

# biotransformación – biotransformation

Authored by  
**memjavad**

November 8, 2025

## RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *biotransformación – biotransformation*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=3355>

## Biotransformación

**Primary Disciplinary Field(s):** Farmacología, Toxicología, Bioquímica, Fisiología

### 1. Definición Central

La biotransformación, también conocida históricamente como metabolismo de xenobióticos, se define como el conjunto de reacciones químicas que tienen lugar en un organismo vivo, principalmente en el hígado, cuyo objetivo primordial es modificar la estructura química de compuestos lipofílicos exógenos (xenobióticos) o endógenos, transformándolos en metabolitos más hidrosolubles, facilitando así su excreción. Este proceso es fundamental para la supervivencia, actuando como la primera línea de defensa bioquímica contra sustancias potencialmente tóxicas que ingresan al cuerpo, ya sea a través de la dieta, la respiración o la administración de medicamentos. La necesidad de este mecanismo surge del hecho de que muchas sustancias extrañas, debido a su alta liposolubilidad, son fácilmente reabsorbidas por los túbulos renales si se excretaran intactas, lo que resultaría en una acumulación tóxica en los tejidos grasos y membranas celulares.

Este concepto abarca una compleja red de enzimas localizadas predominantemente en el retículo endoplasmático liso de los hepatocitos, aunque otros órganos como los riñones, los pulmones, la piel, el intestino y la placenta también poseen capacidad biotransformadora. La biotransformación no siempre resulta en la detoxificación; en algunos casos, el metabolismo puede producir metabolitos que son biológicamente más activos o, crucialmente, más tóxicos que la molécula original, un fenómeno conocido como bioactivación. Un ejemplo clásico de bioactivación es la conversión de ciertos procarcinógenos en carcinógenos activos. Por lo tanto, la biotransformación es un proceso de alteración química que puede tener consecuencias duales: protectoras o perjudiciales, dependiendo de la naturaleza del compuesto y de la vía metabólica específica que se active.

La eficiencia y el resultado de la biotransformación son determinantes críticos en la farmacocinética de los fármacos. La velocidad a la que un medicamento es biotransformado influye directamente en su biodisponibilidad, su vida media plasmática y, en última instancia, en la duración y la intensidad de su efecto terapéutico. La biotransformación es un componente esencial del proceso ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción), y cualquier alteración en este sistema, ya sea por enfermedad hepática, interacciones farmacológicas o variaciones genéticas individuales, puede cambiar drásticamente el perfil de seguridad y eficacia de un tratamiento farmacológico. Comprender la biotransformación es, por tanto, indispensable para la dosificación racional y el diseño de nuevos medicamentos.

## 2. Etimología y Desarrollo Histórico

El término **biotransformación** es relativamente moderno, surgiendo de la necesidad de un concepto más amplio y preciso que el de "detoxificación" o "metabolismo de fármacos." Si bien la noción de que el cuerpo modifica químicamente las sustancias extrañas ha existido desde los albores de la toxicología, la comprensión detallada de las vías enzimáticas comenzó a consolidarse a mediados del siglo XX. Inicialmente, los estudios se centraron en cómo los organismos neutralizaban venenos y productos químicos industriales. Estos primeros trabajos establecieron que las sustancias liposolubles requerían una modificación química para ser eliminadas por la orina o la bilis, sentando las bases para la posterior diferenciación de las fases metabólicas.

Un hito crucial en el desarrollo histórico fue la identificación y caracterización de los sistemas enzimáticos microsomales, particularmente el sistema del citocromo P450 (CYP), en las décadas de 1950 y 1960. Los investigadores descubrieron que estas enzimas, ubicadas en el retículo endoplasmático liso del hígado, eran responsables de la mayoría de las reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis que modifican los xenobióticos. Este descubrimiento transformó la farmacología y la toxicología, proporcionando un marco molecular para explicar la variabilidad en la respuesta a los fármacos y la toxicidad química. La elucidación de estas vías permitió a los científicos clasificar las reacciones metabólicas en dos categorías distintas, las Fases I y II, proporcionando la estructura conceptual que utilizamos hoy en día.

El concepto de biotransformación ha evolucionado para reconocer que el proceso no es simplemente una vía unidireccional hacia la inactivación. La toxicología moderna enfatiza que el metabolismo puede ser una ruta de activación, donde los precursores inactivos (profármacos) se convierten en sus formas terapéuticamente activas, o donde compuestos inofensivos se convierten en intermedios reactivos y potencialmente dañinos. Esta perspectiva más matizada subraya la complejidad de las interacciones químico-biológicas y ha impulsado la investigación hacia la **farmacogenética**, estudiando cómo las variaciones genéticas individuales influyen en la expresión y actividad de las enzimas biotransformadoras, lo que explica gran parte de la idiosincrasia en la respuesta a los tratamientos.

