



FARMACOCINETICA. Metabolismo y eliminación de fármacos.

Dr. Pedro Guerra López



Terminación de la acción de los fármacos

- Metabolismo (Biotransformación)- **Higado**
- Excreción- **Riñones**
 - **Higado, bilis**
 - **Pulmones**
- **Redistribucion**



Metabolismo. Definición.

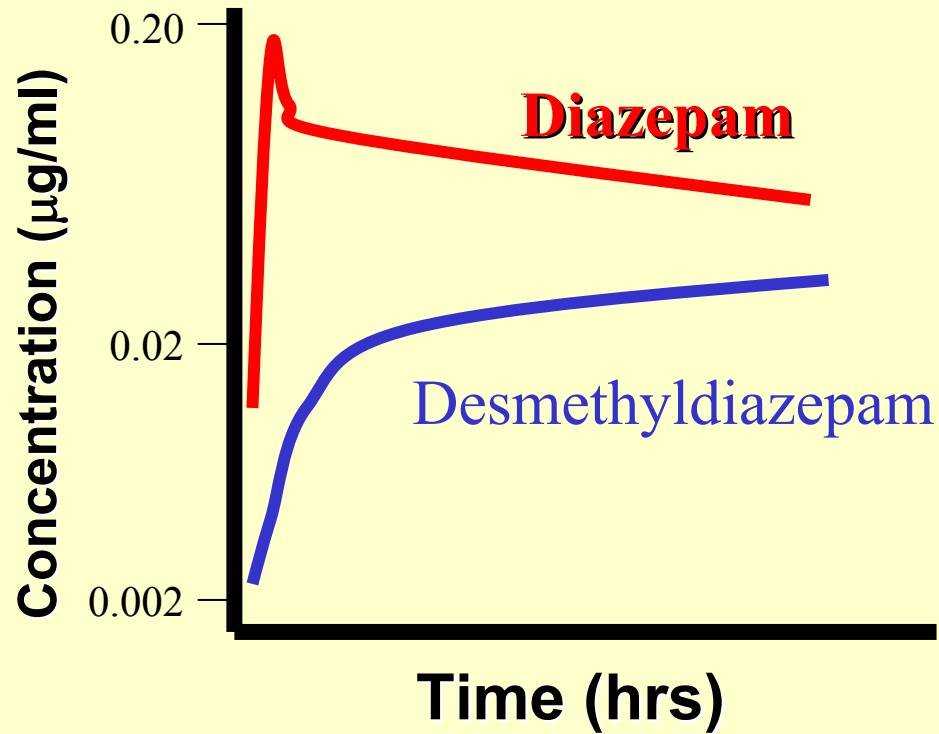
- **Conversión química o transformación, de fármacos o sustancias endógenas en compuestos más fáciles de eliminar.**
- **En términos de metabolismo estas modificaciones pueden producir metabolitos activos, metabolitos inactivos, productos metabólicos con menor, mayor o distinta actividad farmacológica.**



Metabolismo de fármacos.

- Usualmente inactiva el fármaco
- Puede producir metabolitos activos (e.g., aspirina, diazepam (Valium[®])).
- Puede producir metabolitos tóxicos (isoniazida).
- A menudo resulta en productos polares muy ionizados.
- Algunos fármacos se eliminan sin metabolizar (digoxina).

Concentraciones plasmaticas de diazepam y desmetildiazepam



Metabolismo. Tipos de reacciones metabólicas.



- **Reacciones de fase 1**

- Suelen ser oxidaciones, reducciones o hidrólisis que introducen en la estructura un grupo reactivo que lo convierte en químicamente más activo (funcionalización)

- **Reacciones de fase 2**

- Suelen ser reacciones de conjugación, que por regla general inactivan al fármaco. Suelen actuar sobre el grupo reactivo introducido en la fase 1. (con ácido glucurónico, con sulfatos, acetatos, con metilos, glutatión, o amino ácidos)

Metabolismo. Reacciones de primera fase



- Las más frecuentes son las **oxidaciones**
- Se catalizan en el sistema de oxigenasa de función mixta, cuyo sistema más importante es el **Citocromo P-450**
- Existen unas 100 isoenzimas del sistema P-450.
- CYPs tienen pesos moleculares entre 45- 60 kDa.
- Frecuentemente, dos o más isoenzimas catalizan el mismo tipo de reacción, indicando falta de especificidad.

