

# EXCRECIÓN DE FÁRMACOS

# Índice de contenidos

1. Introducción
2. Aspectos anatómicos y fisiológicos del riñón
3. Mecanismos de excreción renal
4. Aclaramiento renal
5. Factores que modifican la excreción renal
6. Excreción biliar
7. Excreción salivar
8. Excreción en leche materna

# Introducción

3

## Excreción

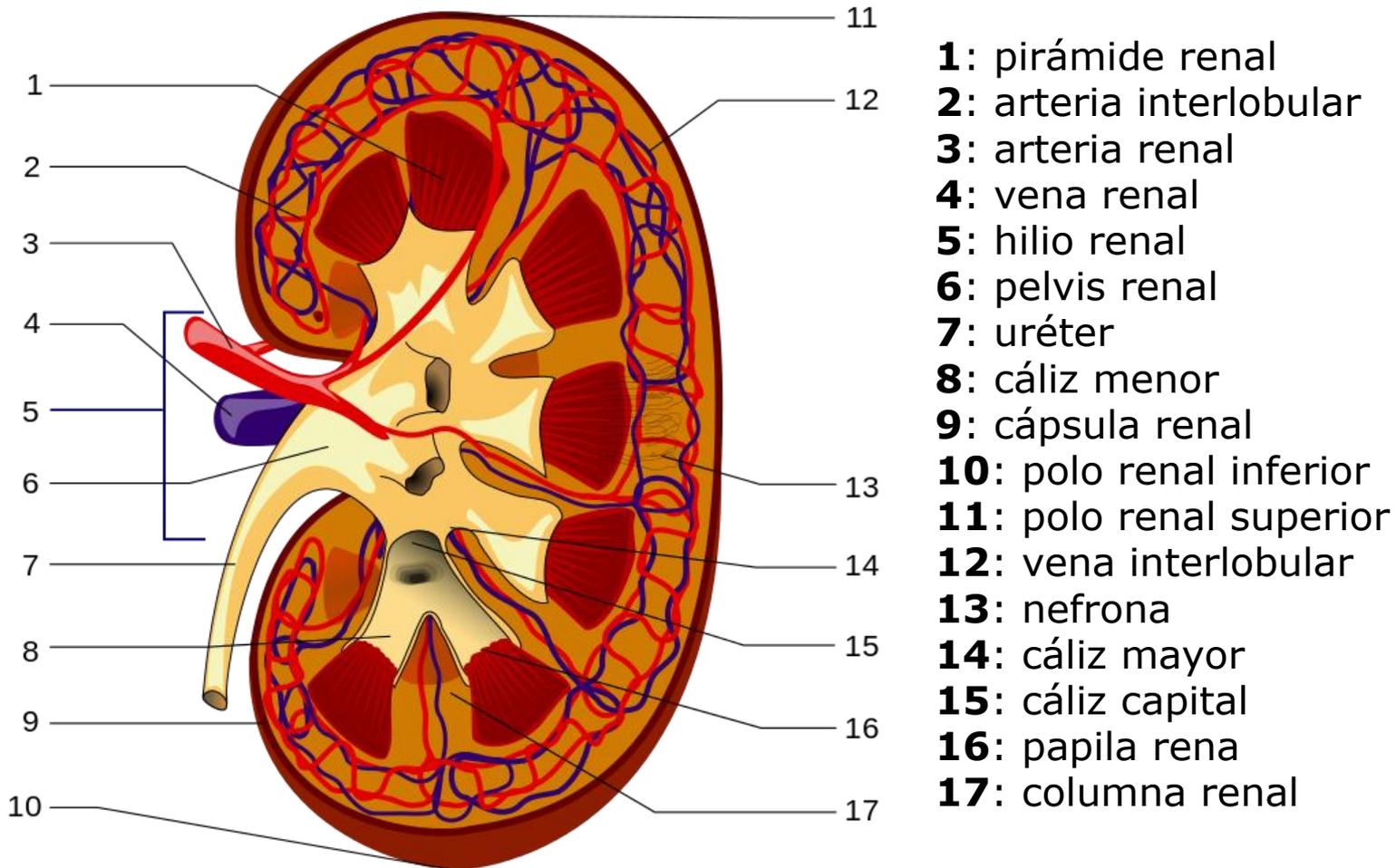
Proceso o conjunto de procesos por medio de los cuales un fármaco o sus metabolitos son eliminados del organismo

Principales vías de excreción de fármacos:

1. Renal (principal)
2. No renal:
  - ✓ Biliar
  - ✓ Salivar
  - ✓ Leche materna

# Aspectos anatómicos y fisiológicos del riñón

4



# Aspectos anatómicos y fisiológicos del riñón

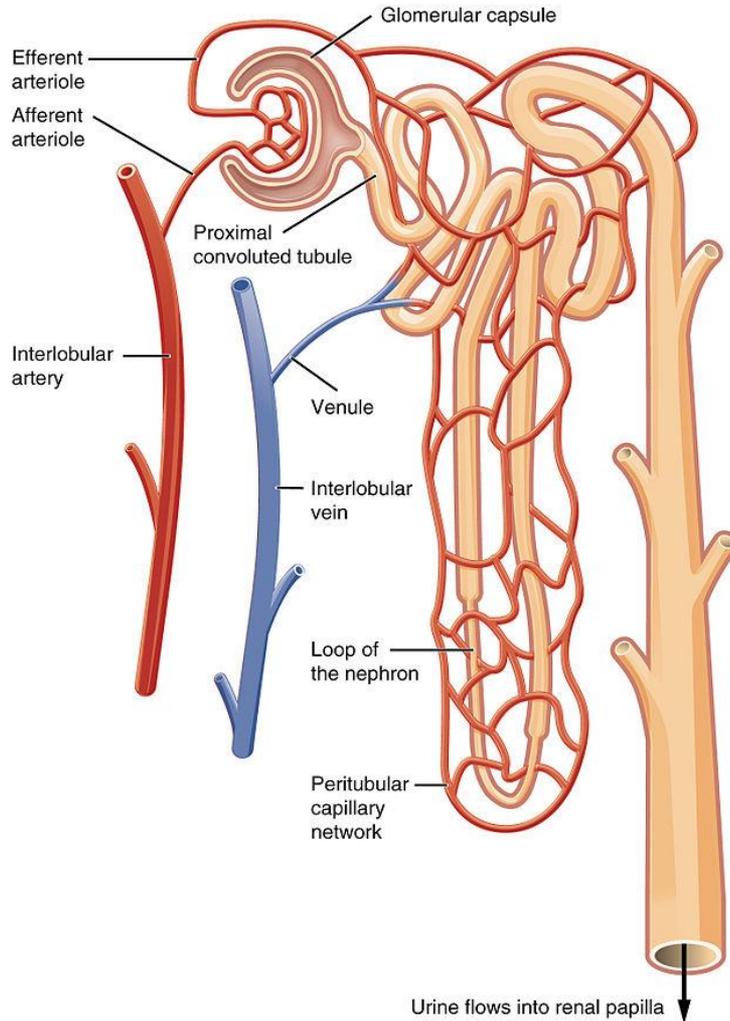
5

## Nefrona:

- Glomérulo
- Túbulo proximal
- Asa de Henle
- Túbulo distal
- Conducto colector

# Aspectos anatómicos y fisiológicos del riñón

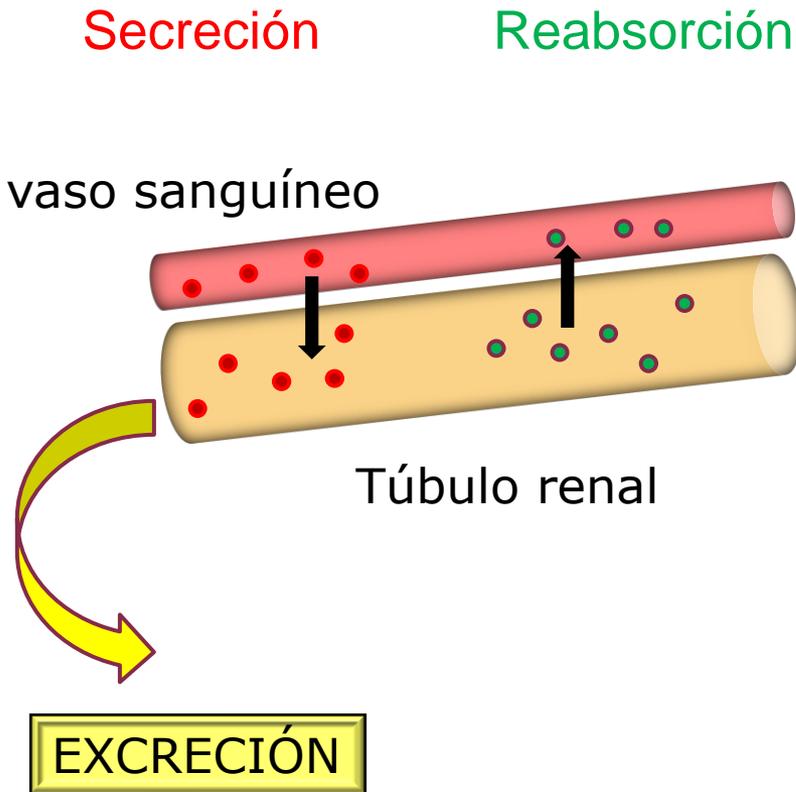
6



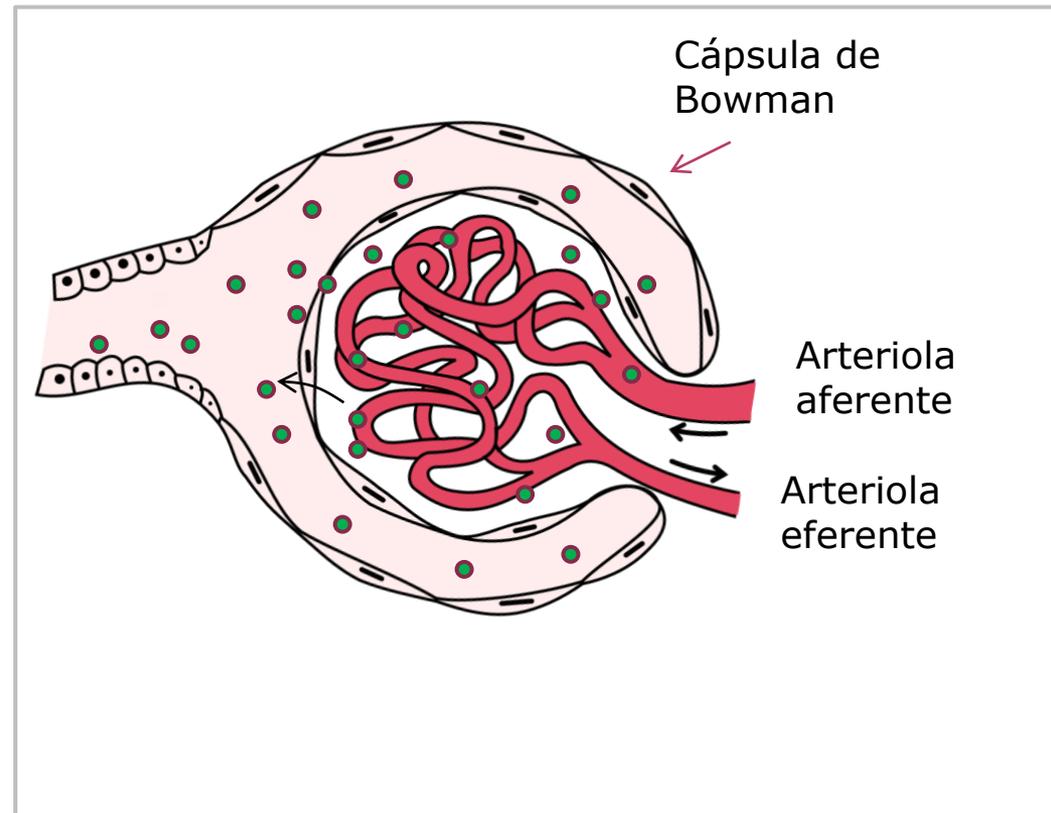
OpenStax College - Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>. Publicada en Wikipedia con licencia Creative Commons Attribution Share-Alike 3.0 License. [http://en.wikipedia.org/wiki/Glomerulus\\_%28kidney%29#mediaviewer/File:2611\\_Blood\\_Flow\\_in\\_the\\_Nephron.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/Glomerulus_%28kidney%29#mediaviewer/File:2611_Blood_Flow_in_the_Nephron.jpg)

