

Tema 3

Metabolismo y eliminación de fármacos

Farmacología en fisioterapia

OpenCourseWare

UPV/EHU OCW-2017

Dr. Iván Manuel Vicente
Dra. María Torrecilla Sesma
Dpto. Farmacología UPV/EHU



Resumen del contenido

Metabolismo de fármacos

Objetivos del metabolismo de fármacos y fases
Reacciones metabólicas de fase I: oxidación y otras
Reacciones metabólicas de fase II: conjugación y otras
Consecuencias biológicas del metabolismo
Factores que condicionan el metabolismo

Excreción de fármacos

Excreción renal de fármacos: mecanismos y efecto del pH
Excreción biliar: circulación enterohepática
Otras vías de excreción: respiratoria, y secreciones glandulares
Concepto de vía media plasmática y aclaramiento renal.

Objetivos del metabolismo de fármacos

Inactivar el fármaco
Facilitar la eliminación (metabolitos polares)

¿Dónde se produce?

- Hígado: reacciones de fase I y II
- Plasma: hidrólisis (colinesterasas)
- Intestino
- Pulmones

Fases del metabolismo

Fase I

Incremento polaridad
Metabolitos activos/inactivos
Profármacos

Fase II

Enlaces covalentes con moléculas endógenas
Conjugados (PM grande, inactivos)
Eliminación renal/biliar

Fases del metabolismo: fase I - oxidación

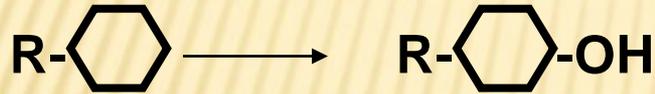
Extramicrosomales (MAO, deshidrogenasas, xantinoxidasa)

Microsomales: Citocromo P450 hepático

oxidación cadena lateral **ibuprofeno**



hidroxilación ciclos **propranolol**



O-desalquilación **codeína**



Otras reacciones de fase I:
**reducción, hidrólisis,
hidratación**

En general, los productos de fase I son
más polares e hidrosolubles

Fases del metabolismo: fase II - conjugación

Son reacciones de síntesis

Los productos suelen ser inactivos (hay excepciones*)

Glucurono-conjugación:

6-GP + UDP → UDPG + P₂

UDPG → UDP-ácido glucurónico (UDPGA)

UDPGA + OH $\left\{ \begin{array}{l} \text{alcohol} \\ \text{fenol} \\ \text{ácido} \end{array} \right. \rightarrow \text{éster glucurónico}$

ej: catecolaminas, hormonas esteroideas, bilirrubina, morfina*

Otras reacciones de fase II: sulfatación, acetilación, metilación, conjugación con glutatión, aminoácidos.

Consecuencias biológicas del metabolismo

1.- INACTIVACION

Ach → ac acetico + colina

2.- ACTIVACION (FARMACO)

Prontosil → sulfamida

Balaciclovir → aciclovir → aciclovir trifosfato

3.- MOLECULAS CON ACTIVIDAD SIMILAR

Imipramina → desipramina

4.- MOLECULAS CON ACTIVIDAD PROLONGADA

Diazepam → N-metil-diazepam

5.- CAMBIO CUALITATIVO DE LA ACTIVIDAD

Iproniazida (antidepresivo) → isoniazida (antituberculoso)

6.- METABOLITOS TOXICOS

Paracetamol → Acetimidocinona

Ejemplos de fármacos con metabolitos activos

Fármaco	Metabolito
aspirina	ácido salicílico
codeína	morfina
diazepam	desmetildiazepam
morfina	morfina-6-glucurónido
prednisona	prednisolona

Activación de profármacos

Profármaco	Enzima	Fármaco
heroína	<i>CYP2D6</i>	morfina
levodopa	<i>DOPA decarboxilasa</i>	dopamina
valaciclovir	<i>esterasa</i>	aciclovir

Factores que condicionan el metabolismo

1.- FISIOLÓGICOS:

Especie

Edad

Raza

2.- GENÉTICOS: alteraciones de enzimas metabolizadoras

Colinesterasa atípica - succinilcolina

Acetiladores rápidos y lentos - isoniacida → acetilhidracina
neuropatía periférica vs hepatotoxicidad