Algunos ejemplos de reacciones de fase 1



- **Hidroxilación alifática: ibuprofeno, pentobarbital**
- **Hidroxilación aromática: fenitoina, propranolol, hormonas esteroides**
- **(N-, O-, S-) Dealquilación: etilmorfina, aminopirina**
- **N- oxidación, S- oxidación: clorfeniramina, clorpromacina, cimetidina**
- **Dehalogenación: halotano, metoxiflurano**

Metabolismo. Tipos de reacciones metabólicas.

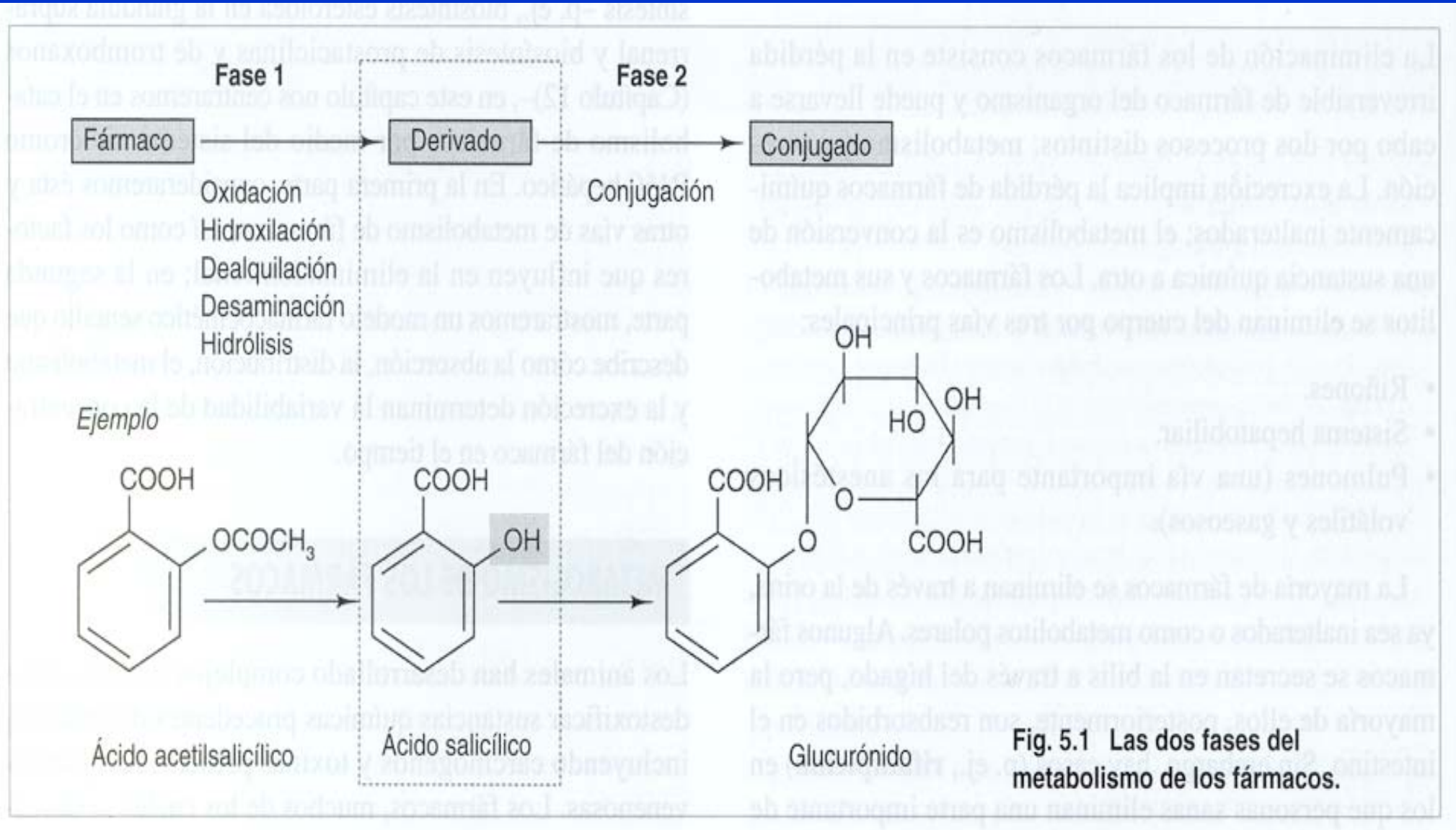
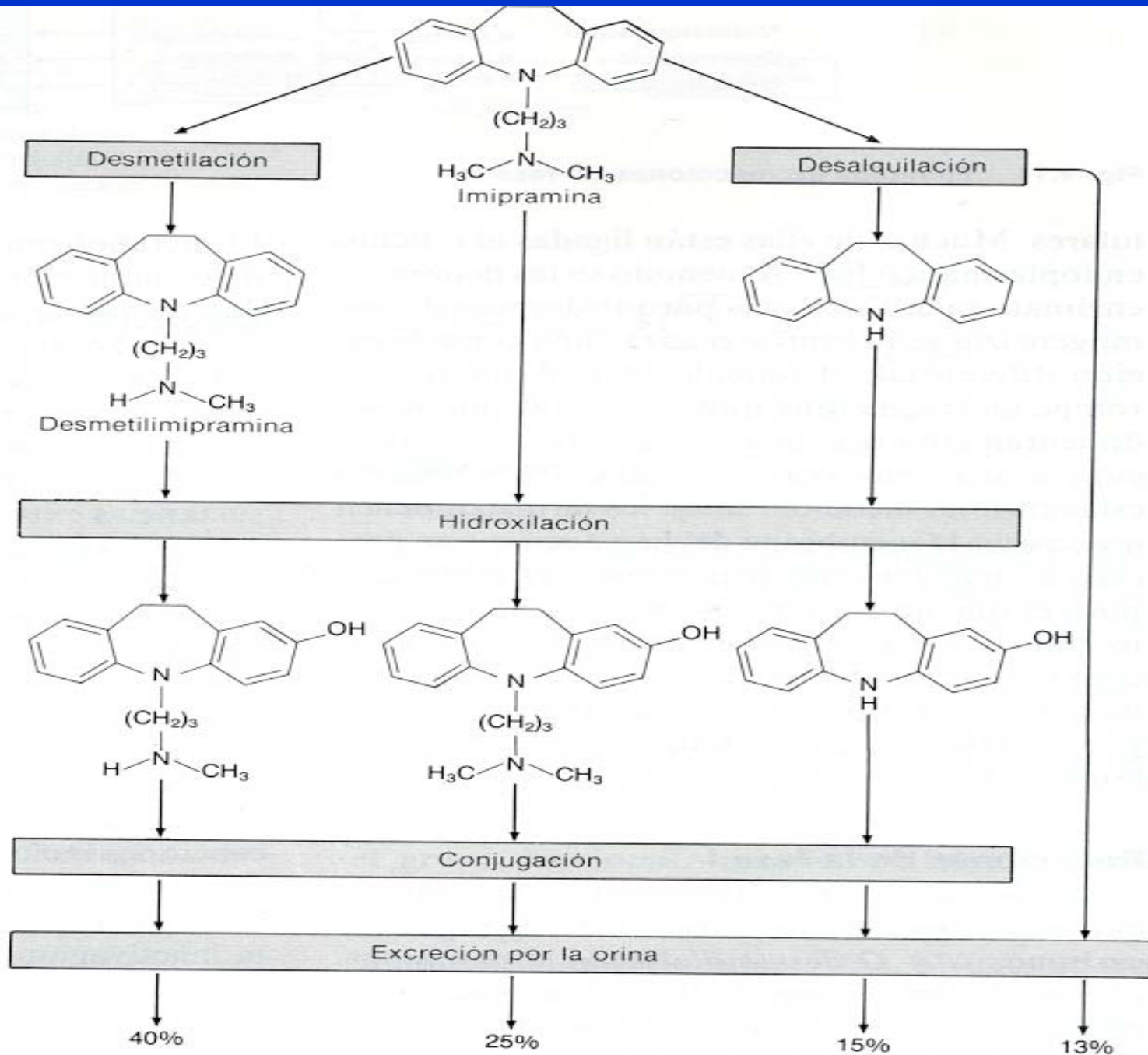