# Aspectos anatómicos y fisiológicos del riñón

7



## Filtración



*Modificado de Mysid, adaptación de la edición online de Gray's Anatomy. Publicada en Wikimedia con licencia Creative Commons Attribution Share-Alike 3.0 License. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray1130.svg>*

# Mecanismos de excreción renal de fármacos

8

- Filtración glomerular
- Secreción tubular activa
- Reabsorción tubular

# Mecanismos de excreción renal de fármacos

9

## Filtración glomerular

Velocidad de filtración glomerular de un fármaco



$$F_g \times C_f$$

$F_g$ : flujo de filtración glomerular (120-130 mL/min)

$C_f$ : concentración de fármaco libre en plasma

# Mecanismos de excreción renal de fármacos

10

## Secreción tubular

- ▣ Transporte activo
- ▣ Especificidad
- ▣ Capacidad de saturación
- ▣ Inhibición competitiva (probenecid)
- ▣ Participación de la glicoproteína P y otros transportadores (OAT)

# Mecanismos de excreción renal de fármacos

11

## Secreción tubular

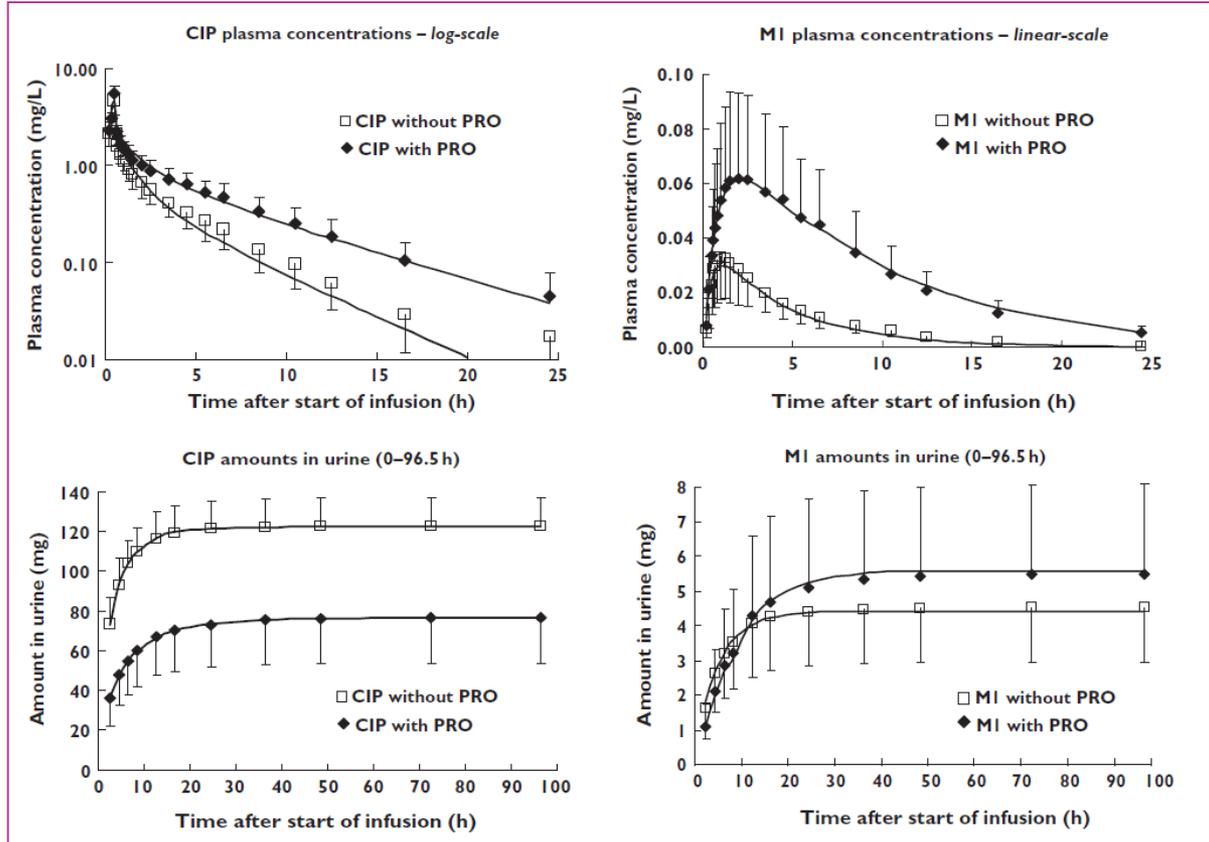
Aniones		
Acido fólico	Cefotaxima	Norfloxacino
Ampicilina	Ceftazidima	Penicilina G
Ciprofloxacino	Fenilbutanzona	Cefazolina
Cefotaxima	Metotrexato	Zidovudina
Cationes		
Amilorida	Procainamida	Ranitidina
Cimetidina	Quinidina	Trimetoprim
Digoxina	Quinina	Vancomicina

Fármacos que sufren secreción tubular

# Mecanismos de excreción renal de fármacos

12

## Secreción tubular



Efecto del probenecid (PRO) en los niveles plasmáticos y urinarios de cimetidina (CIP) y de su metabolito (MI) en voluntarios sanos. Ejemplo de inhibición competitiva de la secreción tubular.

# Mecanismos de excreción renal de fármacos

13

## Reabsorción tubular

- Difusión pasiva (principal)
- Transporte activo

Para ácidos

$$\frac{A^{-}}{AH} = 10^{pH-pKa}$$

Para bases

$$\frac{BOH}{B^{+}} = 10^{pH-pKa}$$

# Mecanismos de excreción renal de fármacos

14

## Reabsorción tubular

### Difusión pasiva de la forma no ionizada

#### Ácidos

$$\frac{A^-}{AH} = 10^{pH - pKa}$$

- $pKa \leq 2$ : totalmente ionizados  $\longrightarrow$  no reabsorción
- $pKa > 8$ : no ionizados  $\longrightarrow$  reabsorción total
- $3 < pKa < 8,5$ : reabsorción dependiente del pH

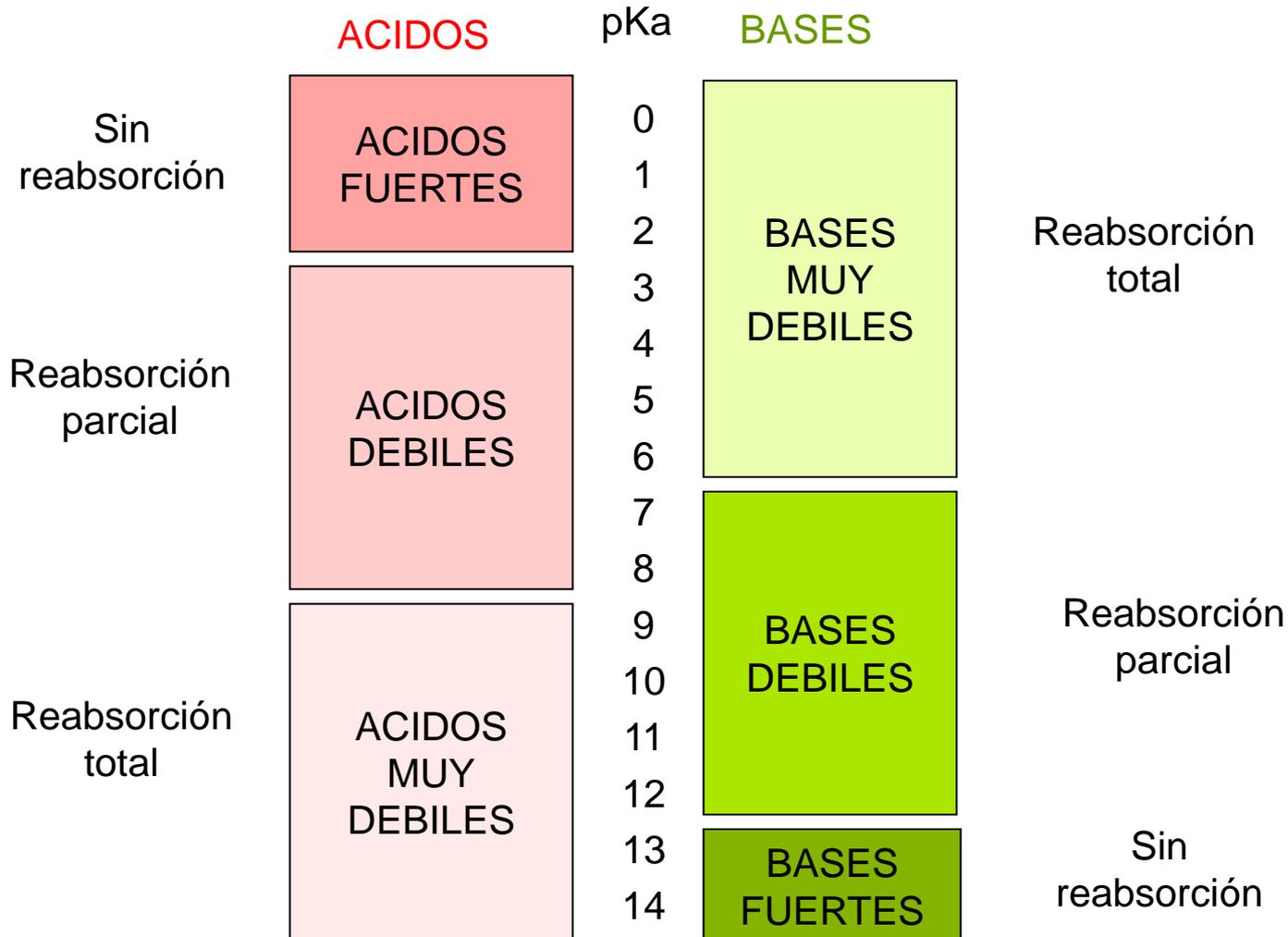
#### Bases

$$\frac{BOH}{B^+} = 10^{pH - pKa}$$

- ❖  $pKa > 12$ : totalmente ionizados  $\longrightarrow$  no reabsorción
- ❖  $pKa < 6$ : no ionizados  $\longrightarrow$  reabsorción total
- ❖  $6 < pKa < 12$ : reabsorción dependiente del pH