## 3. Características Clave: Las Fases de la Biotransformación

La biotransformación se organiza clásicamente en dos etapas secuenciales, conocidas como Fase I (reacciones de funcionalización) y Fase II (reacciones de conjugación). Aunque estas fases suelen ocurrir en este orden, es importante notar que un compuesto puede entrar directamente a la Fase II si ya posee un grupo funcional adecuado, o puede ser excretado después de la Fase I si el metabolito resultante es lo suficientemente polar. Esta organización dual garantiza que la mayoría de los compuestos lipofílicos se modifiquen de manera efectiva para aumentar su

polaridad.

La Fase I es típicamente la etapa introductoria, diseñada para introducir o exponer un grupo funcional polar (como -OH, -NH<sub>2</sub>, o -COOH) en la molécula xenobiótica. Estas reacciones suelen ser oxidativas, reductivas o hidrolíticas, y son catalizadas principalmente por la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (CYP). La introducción de este grupo funcional sirve a un doble propósito: primero, a menudo reduce la actividad biológica del compuesto original y, segundo, prepara el sustrato para la Fase II. Si el metabolito de Fase I es suficientemente hidrosoluble, como en el caso de la hidrólisis de ésteres, puede ser excretado directamente, pero más comúnmente, pasa a la siguiente etapa para una mayor polarización.

La Fase II es la etapa de conjugación, caracterizada por la unión covalente de la molécula xenobiótica (o su metabolito de Fase I) con una molécula endógena grande y polar, como el ácido glucurónico, el sulfato, la glutatión o un aminoácido. Estas reacciones son catalizadas por enzimas de transferencia (transferasas) y resultan en la formación de un conjugado que es casi siempre inactivo, muy polar y de alto peso molecular. Estas características aseguran que el conjugado sea fácilmente excretable a través de la orina o la bilis. La conjugación es el paso final y decisivo en la solubilización y eliminación de la mayoría de los xenobióticos y sus derivados, asegurando que no se reabsorban en el organismo.

#### 4. Reacciones de Fase I: Funcionalización

Las reacciones de Fase I son cruciales porque inician el proceso de desintoxicación o activación, modificando la estructura química del xenobiótico para hacerlo más reactivo. La clase más importante de estas reacciones es la oxidación, que es llevada a cabo primariamente por las enzimas del **citocromo P450** ([CYP](#)). Estas enzimas, que requieren oxígeno molecular (O<sub>2</sub>) y NADPH, catalizan una vasta gama de transformaciones, incluyendo hidroxilaciones aromáticas y alifáticas, N-desalquilaciones, O-desalquilaciones, S-oxidaciones y desalogenaciones. La oxidación suele ser el mecanismo principal para metabolizar la mayoría de los fármacos y toxinas ambientales.

Además de la oxidación, la Fase I incluye reacciones de reducción e hidrólisis. Las reacciones de reducción son menos comunes que la oxidación, pero son importantes para ciertos grupos químicos, como los compuestos azo y nitro. Estas reacciones son catalizadas por reductasas y a menudo ocurren en condiciones de baja tensión de oxígeno, como las que se encuentran en el intestino o en el microsoma hepático. La hidrólisis, por otro lado, implica la ruptura de enlaces químicos mediante la adición de agua, típicamente afectando ésteres y amidas. Las enzimas responsables de la hidrólisis, como las esterasas y amidasas, están ampliamente distribuidas en el plasma, el hígado y otros tejidos, y juegan un papel significativo en la activación de profármacos que son ésteres.

Es importante destacar que las enzimas de Fase I, especialmente las CYP, exhiben una notable promiscuidad en cuanto a los sustratos, lo que significa que una sola isoforma de CYP puede metabolizar múltiples compuestos, y un solo compuesto puede ser metabolizado por varias isoformas. Esta superposición funcional es la base de muchas interacciones farmacológicas, donde la inhibición o inducción de una isoforma específica de CYP por un fármaco puede alterar el metabolismo y la toxicidad de otros medicamentos administrados simultáneamente. Los isómeros CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C9 son los más importantes en la biotransformación humana, siendo responsables del metabolismo de más del 75% de los fármacos disponibles en el mercado.

## 5. Reacciones de Fase II: Conjugación

La Fase II, también conocida como conjugación o reacciones sintéticas, representa la culminación del proceso biotransformador, cuyo objetivo final es crear un metabolito altamente polar, inactivo y fácil de excretar. Estas reacciones implican la transferencia de un grupo endógeno grande y altamente polar, como el ácido glucurónico o el sulfato, al grupo funcional introducido o expuesto durante la Fase I. La conjugación aumenta drásticamente el peso molecular y la hidrosolubilidad del compuesto, impidiendo su reabsorción tubular renal y promoviendo su eliminación rápida.