Fig. 5.1 Las dos fases del metabolismo de los fármacos.





La Superfamilia CYP. El citocromo P450

- **Hay 13 familias CYP (1-13)**
 - 1, 2, 3 son las más importantes para el metabolismo de fármacos en humanos. Las familias se basan en homología de secuencias proteicas. Todos los miembros de la familia tienen al menos el 40% de los aminoácidos iguales.
- **Hay 22 subfamilias (A, B, C...)**
 - Los miembros de una misma subfamilia tienen > 55% de aminoácidos iguales.
- **Hay 60 isoformas específicas**
 - Las más importantes para el metabolismo de fármacos son: *CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4.*

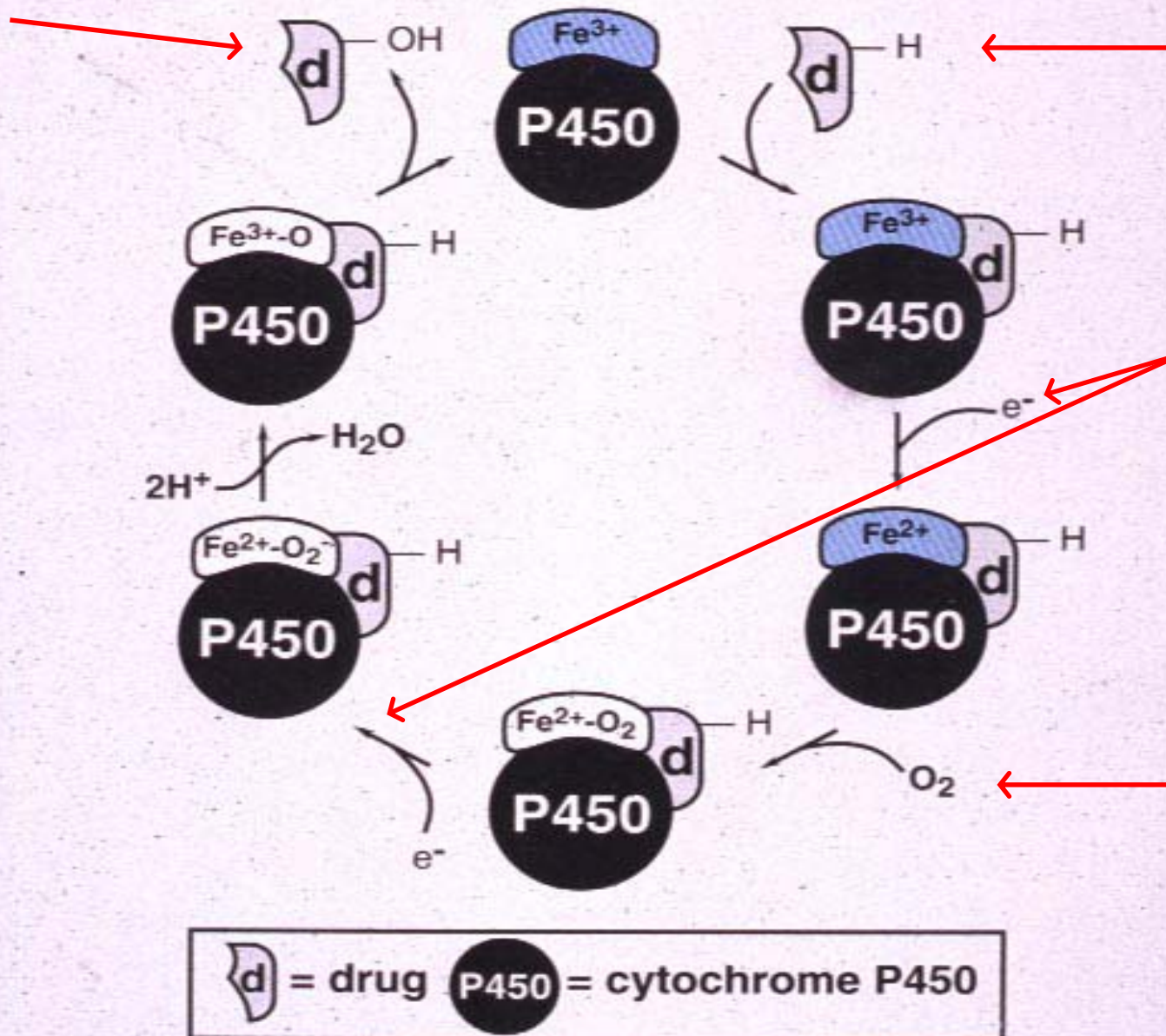


La Superfamilia CYP. El citocromo P450

- El Citocromo P450 es todo un grupo de isoenzimas responsables del metabolismo de muchos de los fármacos más frecuentemente prescritos.
- La isoforma más habitual es la 3A4 que representa el 30-60% de las isoenzimas a nivel hepático y el 70% de las formas intestinales.
- Cuando se utilizan concomitantemente dos fármacos que comparten vía metabólica pueden aparecer interacciones.

Reaction product

Note the $\text{Fe}^{2+} / \text{Fe}^{3+}$ valence transitions.



Parent of binds ferric state of enzyme.