# Mecanismos de excreción renal de fármacos

15

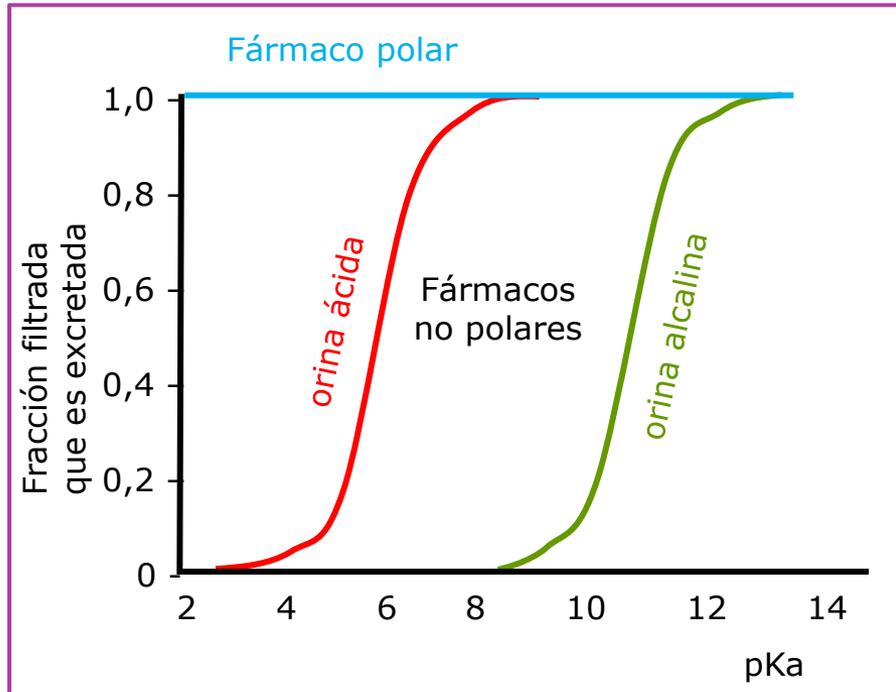


# Mecanismos de excreción renal de fármacos

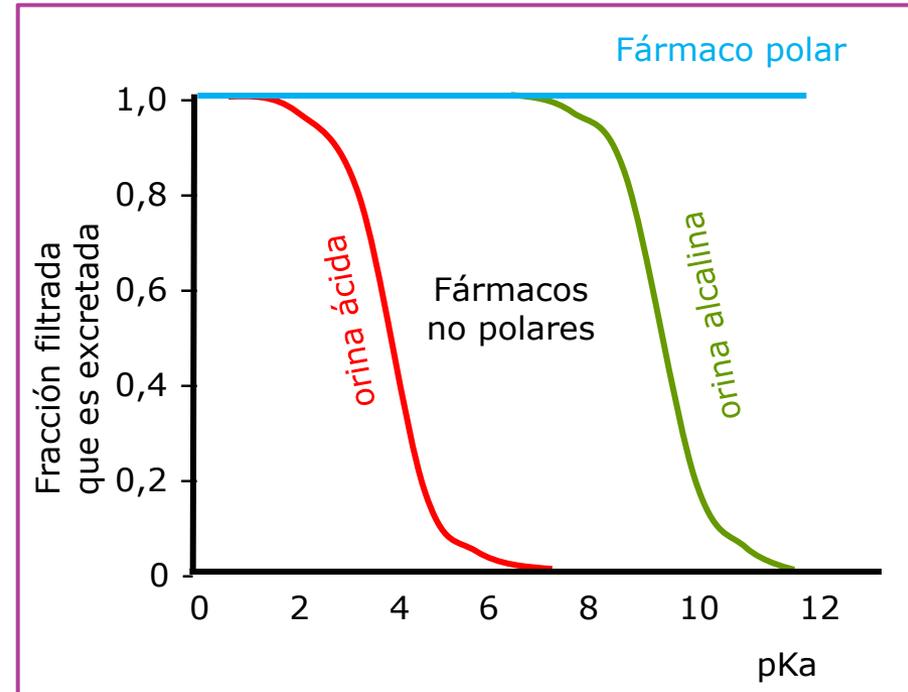
16

## Reabsorción tubular

### Base débil



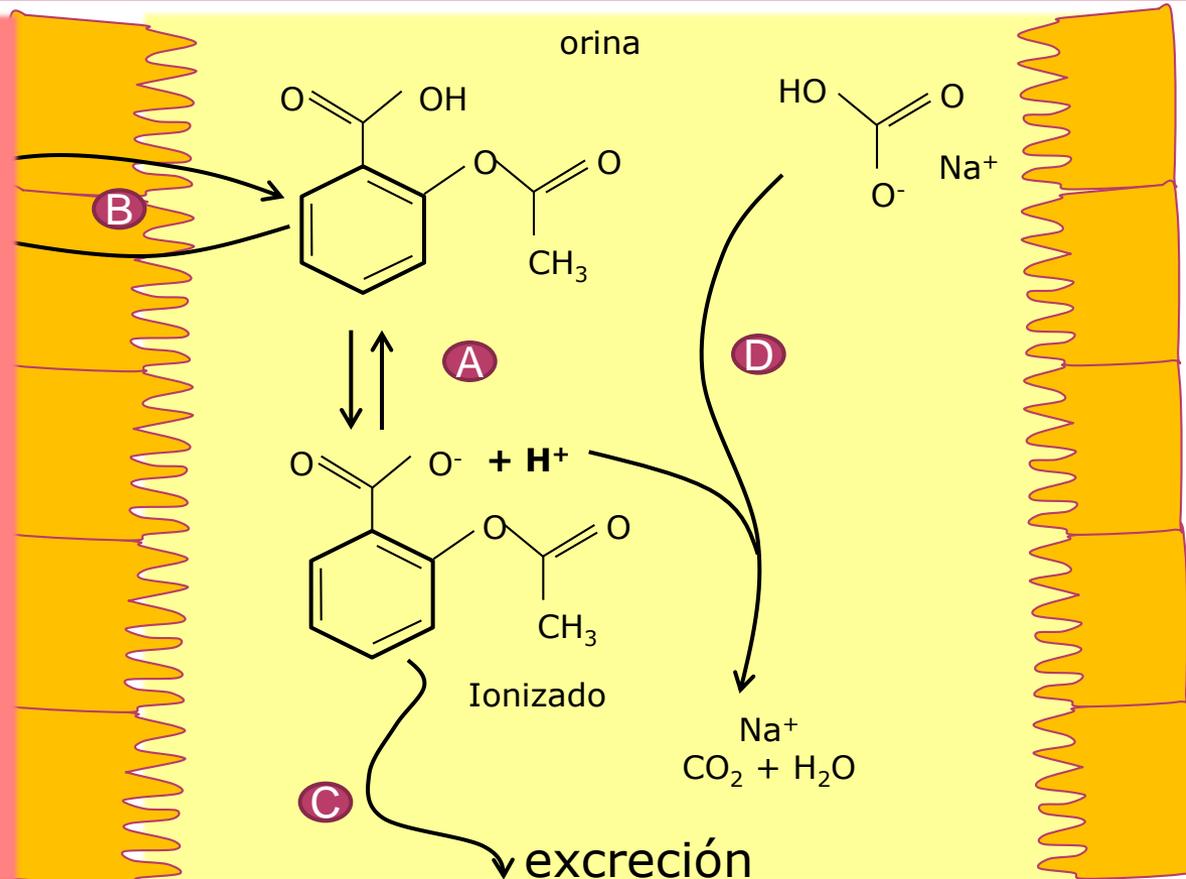
### Ácido débil



# Mecanismos de excreción renal de fármacos

17

## Reabsorción tubular



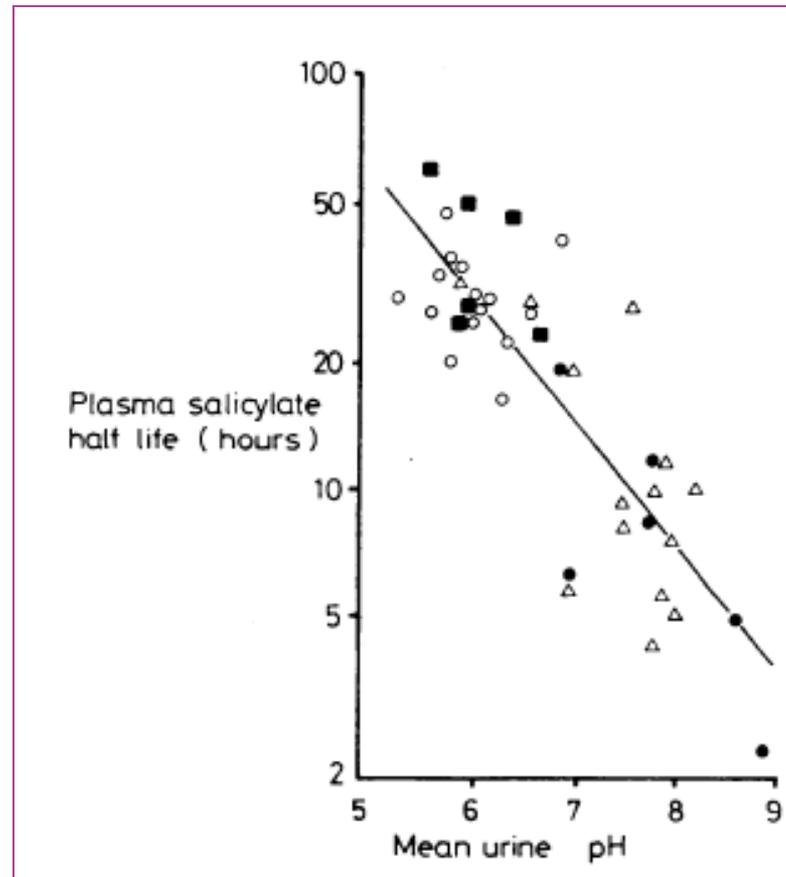
Incremento del aclaramiento renal de ác. salicílico (AS) al alcalinizar la orina con bicarbonato.

El AS es un ácido débil que se ioniza parcialmente (A). Solo la forma no ionizada pasa de sangre a la orina (B). El tratamiento con bicarbonato (D) produce un incremento del pH urinario y da lugar un incremento de la ionización del AS. Esto provoca una disminución de la reabsorción y por tanto un incremento de su excreción en la orina (C).

# Mecanismos de excreción renal de fármacos

18

## Reabsorción tubular



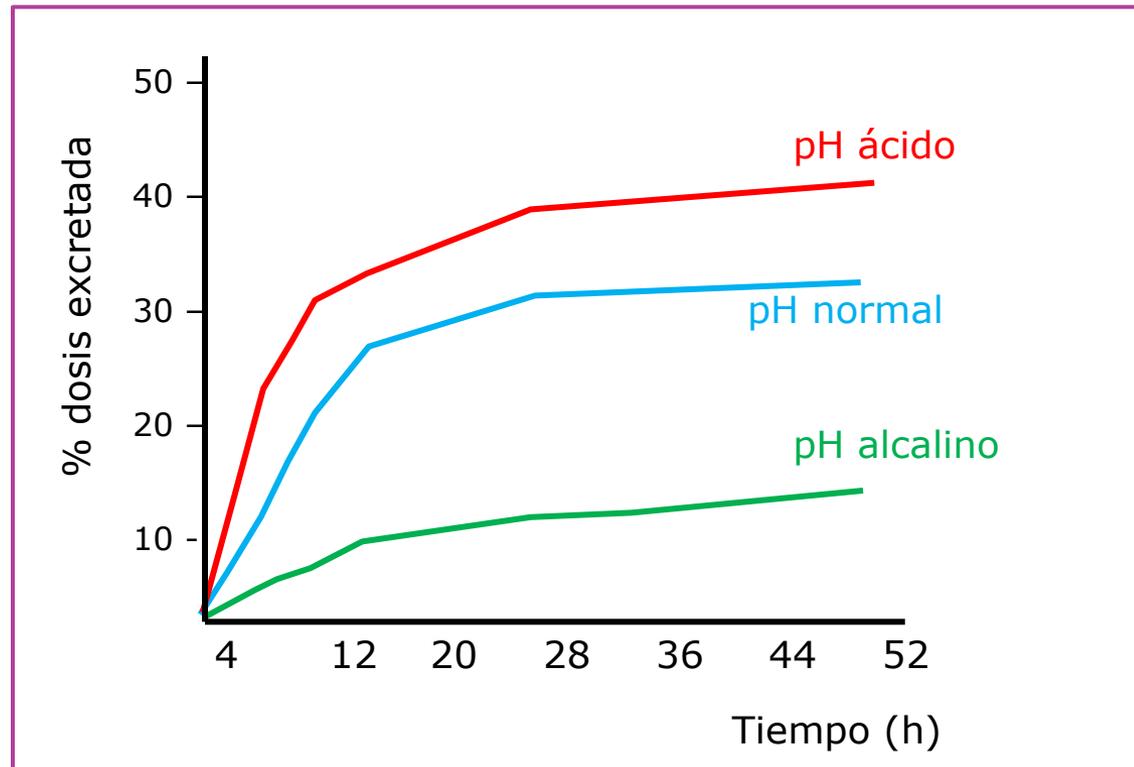
Relación entre la semivida de salicilato y el pH urinario.