La glucuronidación es la vía de conjugación más frecuente y cuantitativamente más importante en mamíferos. Es catalizada por las enzimas UGT (UDP-glucuronosiltransferasas) y requiere el cofactor UDP-ácido glucurónico. Los conjugados de glucurónido son generalmente muy polares y se excretan eficientemente en la orina o la bilis. Sin embargo, en ciertos casos, los glucurónidos excretados en la bilis pueden ser hidrolizados por enzimas bacterianas intestinales (beta-glucuronidasas), liberando el fármaco original, lo que permite su reabsorción y da lugar a la circulación enterohepática, prolongando la vida media del fármaco y complicando la dosificación.

Otras vías de Fase II incluyen la sulfatación (catalizada por sulfotransferasas), importante para esteroides, catecolaminas y algunos fármacos fenólicos, y la conjugación con glutatión (mediada por GST o glutatión S-transferasas). La conjugación con glutatión es particularmente crítica en toxicología, ya que el glutatión actúa como un poderoso agente nucleofílico que se une a metabolitos electrofílicos altamente reactivos, neutralizándolos antes de que puedan dañar macromoléculas celulares como el ADN o las proteínas. La depleción de las reservas de glutatión, como ocurre en sobredosis de paracetamol, es un mecanismo clave de toxicidad hepática, ya que permite que los metabolitos reactivos se acumulen y causen daño celular irreversible.

## 6. Sistemas Enzimáticos Clave: El Citocromo P450

El sistema del **citocromo P450** (CYP) constituye la superfamilia de enzimas más relevante en la biotransformación de xenobióticos. Estas hemoproteínas están ancladas en la membrana del retículo endoplasmático liso y son responsables de la oxidación de la mayoría de los compuestos

lipofílicos. Su nombre deriva de su característica de absorber luz a 450 nm cuando se reduce y se une al monóxido de carbono. La diversidad genética dentro de esta superfamilia es inmensa, con isoformas que muestran especificidades de sustrato superpuestas y, a menudo, complementarias.

En humanos, las familias CYP1, CYP2 y CYP3 son las más importantes desde una perspectiva farmacológica. Específicamente, la isoforma **CYP3A4** es considerada la enzima metabolizadora de fármacos más importante, ya que metaboliza aproximadamente el 50% de todos los medicamentos clínicamente utilizados. Otras isoformas cruciales incluyen CYP2D6, que exhibe un alto polimorfismo genético y es vital para el metabolismo de antidepresivos y opioides, y CYP2C9, que metaboliza anticoagulantes como la warfarina y antiinflamatorios. La actividad de estas enzimas no es constante; puede ser inducida (aumentada) o inhibida (disminuida) por otros fármacos o componentes de la dieta, lo que tiene profundas implicaciones clínicas.

La inducción enzimática ocurre cuando un xenobiótico aumenta la tasa de síntesis de una enzima CYP específica, resultando en un metabolismo acelerado de otros sustratos. Esto puede llevar a una pérdida de eficacia terapéutica del segundo fármaco. Por el contrario, la inhibición enzimática, que puede ser competitiva o irreversible, reduce la capacidad de la enzima para metabolizar sus sustratos, lo que puede resultar en la acumulación del fármaco y un aumento de su toxicidad. La comprensión detallada de qué sustratos, inductores e inhibidores afectan cada isoforma CYP es fundamental para evitar interacciones farmacológicas peligrosas y personalizar el tratamiento farmacológico.

## 7. Importancia Farmacológica y Toxicológica

La biotransformación es el pilar de la farmacología clínica y la toxicología. En farmacología, la biotransformación determina la vida media de los fármacos y es el principal factor que limita la duración de la acción de la mayoría de los medicamentos. Para que un fármaco sea exitoso, debe tener una tasa de biotransformación que permita que alcance y mantenga concentraciones terapéuticas en el sitio de acción el tiempo suficiente, sin acumularse hasta niveles tóxicos. El fenómeno del "primer paso" (metabolismo presistémico), donde los fármacos absorbidos por el tracto gastrointestinal son metabolizados extensivamente por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica, es un ejemplo primario de la influencia de la biotransformación en la biodisponibilidad oral.

Desde la perspectiva toxicológica, la biotransformación juega un papel bivalente. Aunque la mayoría de las reacciones metabólicas sirven para detoxificar, transformando sustancias tóxicas en metabolitos inofensivos, ciertas moléculas se convierten en intermedios reactivos que son los verdaderos agentes tóxicos. Estos intermedios electrofílicos pueden unirse covalentemente a proteínas y ácidos nucleicos, causando daño celular, necrosis o mutagénesis. La capacidad de un organismo para defenderse de estos metabolitos reactivos depende críticamente de la

disponibilidad de cofactores de Fase II, como el glutatión. Cuando los mecanismos de biotransformación se saturan o se agotan los cofactores, se manifiesta la toxicidad.