Electrons from NADPH via reductase

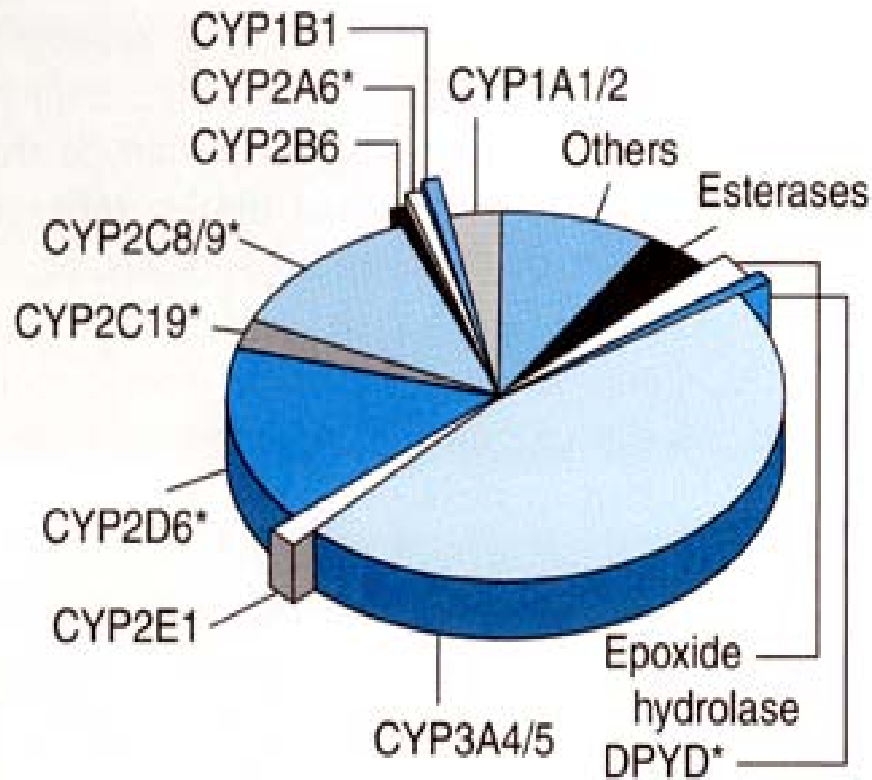
Molecular oxygen

Figure 1-3. Cytochrome P450 mechanism of oxygen activation and drug oxidation.

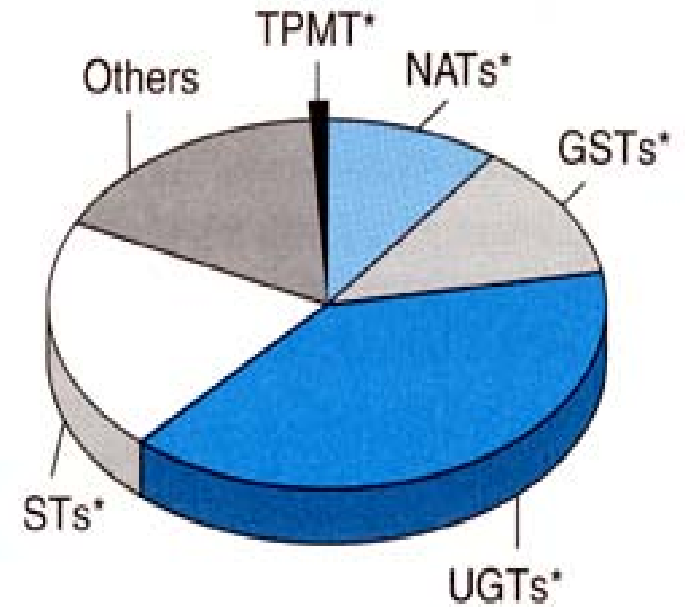


Contribución estimada de reacciones enzimáticas fase I y fase II al metabolismo de fármacos.