*Prescott LF. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;285(6352):1383-1386.*

# Mecanismos de excreción renal de fármacos

19

## Reabsorción tubular



Influencia del pH en la excreción urinaria acumulada de metoxifenamina administrada por vía oral

Adaptado de: Roy S et al. *J Pharm Sci* 1987;76:427-432

# Aclaramiento renal

20

$$dA/dt = Cl_R C_p$$

$dA/dt$  = cantidad de fármaco excretado por unidad de tiempo

$$Cl_R = (Cl_{FR} + Cl_{SR}) \cdot (1 - FR)$$

$Cl_{FR}$  = aclaramiento de filtración renal

$Cl_{SR}$  = aclaramiento de secreción renal

FR = fracción de fármaco filtrado y secretado que es reabsorbido

$$Cl_{FR} = f_u \cdot GFR$$

$f_u$  = fracción de fármaco en sangre no unido a proteínas plasmáticas

GFR = velocidad de filtración glomerular

$$Cl_{SR} = (RBF \cdot f_u \cdot Cl_i) / (RBF + Cl_i)$$

RBF = flujo sanguíneo renal

$Cl_i$  = aclaramiento intrínseco de secreción de fármaco libre

# Aclaramiento renal

21

## Aclaramiento renal de algunos fármacos

Fármaco	Aclaramiento renal (mL/min)
Penicilina G	500
Cefalexina	250
Lidocaína	192
Amikacina	100
Furosemida	95
Indometacina	75
Amobarbital	37
Sulfadiazina	35
Eritromicina	20
Fenitoína	7
Propranolol	5

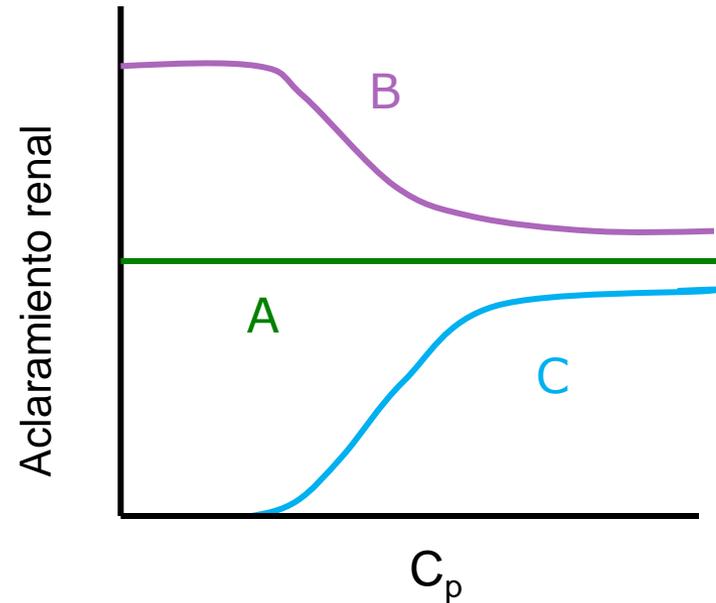
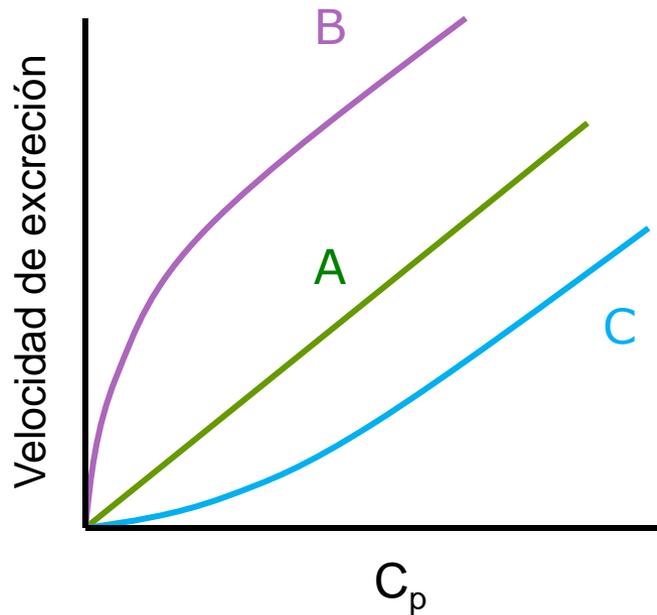
# Factores que modifican la excreción renal

22

1. Concentración plasmática de fármacos
2. Unión a proteínas plasmáticas
3. Flujo sanguíneo renal
4. Interacciones entre fármacos
5. pH urinario
6. Flujo de orina
7. Factores fisiopatológicos:
  - a) Edad
  - b) Sexo
  - c) Dieta
  - d) Estados patológicos:
    - Insuficiencia renal
    - Fallo cardíaco
    - Obesidad

# Factores que modifican la excreción renal: concentración plasmática de fármaco

23

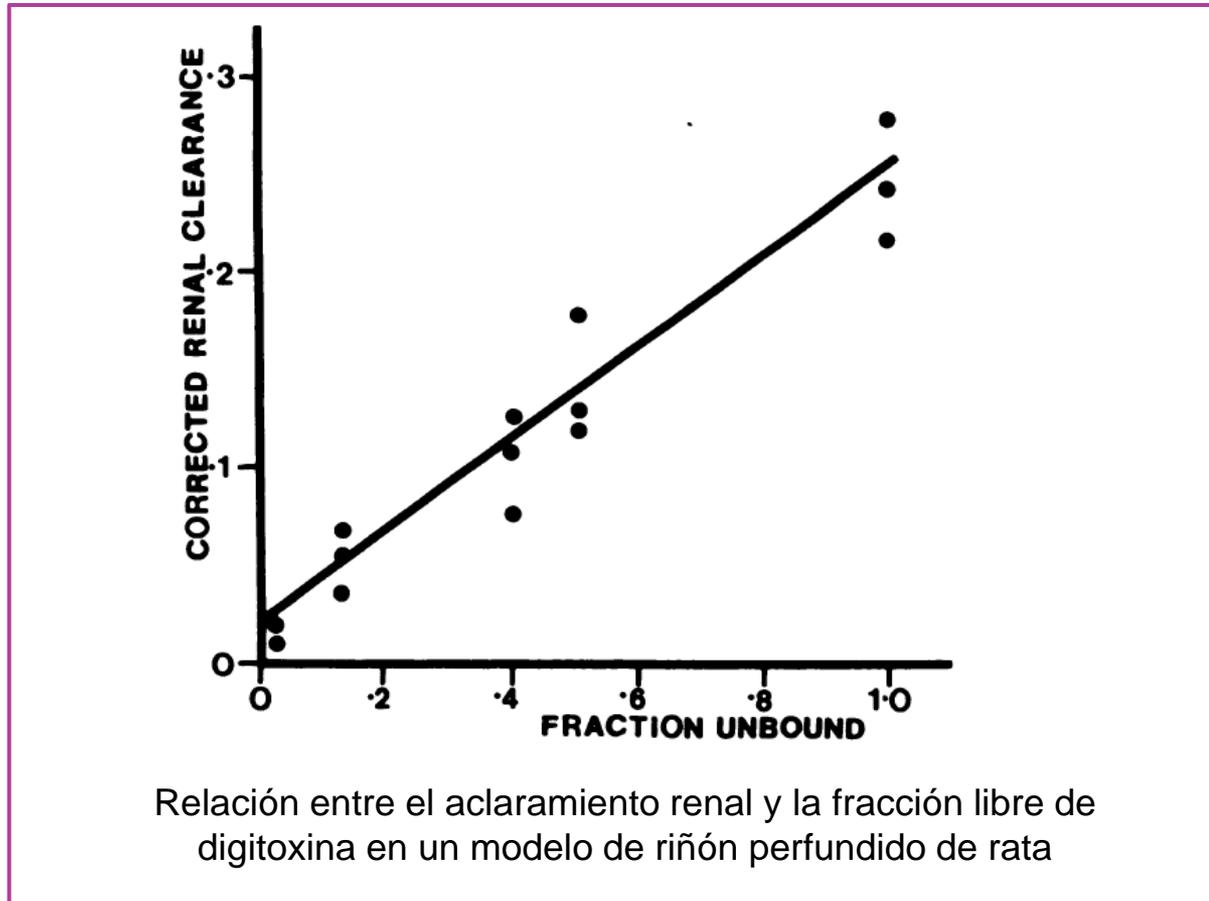


Variación de la velocidad de excreción y del aclaramiento renal con la concentración plasmática de un fármaco que:

- A) sólo se excreta por filtración
- B) sólo se filtra y se secreta
- C) se filtra y se reabsorbe de forma activa

# Factores que modifican la excreción renal: unión a proteínas plasmáticas

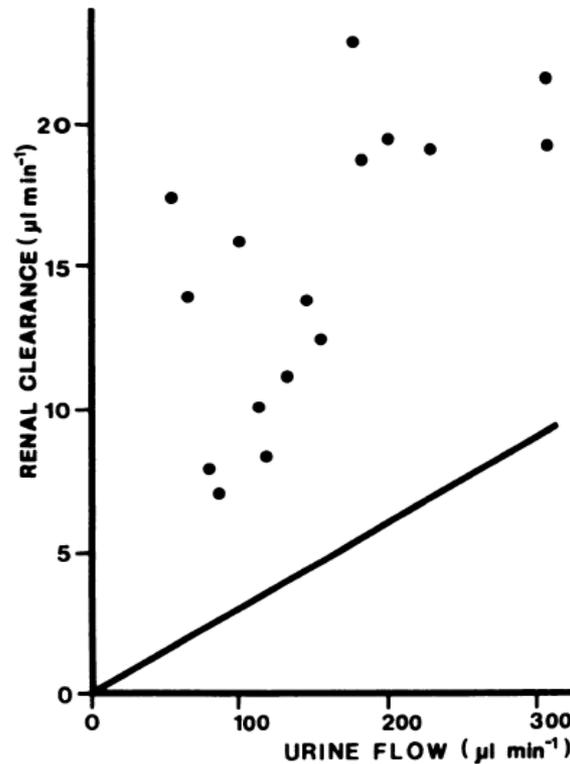
24



Hall S et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;228:174-9.

# Factores que modifican la excreción renal: flujo de orina

25

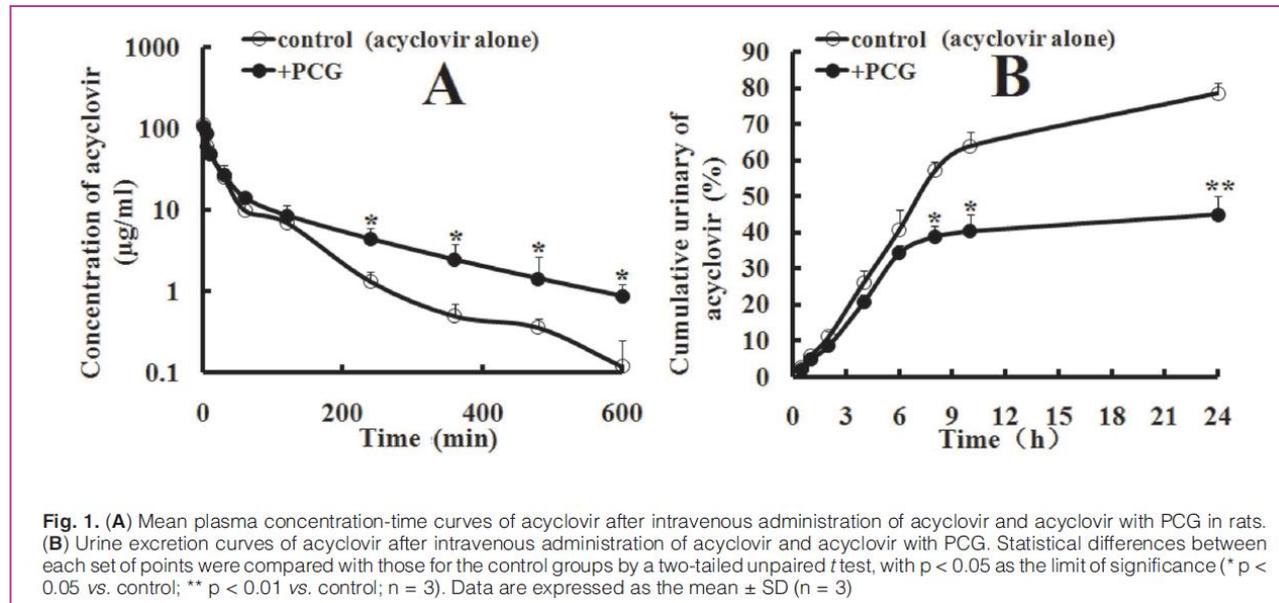


Relación entre el aclaramiento renal de digitoxina y el flujo de orina en un modelo de riñón perfundido de rata

