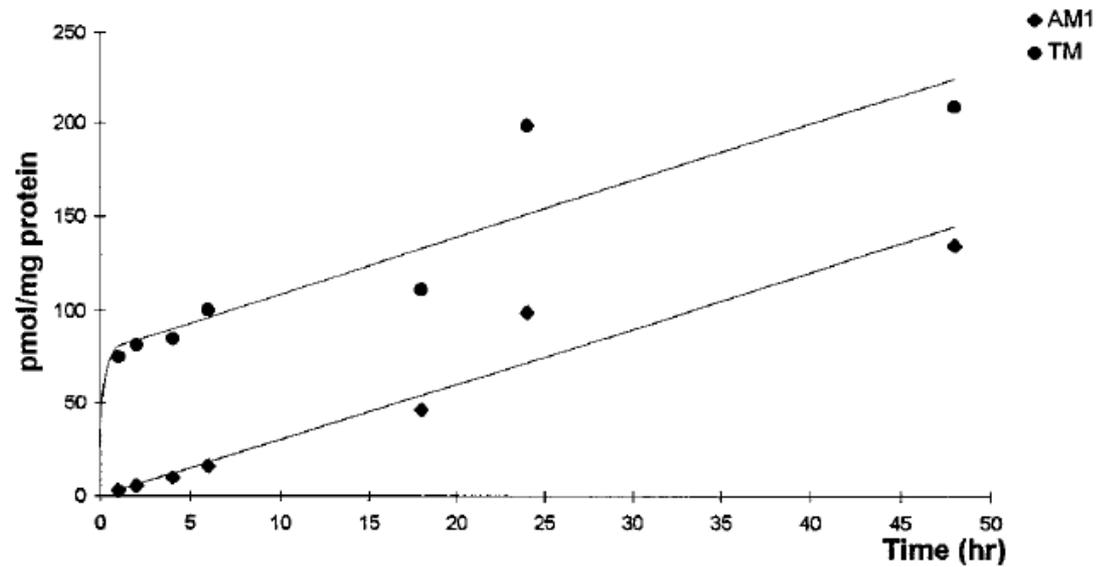
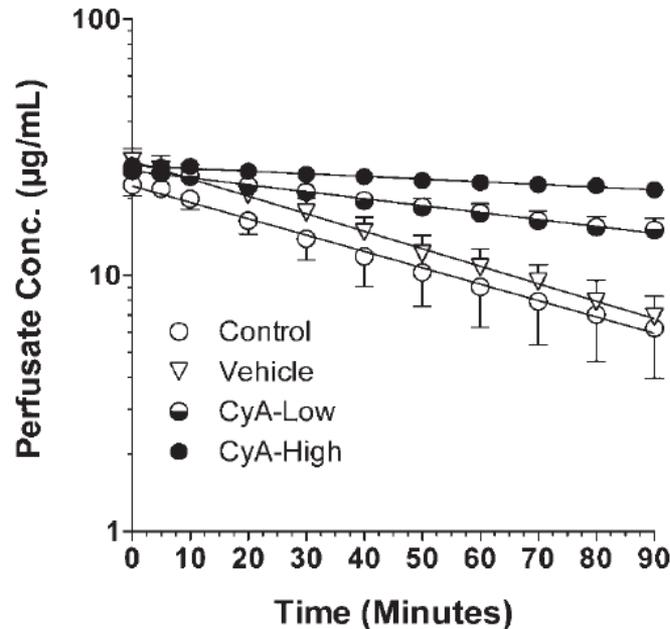


FIG. 5. Time course of CSA metabolite formation.

Total CSA metabolite (TM) and AM1 formation from human lung slice cultures incubated with  $1 \mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ]CSA from 0 to 48 hr. Values represent data from one human lung.

# Métodos de estudio del metabolismo de fármacos: **órgano perfundido**

51



**Figure 1.** The perfusate concentration–time profiles of MTX in the isolated perfused rat livers after a single bolus dose (5 mg) of the drug in the absence of any pretreatment (Control) or after pretreatment with Cremophor EL vehicle (Vehicle) or 0.5 mg (CyA-Low) or 2.5 mg (CyA-High) of cyclosporine A. The symbols and bars represent the mean and SD values, respectively ( $n = 4-6$ /group).

MTX: metotrexato