Phase I



Phase II



Algunos fármacos metabolizados vía citocromo P450



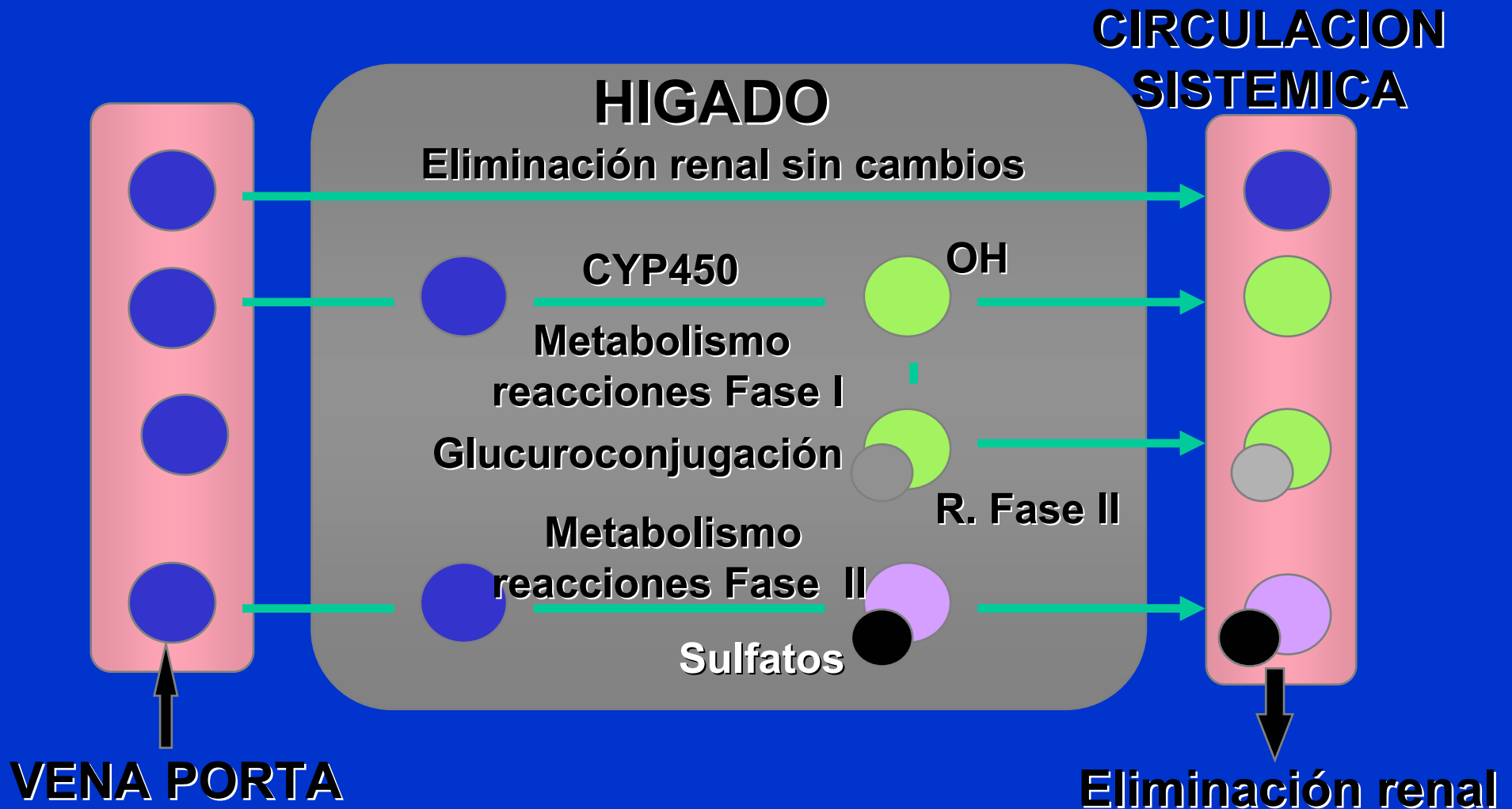
CYP	Participación	Fármaco
• 2C8, 2C9	15.8%	Tolbutamida, Diclofenaco, Fenitoina, Warfarina
• 2C18, 2C19	8.3%	Diacepam, Omeprazol, S-Mefenitoina
• 2D6	18.8%	Codeina, Debrisoquina, Dextrometorfan, Esparteina
• 3A4, 3A5	34.1	Carbamacepina, Cortisol, Diacepam, Eritromicina, Midazolam, Nifedipina, Omeprazol



Reacciones metabólicas de fase 2

- **Son no-CYP**
- **Conjugaciones (isoniacida, procainamida)**
 - **Glucuronidación** UDP glucuronosiltransferasas (**alta capacidad**)
 - **Sulfatación** sulfotransferasas (**baja capacidad**)
 - **Acetilación** N-acetyltransferasas (**capacidad variable**)
 - **Otras conjugaciones: O- Metilación, S-Metilación**
- **Conjugaciones con Aminoácidos (Glicina, Taurina, Glutati6n)**