*Hall S et al. J Pharmacol Exp Ther 1984;228:174-9.*

# Factores que modifican la excreción renal: interacciones entre fármacos

26



**Tab. 1.** Pharmacokinetic parameters of acyclovir by intravenous administration. Values represent the means ± SD (*n* = 3). Statistical analyses were conducted using a two-sided unpaired Student's *t*-test

Parameters	Acyclovir	Acyclovir + PCG
$k_e$ (1/min)	0.0117 ± 0.0003	0.0061 ± 0.0006 <sup>a</sup>
MRT (min)	69 ± 2	135 ± 3 <sup>b</sup>
AUC (µg.min/ml)	4988 ± 210	6510 ± 180 <sup>a</sup>
$T_{1/2}$ (min)	59 ± 3	113 ± 12 <sup>b</sup>
$V_d$ (l/kg)	0.51 ± 0.02	0.54 ± 0.04
$CL_T$ (ml/min/kg)	6.00 ± 0.24	4.61 ± 0.19 <sup>a</sup>
$CL_R$ (ml/min/kg)	4.75 ± 0.15	2.07 ± 0.32 <sup>a</sup>

## Interacción entre penicilina G y aciclovir

Ye J et al. *Pharmacol Rep.* 2013;65:505-512.

# Factores que modifican la excreción renal: edad

27

Relación entre la creatinina sérica y la edad en niños menores de un año.

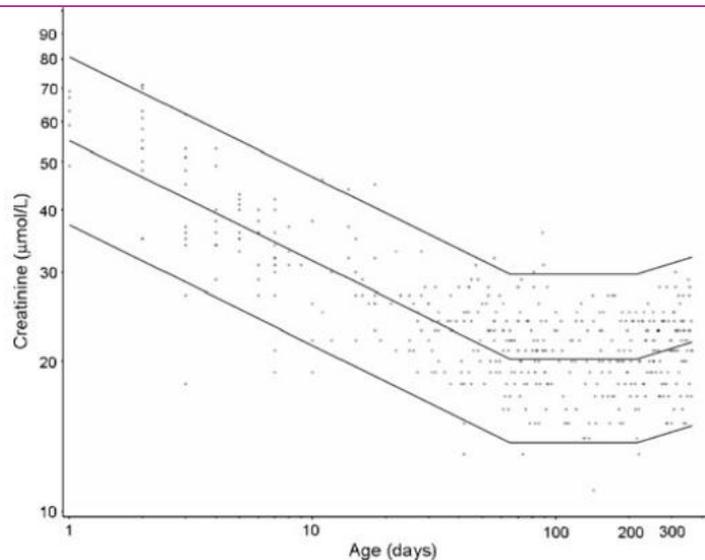


Fig. 1 Reference values of serum creatinine in children younger than 1 year of age. Symbols Individual serum creatinine value of each patient included in the study, lines geometric mean (middle) and the 2.5th (lower) and 97.5th (upper) percentiles

Relación entre el aclaramiento de vancomicina y la edad en neonatos.

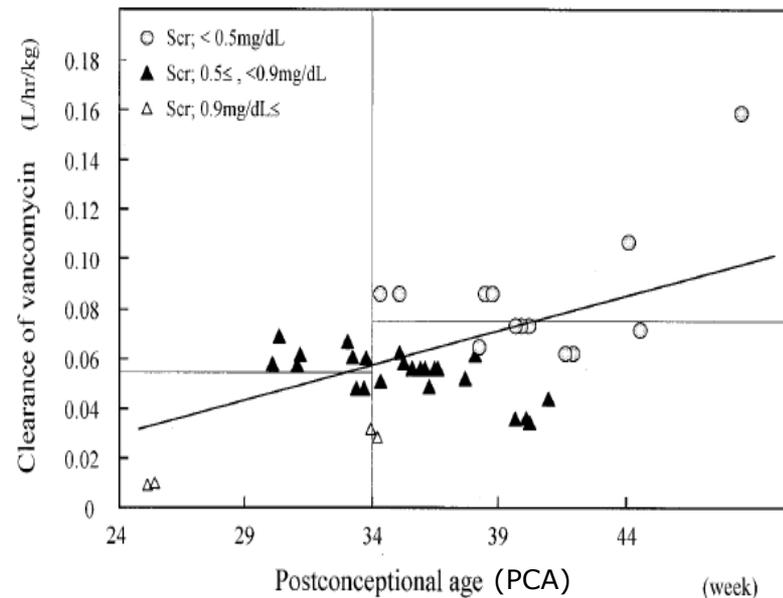


FIG. 2. Relationship between  $CL_{\text{vancomycin}}$  normalized by weight and PCA.  $CL_{\text{vancomycin}}$  was estimated by the Bayesian method. The horizontal lines shows the average  $CL_{\text{vancomycin}}$  for neonates with PCAs of <34 and  $\geq 34$  weeks.  $CL_{\text{vancomycin}}$  normalized by weight still depends on PCA and Cr (Scr).

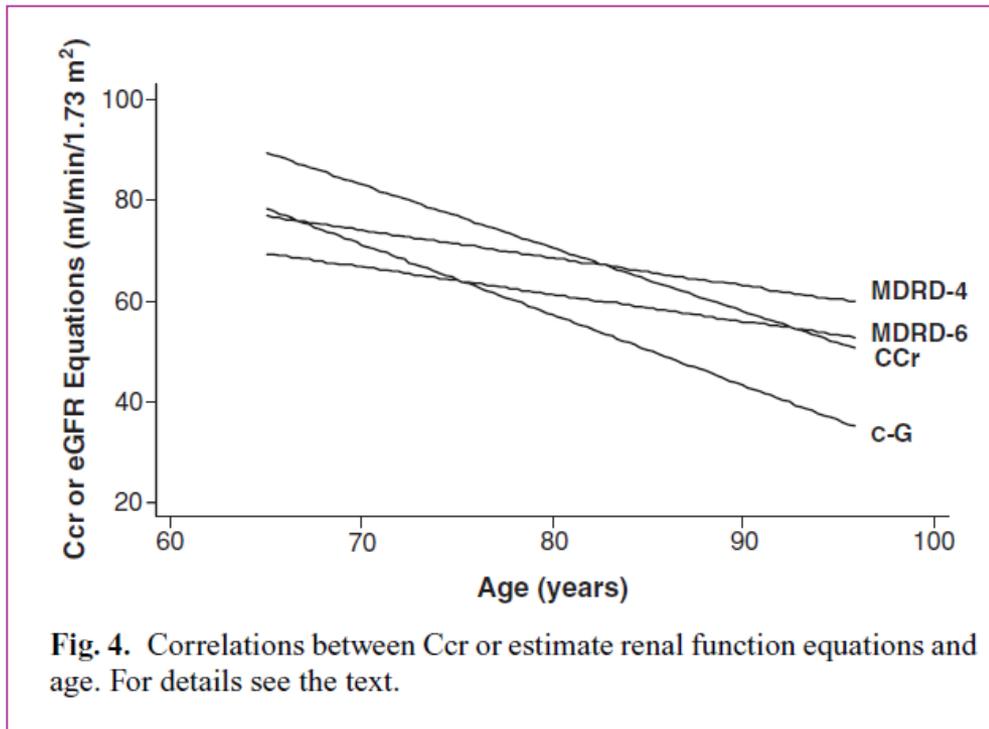
Boer DP et al. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2107–2113

Kimura T et al. *Antimicrob Agents Chemother*. Apr 2004; 48(4): 1159–1167.

# Factores que modifican la excreción renal: edad

28

Relación entre la funcionalidad renal y la edad en individuos mayores de 65 años



*Pizzarelli F et al. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1197–1205*

**Ccr:** aclaramiento de creatinina

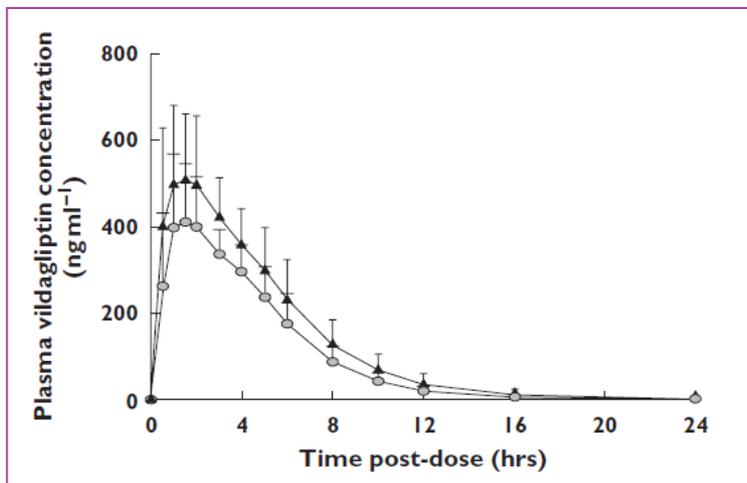
**C-G:** ecuación de Cockcroft–Gault

**MDRD-4:** ecuación *Modification of Diet in Renal Disease* (4 parámetros)

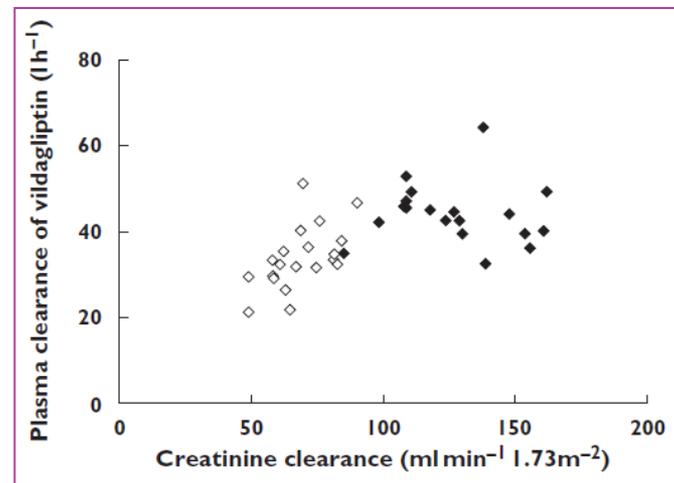
**MDRD-6:** ecuación *Modification of Diet in Renal Disease* (6 parámetros)

# Factores que modifican la excreción renal: edad

29



Plasma concentration–time profiles of vildagliptin after a single 100 mg oral dose according to age (18–40 years, (○); ≥70 years, (▲)),



Creatinine clearance vs. plasma clearance of vildagliptin, (18–40 years, (◆); ≥70 years, (◇)) and (b) LAY151 exposure (18–40 years,

Parámetros farmacocinéticos de vildagliptin tras la administración de 100 mg a voluntarios sanos