La variación interindividual en la biotransformación es la causa principal de la variabilidad en la respuesta a los fármacos. Un paciente puede ser un "metabolizador ultrarrápido" o un "metabolizador lento" para una enzima CYP específica debido a polimorfismos genéticos. Un metabolizador lento de un fármaco activo podría experimentar toxicidad a dosis estándar, mientras que un metabolizador ultrarrápido de un profármaco (que requiere activación metabólica) podría experimentar una falta de eficacia. La evaluación de la capacidad biotransformadora de un individuo a través de pruebas genéticas se está convirtiendo en una herramienta esencial de la **medicina personalizada**.

## 8. Factores que Influyen en la Biotransformación

La tasa y el patrón de biotransformación no son estáticos, sino que están influenciados por una amplia gama de factores, tanto endógenos como exógenos. Entre los factores endógenos, la genética es primordial, como se discutió anteriormente, con los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en los genes CYP y UGT determinando si un individuo es un metabolizador pobre, intermedio, normal o ultrarrápido. La edad también es un factor significativo; los recién nacidos y los ancianos a menudo tienen una capacidad biotransformadora reducida debido a la inmadurez o la disminución de la función enzimática hepática, respectivamente, lo que requiere ajustes de dosis.

El estado fisiológico y patológico del individuo influye profundamente. Las enfermedades hepáticas, como la cirrosis o la hepatitis, disminuyen la masa funcional de hepatocitos y, por lo tanto, reducen la capacidad biotransformadora, prolongando la vida media de los fármacos. Condiciones como la insuficiencia renal, aunque no afectan directamente al metabolismo de Fase I y II, pueden comprometer la excreción de metabolitos polares. Además, factores hormonales y el sexo biológico pueden influir en la expresión de ciertas enzimas CYP, aunque el impacto clínico de estas diferencias es a menudo menos marcado que el impacto genético.

Los factores exógenos incluyen las interacciones farmacológicas y las influencias ambientales. La ingestión de inductores (como el alcohol, el humo del tabaco o ciertos medicamentos como la rifampicina y la fenitoína) o inhibidores (como el jugo de pomelo o el ketoconazol) puede alterar significativamente las vías metabólicas. Por ejemplo, la exposición a pesticidas o a ciertas dietas ricas en crucíferas también puede modular la expresión de enzimas biotransformadoras. Estos efectos ambientales y dietéticos son cruciales en toxicología, ya que pueden modificar la susceptibilidad de un individuo a los carcinógenos ambientales al alterar la velocidad con la que estos compuestos son bioactivados o detoxificados.

## 9. Aplicaciones Clínicas y Farmacogenética

La comprensión de la biotransformación ha impulsado el campo de la **farmacogenética**, que estudia cómo las variaciones genéticas afectan la respuesta a los fármacos. La aplicación clínica de este conocimiento permite a los médicos predecir la eficacia y la toxicidad de un medicamento en un paciente individual antes de la administración. Por ejemplo, la genotipificación de CYP2D6 es crucial antes de prescribir ciertos antidepresivos tricíclicos o el profármaco tamoxifeno (utilizado en el cáncer de mama), ya que una función enzimática deficiente podría resultar en la ineficacia del tratamiento.

Otra aplicación fundamental es el diseño de profármacos. Muchos medicamentos son diseñados intencionalmente como profármacos inactivos que requieren la biotransformación hepática para convertirse en su forma activa. Esto puede mejorar la biodisponibilidad oral, reducir la toxicidad inicial o prolongar la acción. Un ejemplo es la levodopa, que cruza la barrera hematoencefálica y luego se biotransforma en dopamina activa. El conocimiento detallado de las vías de biotransformación permite a los químicos farmacéuticos optimizar las estructuras moleculares para asegurar una activación eficiente y una eliminación segura.

Finalmente, en la toxicología regulatoria y ambiental, el estudio de la biotransformación es esencial para establecer límites de exposición seguros a productos químicos industriales y pesticidas. Los modelos predictivos que incorporan la cinética de las enzimas biotransformadoras ayudan a estimar la dosis interna real de una toxina y su potencial para la bioactivación. Esto asegura que las regulaciones se basen en la comprensión de cómo el cuerpo humano procesa y elimina estos compuestos, protegiendo así la salud pública de manera más efectiva que si solo se considerara la exposición externa.

### Lecturas Adicionales

[Biotransformación \(Wikipedia\)](#)

[Metabolism, Biotransformation, and Elimination of Drugs \(NCBI Bookshelf\)](#)

[Farmacogenética \(Wikipedia\)](#)