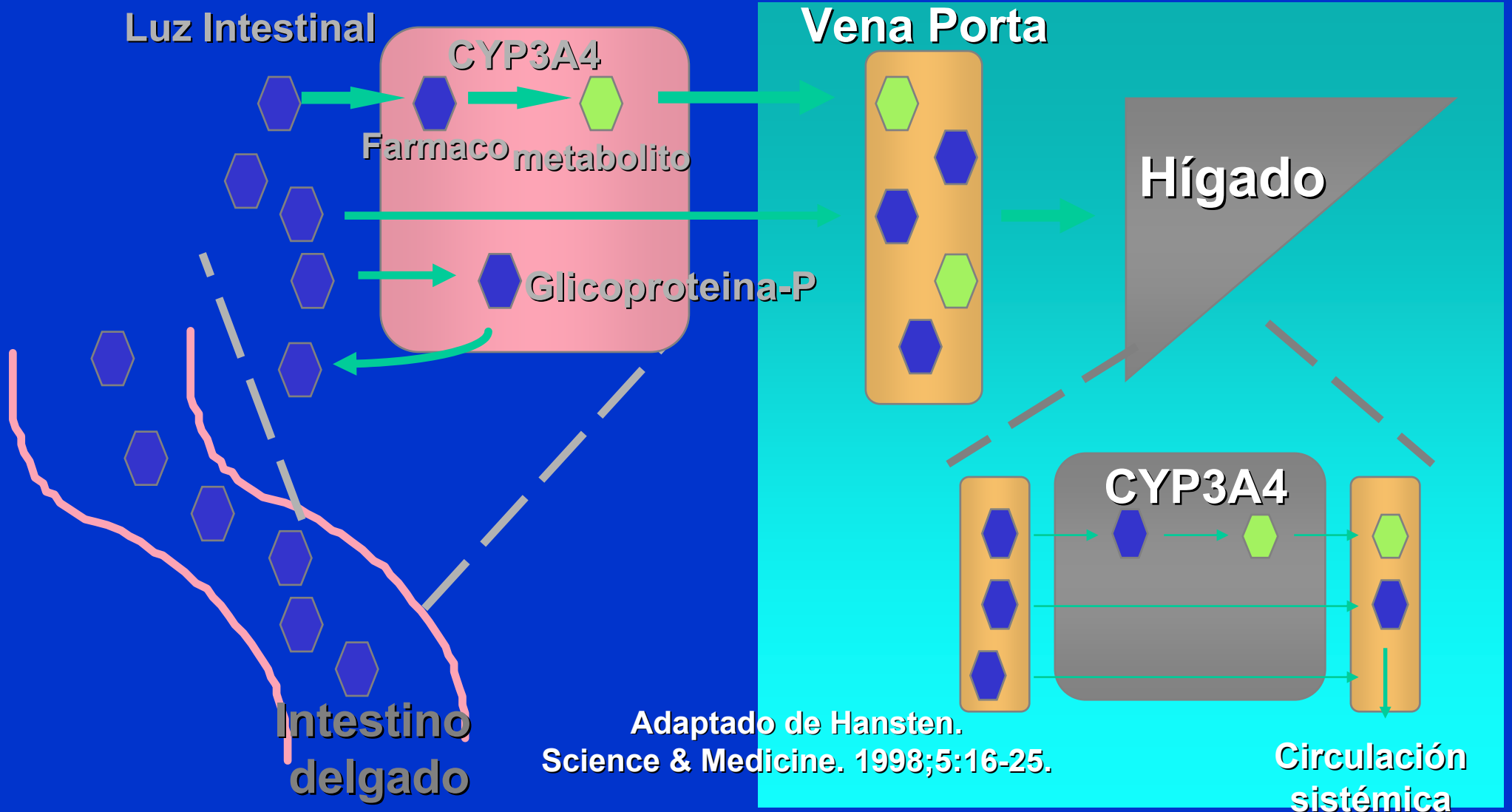
Vías metabólicas comunes en la eliminación de fármacos



Adaptado de Hansten. Science & Medicine. 1998;5:16-25.