Variable	n	t <sub>max</sub> (h) median (min, max)	C <sub>max</sub> (ng ml <sup>-1</sup> ) mean ± SD* (CV%)	AUC(0,t) (ng ml <sup>-1</sup> h) mean ± SD* (CV%)	AUC(0, ∞) (ng ml <sup>-1</sup> h) mean ± SD* (CV%)	t <sub>1/2</sub> (h) mean ± SD* (CV%)	CL/F (l h <sup>-1</sup> ) mean ± SD* (CV%)	CL <sub>R</sub> (l h <sup>-1</sup> ) mean ± SD* (CV%)
Age								
18–40 years	19	2.00 (0.50, 5.00)	488 ± 113 (23)	2318 ± 355 (15)	2329 ± 354 (15)	2.17 ± 0.62 (28)	43.92 ± 7.09 (16)	8.45 ± 2.91 (34)
≥70 years	20	1.50 (0.50, 6.00)	578 ± 179 (31)	3056 ± 696 (23)	3076 ± 698 (23)	2.47 ± 0.94 (38)	34.05 ± 7.47 (22)	5.81 ± 2.16 (37)
P value		0.546†	0.077†	0.0003†	0.0003†	0.232†	0.0001†	0.003†

# Factores que modifican la excreción renal: insuficiencia renal

30

- ❑ Función renal normal:  $Cl_{cr} > 80$  mL/min
- ❑ IR leve:  $30 < Cl_{cr} < 50$  ml/min
- ❑ IR moderada:  $10 < Cl_{cr} < 30$  ml/min
- ❑ IR severa o terminal:  $Cl_{cr} < 10$  mL/min

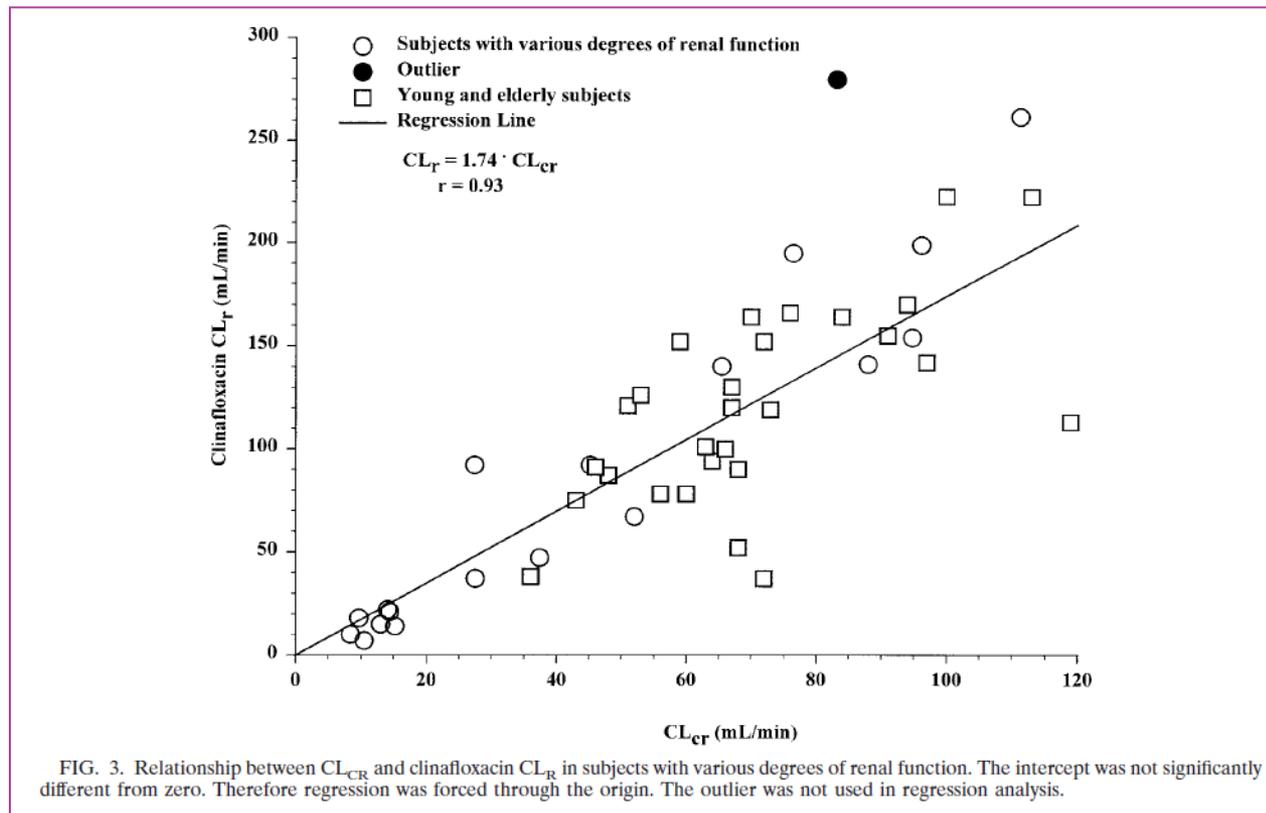
Ecuaciones para el cálculo del aclaramiento de creatinina

	UNIDADES	HOMBRES	MUJERES
Adultos-Jeliffe	mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	$Cl_{cr} = \frac{98 - 0.8(edad - 20)}{S_{cr}}$	$Cl_{cr} = \text{hombre} \times 0,9$
Adultos-Cockcroft y Gault	mL/min	$Cl_{cr} = \frac{(140 - edad) PCI}{72 \times S_{cr}}$	$Cl_{cr} = \text{hombre} \times 0,8$
Niños Schwartz y cols	mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	$Cl_{cr} = \frac{0.45(\text{superficie\_en\_cm})}{S_{cr}}$	Niños 0-1 años
	mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	$Cl_{cr} = \frac{0.55(\text{altura\_en\_cm})}{S_{cr}}$	1-20 años

# Factores que modifican la excreción renal: insuficiencia renal

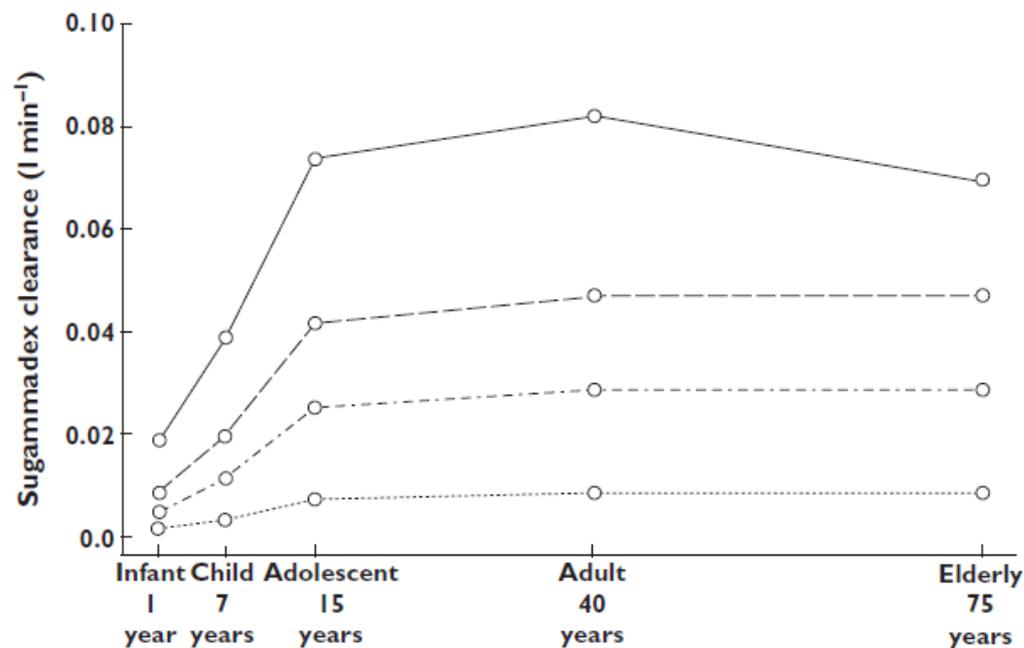
31

Relación entre el aclaramiento renal de clinafloxacin y el aclaramiento de creatinina



# Factores que modifican la excreción renal: insuficiencia renal

32

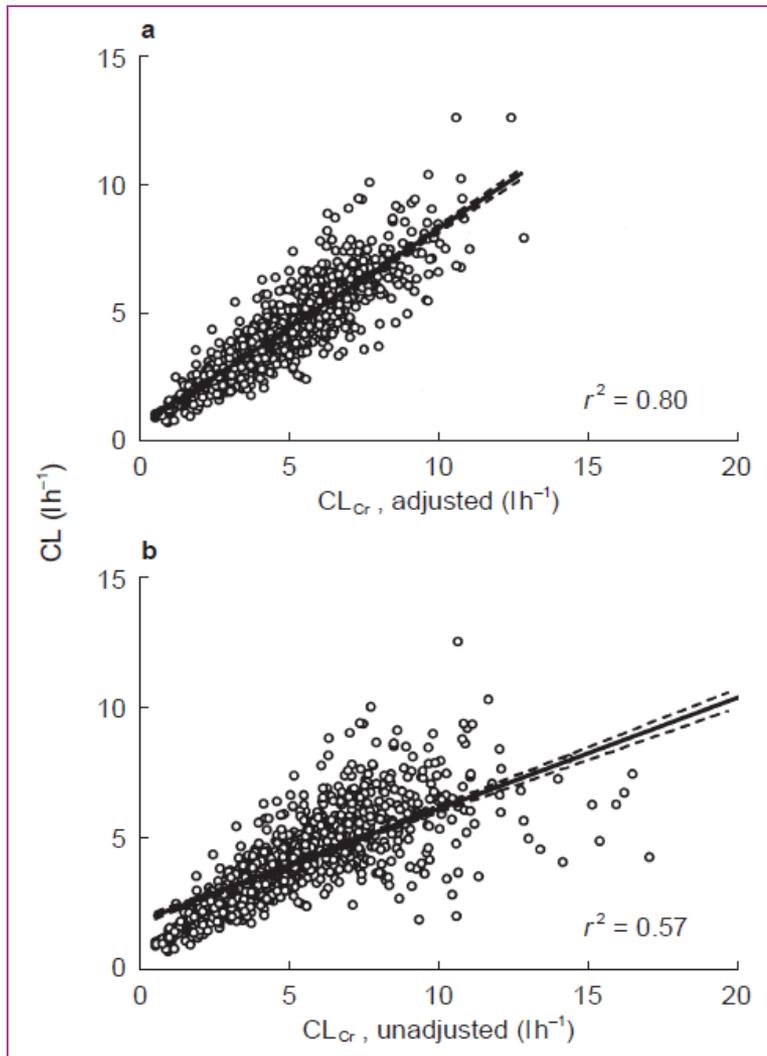


**Figure 4**

Sugammadex clearance in the paediatric, adult and elderly population for various stages of renal function (as defined in Table 4). Normal renal function (—○—○—); Mild renal impairment (---○---○---); Moderate renal impairment (-·-○-·-○-·-); Severe renal impairment (····○····○····)

# Factores que modifican la excreción renal: insuficiencia renal

33



**Figure 3** a) Gentamicin clearance *vs* CL<sub>Cr,adjusted</sub> where values of serum creatinine less than 0.06 mmol l<sup>-1</sup> are set at 0.06 mmol l<sup>-1</sup> and DWT is used instead of LBW. b) Gentamicin clearance *vs* CL<sub>Cr,adjusted</sub> using method of Cockcroft and Gault [19] but using DWT in stead of TBW. The solid line on both graphs represents the line of best fit. The dashed lines represent the 95% confidence interval of the slope.