3.- PATOLÓGICOS: hepatotoxicidad

4.- FARMACOLÓGICOS:

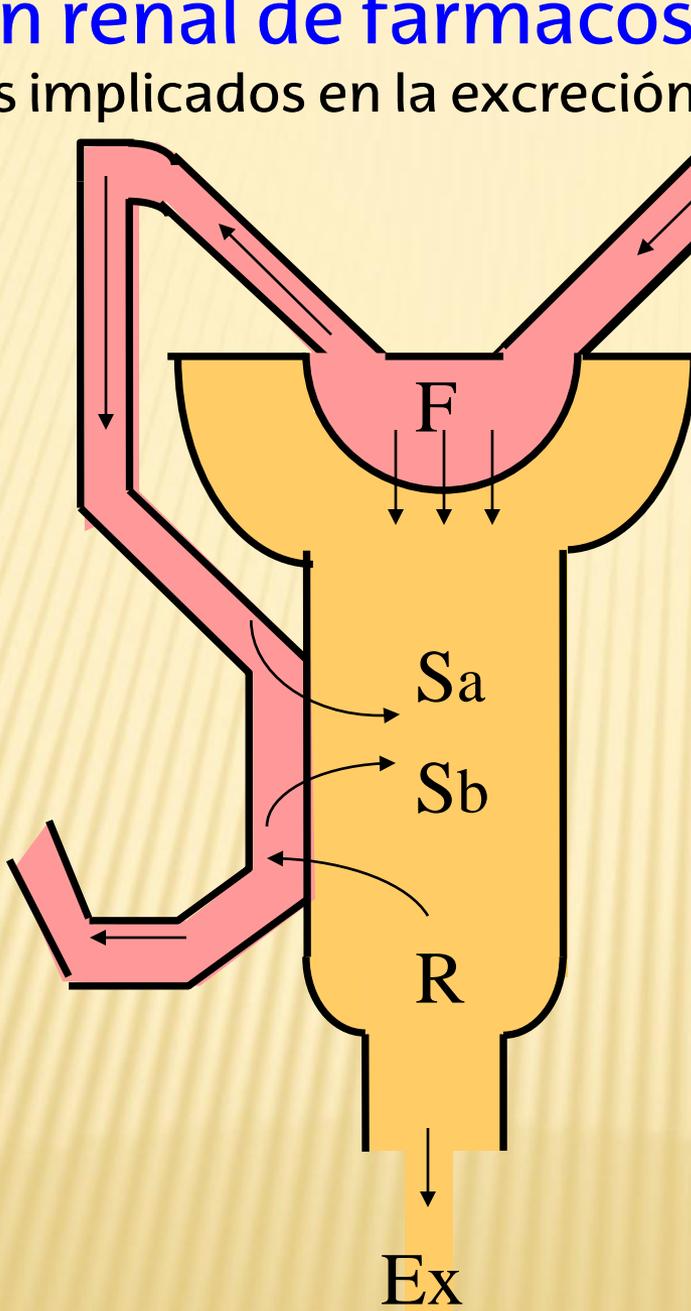
Inhibición enzimática: cloranfenicol

Inducción enzimática: carbamacepina, rifampicina, tabaco

Excreción de fármacos

Excreción renal de fármacos

Mecanismos implicados en la excreción renal de fármacos:



$$Ex = F + S - R$$

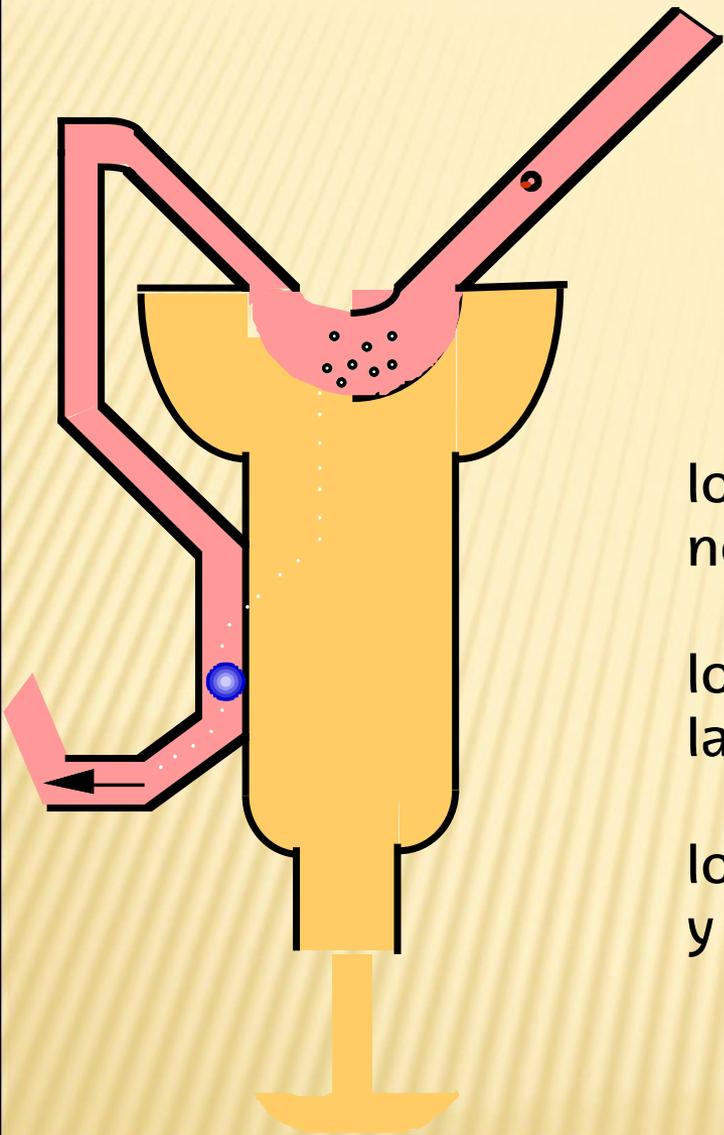
F - filtración glomerular

Sa - secreción tubular activa de ácidos orgánicos

Sb - secreción tubular activa de bases orgánicas

R - reabsorción pasiva de fármacos liposolubles

Ex - eliminación urinaria



los fármacos unidos a proteínas plasmáticas
no son filtrados

los fármacos liposolubles atraviesan
la pared tubular y son reabsorbidos

los fármacos hidrosolubles no la atraviesan
y son eliminados con la orina

Efecto de pH sobre la excreción renal

Fluido	pH
Jugo gástrico	1.0 - 3.0
Duodeno	5.0 - 6.0
Intestino delgado	8.0
Intestino grueso	8.0
Plasma sanguíneo	7.4
Líquido cefaloraquídeo	7.3
Orina	4.0 - 8.0

La modificación del pH urinario produce el cambio de equilibrio entre la forma ionizada y no ionizada