LBW: lean body weight (peso corporal magro)  
DWT: dosing weight (peso corporal)

*Kirkpatrick CMJ et al. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 637–643*

# Factores que modifican la excreción renal: obesidad

34

Hombres

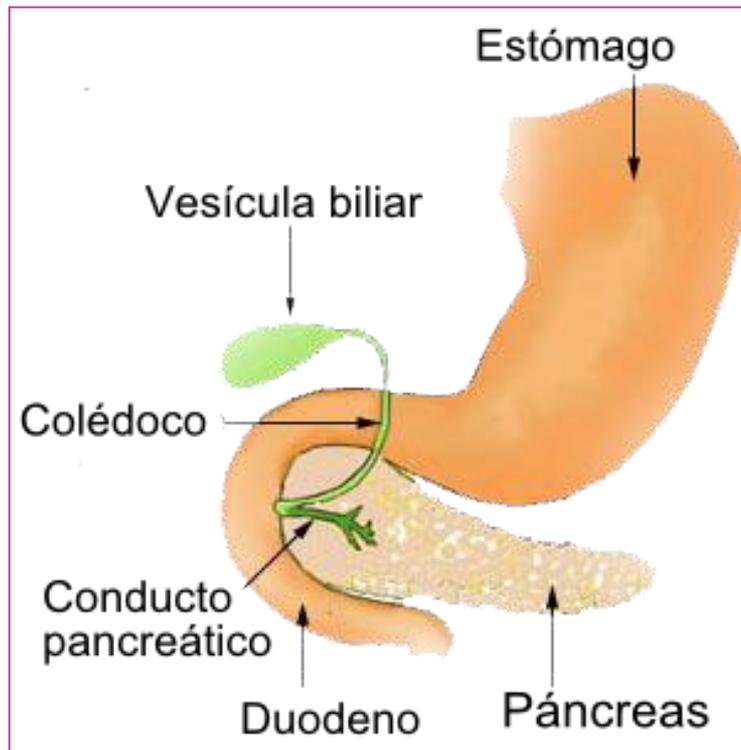
$$Cl_{cr} = \frac{[137 - Edad] \times [(0,285 \times Peso) + (12,1 \times Altura^2)]}{51 \times Cr_s}$$

Mujeres

$$Cl_{cr} = \frac{[146 - Edad] \times [(0,285 \times Peso) + (9,74 \times Altura^2)]}{60 \times Cr_s}$$

# Excreción biliar

35



*Publicado en Wikimedia Commons con licencia Creative Commons Attribution/Share-Alike License*

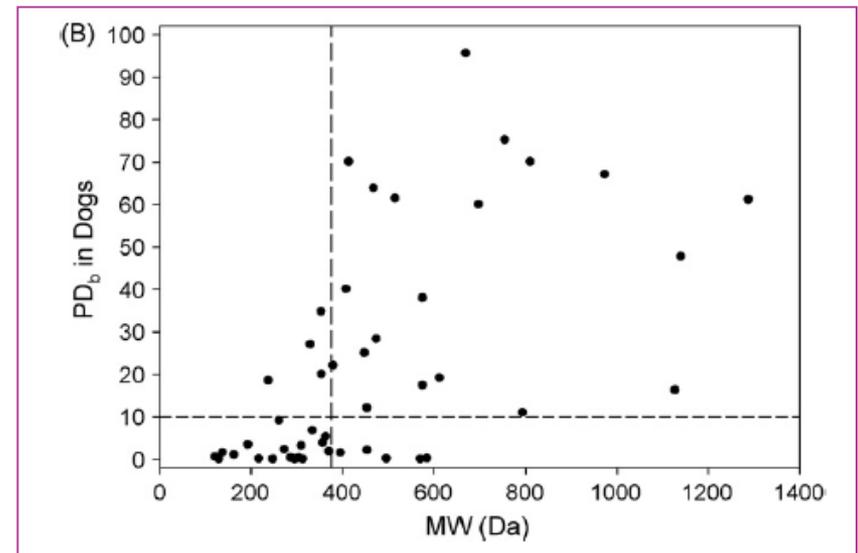
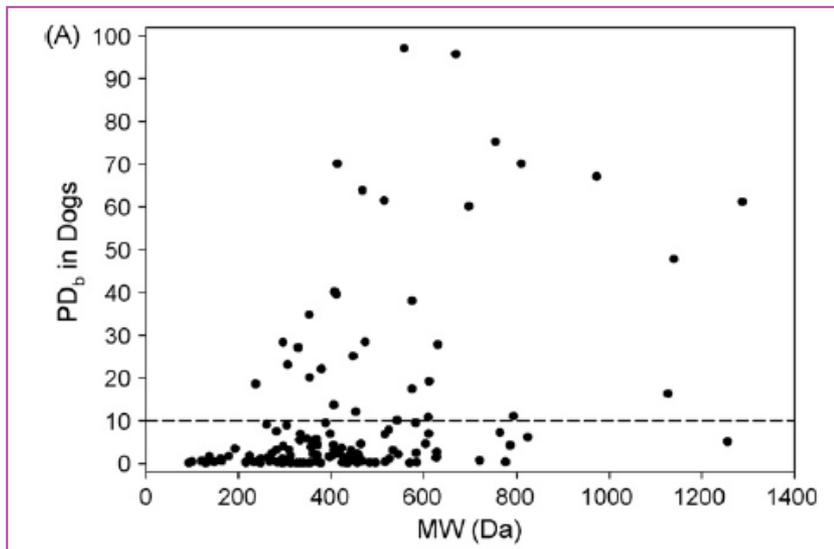
[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Illu\\_pancrease\\_es.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Illu_pancrease_es.png)

# Excreción biliar

36

Factores que influyen en la excreción biliar:

- ❑ Estructura química
- ❑ Peso molecular
- ❑ Polaridad

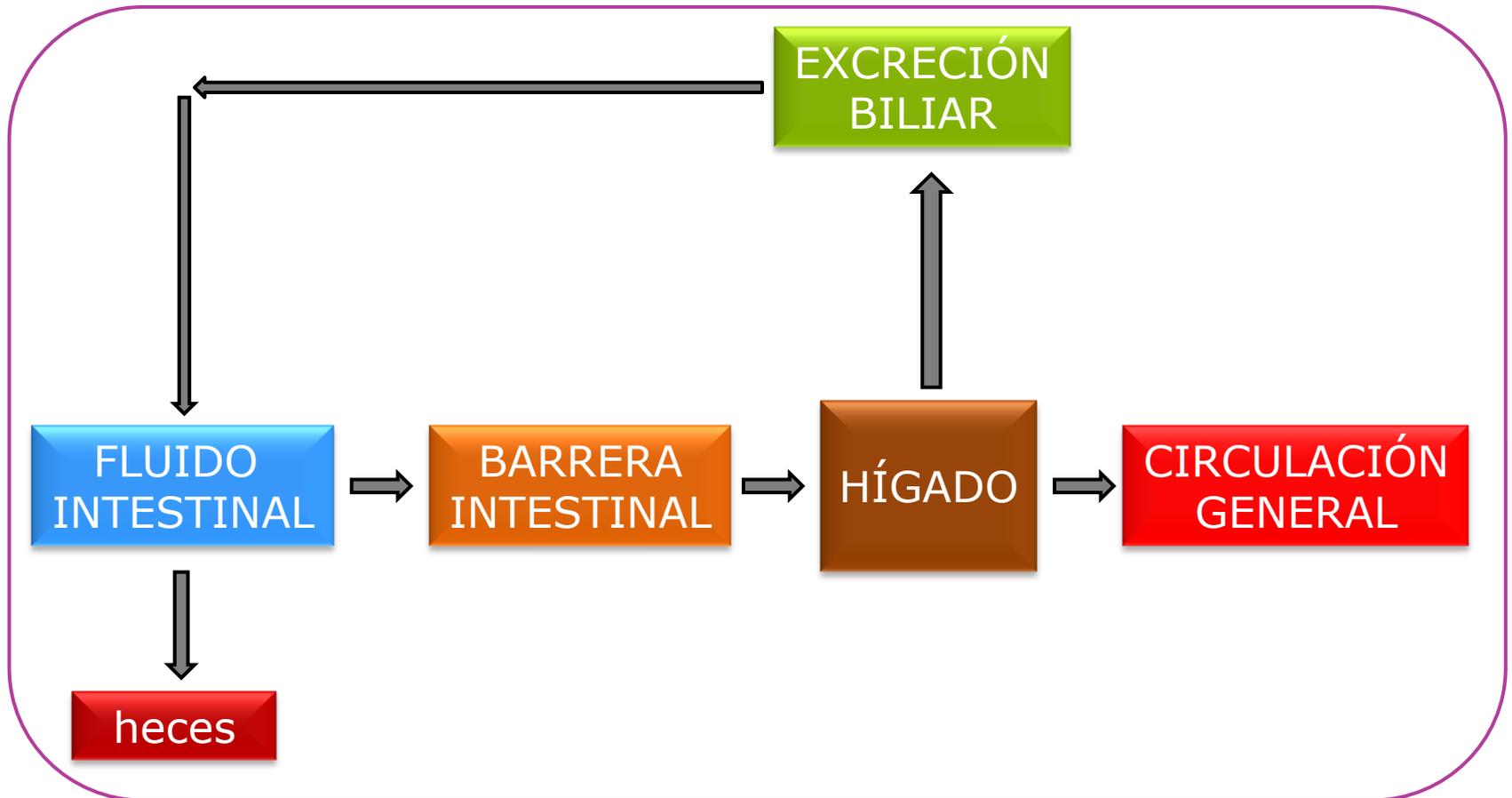


**Fig. 1.** Relationship between  $PD_b$  (% of dose eliminated in bile in parent form) in dogs and molecular weight (MW) of 134 compounds (A) and 49 anions (B). The vertical dashed line in B represents a MW threshold of 375 Da. The horizontal dashed line indicates 10% of administered dose excreted into bile as unchanged drug.

# Excreción biliar

37

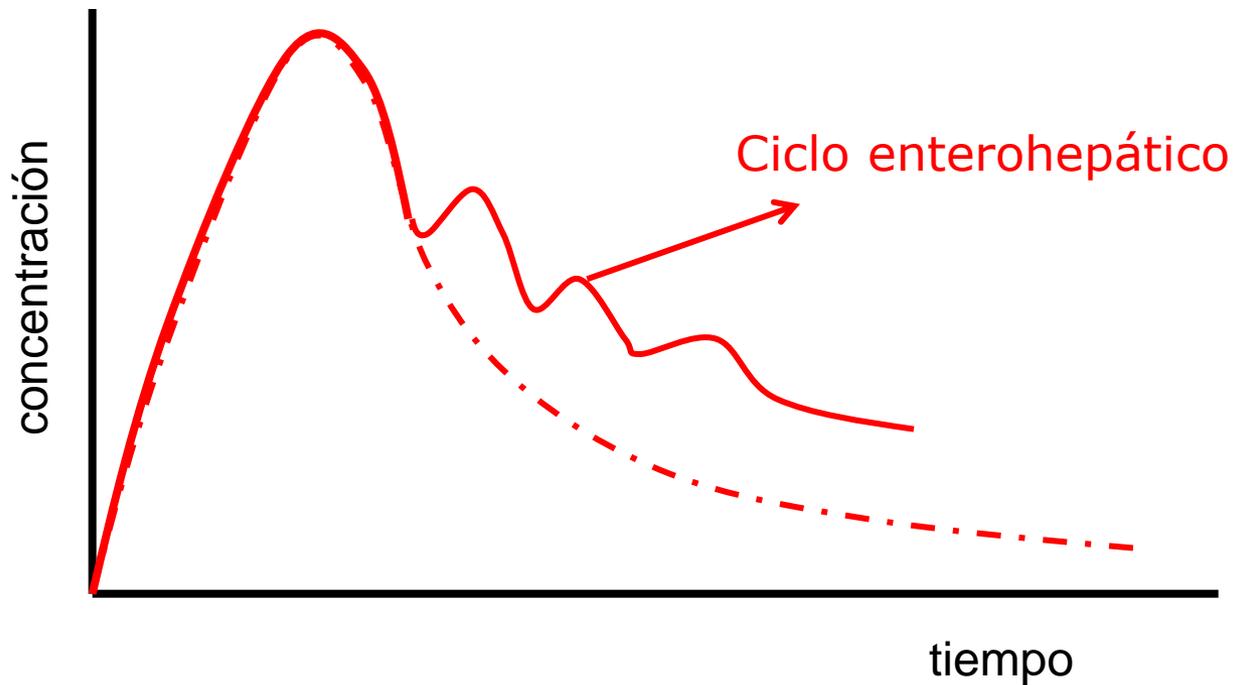
## Ciclo enterohepático



# Excreción biliar

38

## Ciclo enterohepático



# Excreción biliar

39

## Ciclo enterohepático

EPN: epinastina

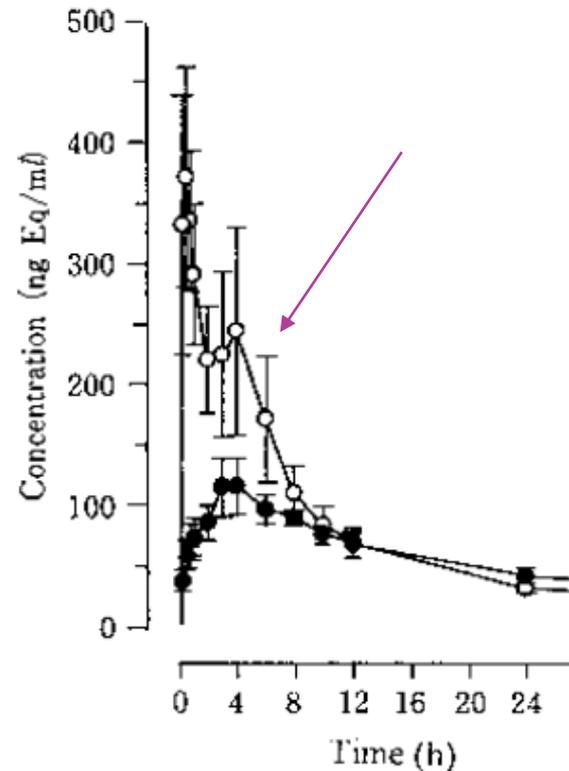


Fig. 3. Blood Concentration of Radioactivity after Oral (5 mg/kg) Administration of  $^{14}\text{C}$ -EPN to Male Rats

Points and vertical bars represent the mean  $\pm$  S.D. ( $n=3-5$ ).  $\circ$ , fasted rat;  $\bullet$ , fed rat.