Se acidifica la orina
con cloruro amónico



Eliminación
Farmacos básicos

Se alcaliniza la orina
con bicarbonato sódico



Eliminación
Fármacos ácidos

Excreción biliar de fármacos

Existen tres sistemas de transporte activo a través del epitelio biliar

SISTEMAS DE TRANSPORTE

✓ **MOLECULAS GRANDES** - digoxina, hormonas

✓ **ACIDOS**

- cromoglicato

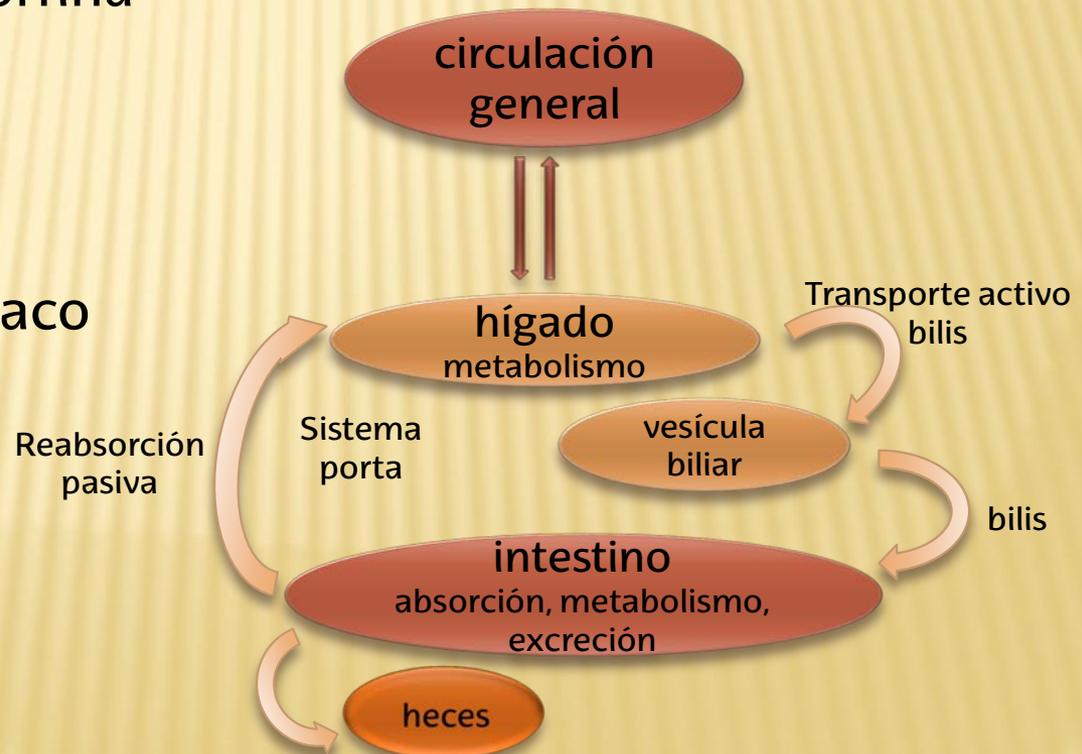
- conjugados glucuronido: morfina

✓ **BASES** succinilcolina

***Circulación enterohepática**

Se crea un reservorio de fármaco
Importante efecto clínico

-Digoxina
-Morfina
-Cloranfenicol



Otras vías de excreción de fármacos

Respiratoria:

vía rápida para sustancias volátiles

- anestésicos generales
- alcohol etílico, mentol

gracias a:

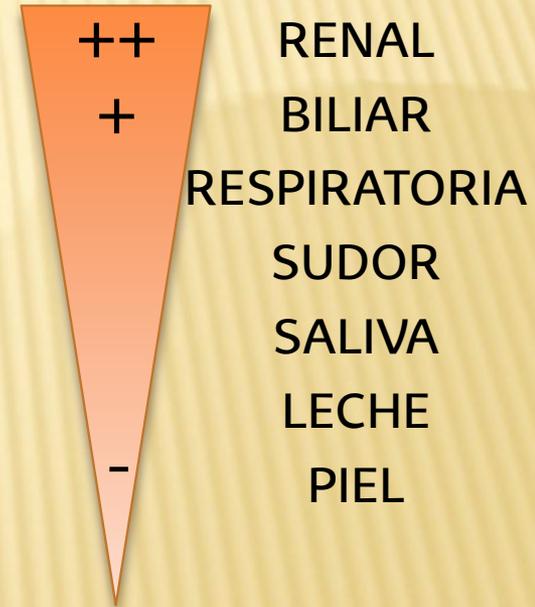
- buena vascularización
- amplia superficie
- delgadez de la membrana alveolar

Secreciones glandulares :

saliva: litio, bismuto, mercurio

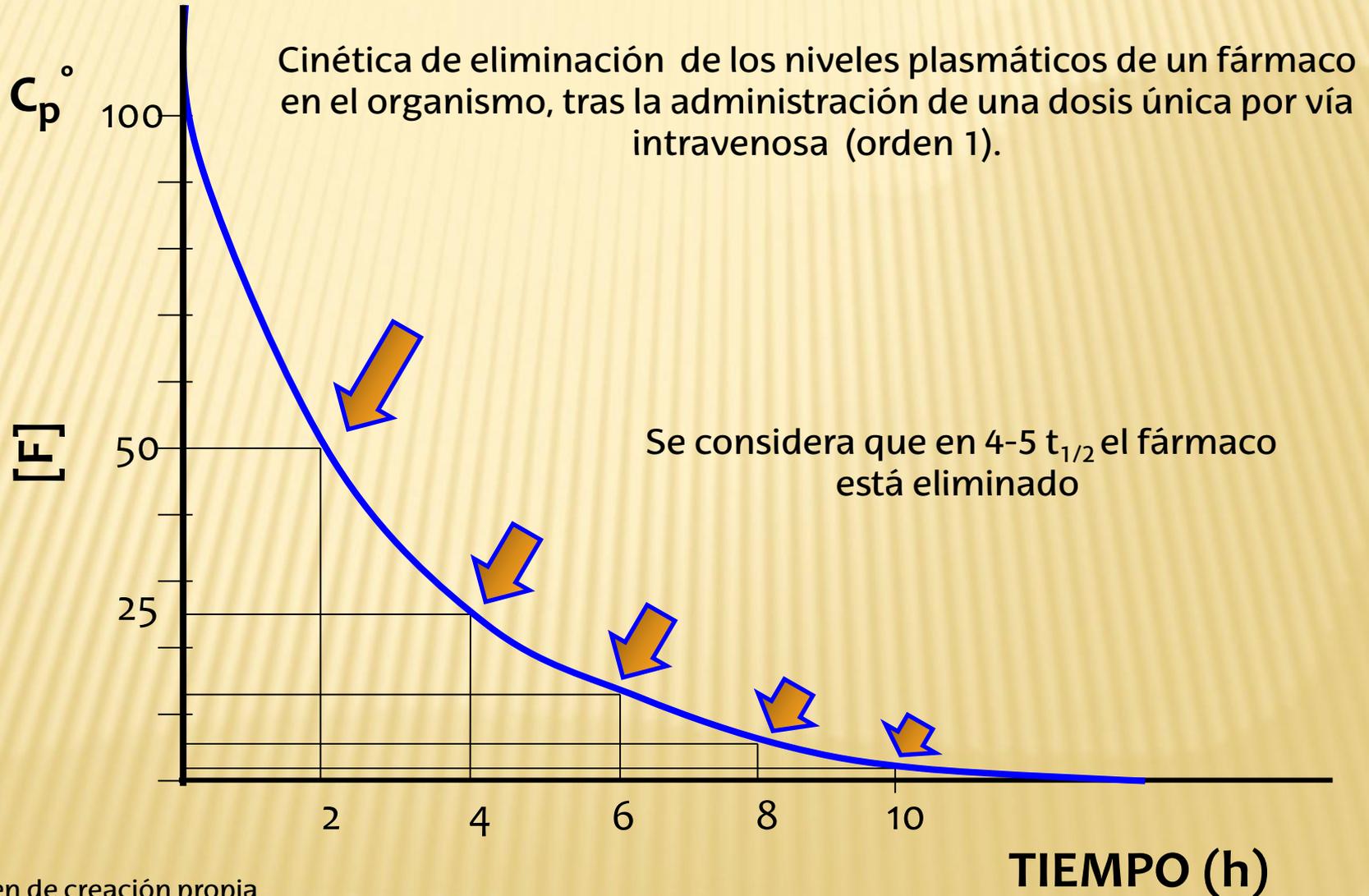
leche: sustancia liposolubles y bases débiles

secreción bronquial: yoduros



Vida media plasmática (semivida, $t_{1/2}$)

Tiempo que transcurre hasta que la concentración plasmática (C_p) de un fármaco descienda a la mitad.



Aclaramiento renal (Cl_r)

Volumen de plasma que se depura de fármaco por unidad de tiempo.

Para calcular el aclaramiento renal de un fármaco tenemos que recoger orina durante 5 vidas medias, medir la cantidad eliminada y relacionarla con la concentración plasmática media.

$$Cl_r = \frac{Q_u}{C_p \times t}$$

flujo plasmático renal ≈ 700 ml/min

filtración glomerular $\approx 100-130$ ml/min

formación de orina ≈ 1 ml/min

Ejemplos:

1. Sin reabsorción-filtración (creatinina, inulina) $Cl_r \approx 100$ ml/min
2. Secreción activa (penicilina) $Cl_r \approx 700$ ml/min

$$Cl_{total} = Cl_r + Cl_{metab} + Cl_{otros}$$