# Excreción biliar

40

Fármacos que se excretan en bilis:

- ❑ Acenocumarol
- ❑ Cefotaxima
- ❑ Ceftriaxona
- ❑ Ciprofloxacino
- ❑ Cromoglicato
- ❑ Ibuprofeno
- ❑ Ketoprofeno
- ❑ Metotrexato
- ❑ Penicilina
- ❑ Rifampicina

# Excreción salivar

41

Ácidos

$$R = \frac{\left(1 + 10^{pH_{saliva} - pKa}\right) f_{plasma}}{\left(1 + 10^{pH_{plasma} - pKa}\right) f_{saliva}}$$

Bases

$$R = \frac{\left(1 + 10^{pKa - pH_{saliva}}\right) f_{plasma}}{\left(1 + 10^{pKa - pH_{plasma}}\right) f_{saliva}}$$

R: relación saliva/plasma

$f_{plasma}$ : fracción de fármaco libre en plasma

$f_{saliva}$ : fracción de fármaco libre en saliva

# Excreción salivar

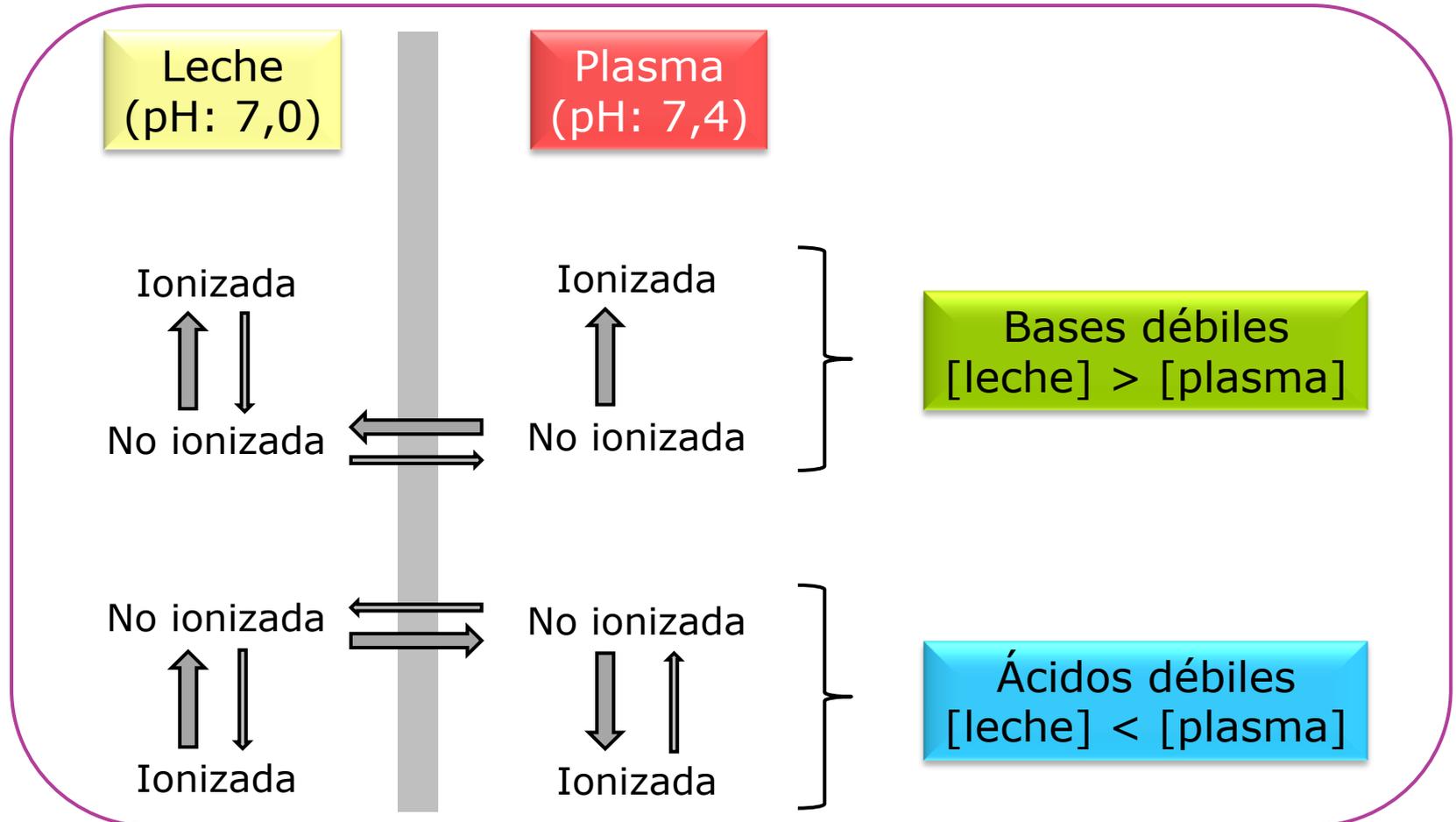
42

## Fármacos que se excretan en saliva

Fármaco	R (saliva/plasma)
Litio	2,85
Metilprednisolona	5,20
Metroprolol	2,90
Lidocaína	1,78
Paracetamol	1,40
Sulfacetamida	0,92
Teofilina	0,75
Digoxina	0,66
Cafeína	0,55
Quinidina	0,51

# Excreción en leche materna

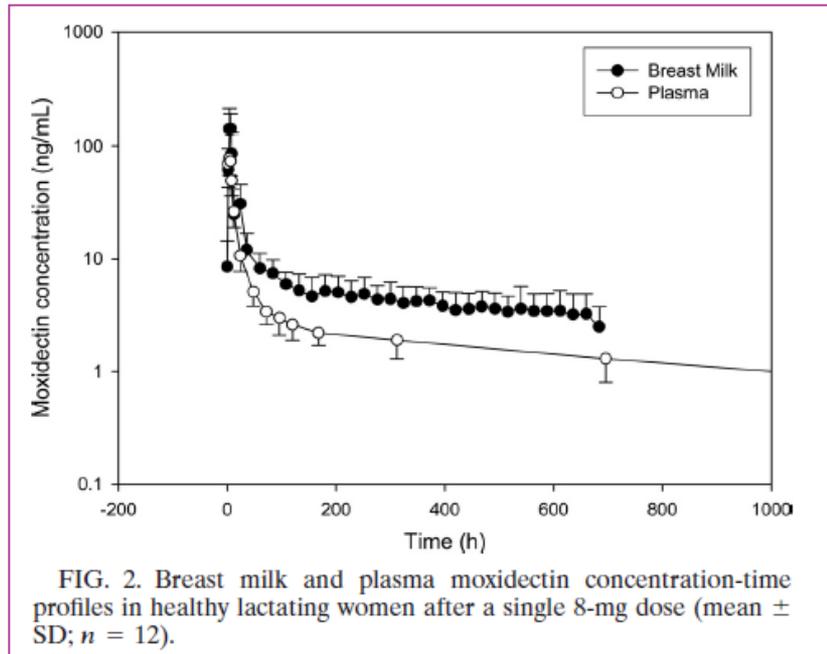
43



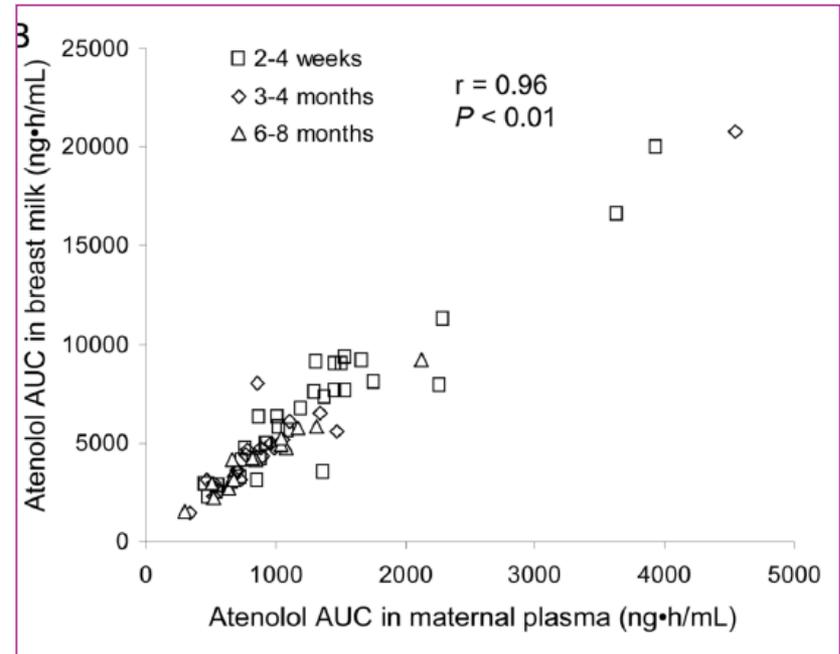
Influencia de la diferencia entre el pH del plasma y la leche sobre el grado de ionización y sobre el paso de fármacos de plasma a la leche. Los fármacos de carácter básico se concentran en la leche.

# Excreción en leche materna

44



Perfil concentración vs tiempo de moxidectin en leche materna y plasma



Relación entre el AUC en leche materna y el AUC en plasma de la madre

*Korth-Bradley JM et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 5200–5204.*

*Keyal S et al. J Clin Pharmacol 2010;50: 1301–1309*

# Excreción en leche materna

45

Fármacos que se excretan en leche materna:

- ❑ Ácido nalidíxico
- ❑ Ampicilina
- ❑ Cafeína
- ❑ Carbamazepina
- ❑ Cloranfenicol
- ❑ Fenobarbital
- ❑ Metadona
- ❑ Metotrexato
- ❑ Morfina
- ❑ Teofilina
- ❑ Tolbutamida

# Excreción en leche materna

46

## Excreción en leche materna durante la lactancia

- Determinantes del riesgo:
  - ▣ Factores dependientes de la madre
    - Dosis
    - Capacidad de biotransformación/excreción
    - Tiempo entre la administración del medicamento y la toma de leche
    - pH sangre/pH leche
  - ▣ Propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas
    - Peso molecular
    - Liposolubilidad
    - Grado de ionización, pKa
    - Unión proteínas plasmáticas
  - ▣ Factores dependientes del lactante
    - Variaciones de la absorción, metabolismo, eliminación