Metabolismo de fármacos: Papel del citocromo P450





Metabolismo de Fármacos

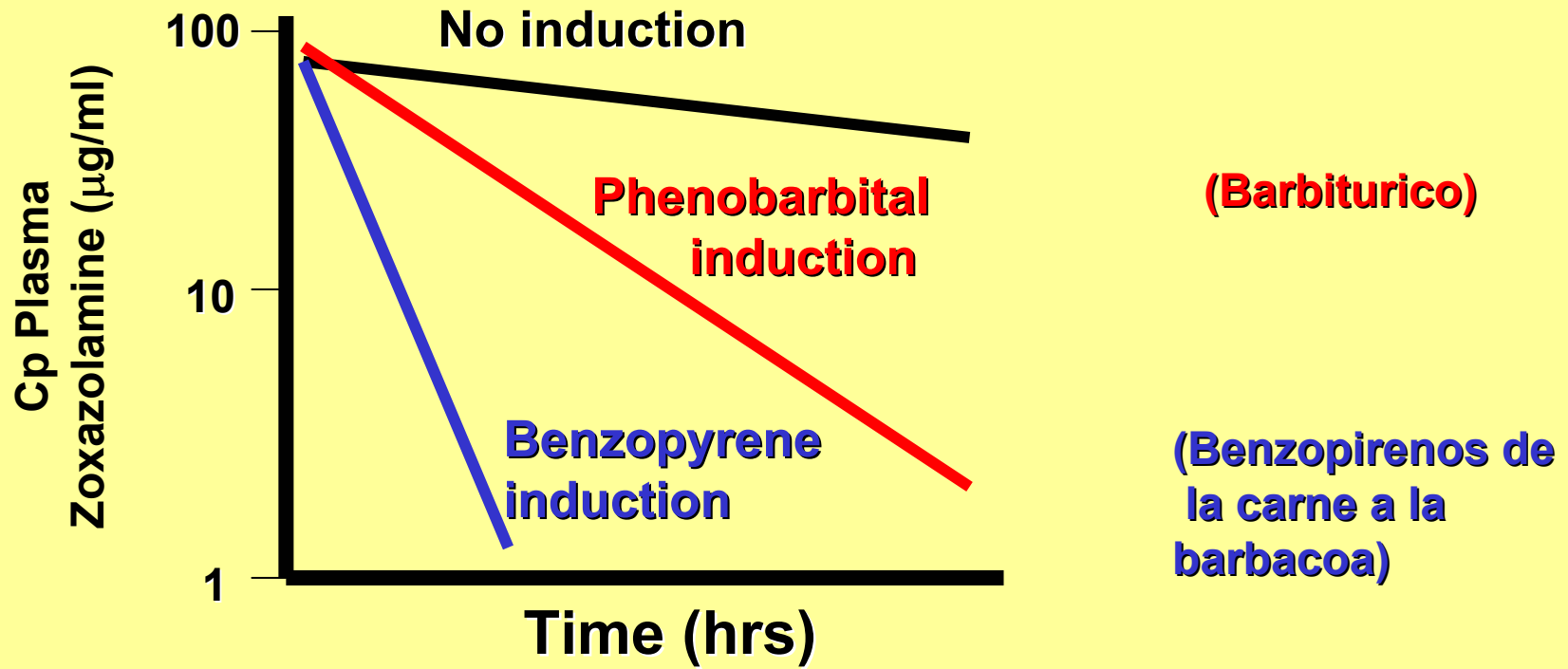
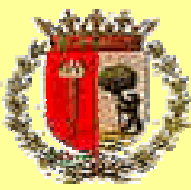
- **Factores condicionantes**
 - Fenómenos de inducción
 - Fenómenos de inhibición
 - Metabolismo de primer paso
 - **Consecuencias**
 - Dosis oral / dosis iv
 - Aumento de la Variabilidad



Algunos fármacos inhiben y otros estimulan el metabolismo hepático.

- **Estimulan vía aumento de la síntesis de enzimas :
Sedantes, tranquilizantes, analgésicos,
algunos antihistamínicos.**
- **Inhiben disminuyendo la actividad de las enzimas
existentes:
Cimetidina (Tagamet®); secobarbital (Seconal®).**

Inducción enzimática





Fenómeno de primer paso

- **Se define como la eliminación de una gran parte del fármaco administrado durante el primer paso a través de la pared intestinal y el hígado.**
- **Ocurre cuando hay fármacos de alta extracción.**
 - **La tasa de extracción señala la cantidad de fármaco que es aclarada en un solo paso hepático. Cuanto más alta sea, más depende del flujo hepático. Hay fármacos con tasas de EH cercanas a 1 (propranolol, meperidina) y otros con tasas muy bajas, 0.1, como warfarina, diazepam o fenitoína.**
- **El proceso es saturable.**
- **Ejemplos: Propranolol, imipramina, aldosterona, ciclosporina, Isoproterenol, Lidocaina, Morfina, Nortriptilina, Nitratos.**



Eliminación. Definición.

- **Excreción de un compuesto, metabolito o fármaco no cambiado del cuerpo mediante un proceso renal, biliar o pulmonar.**



Vías de eliminación de fármacos

- **Vía renal**
- **Vía biliar**
- **Otras vías, pulmonar, sudor, piel, saliva, leche...**



Eliminación de fármacos por vía renal

- **Sistemas de eliminación**
 - Filtración glomerular
 - Secreción tubular activa
- **Fisiopatología renal**
 - Reabsorción pasiva
 - Reabsorción activa

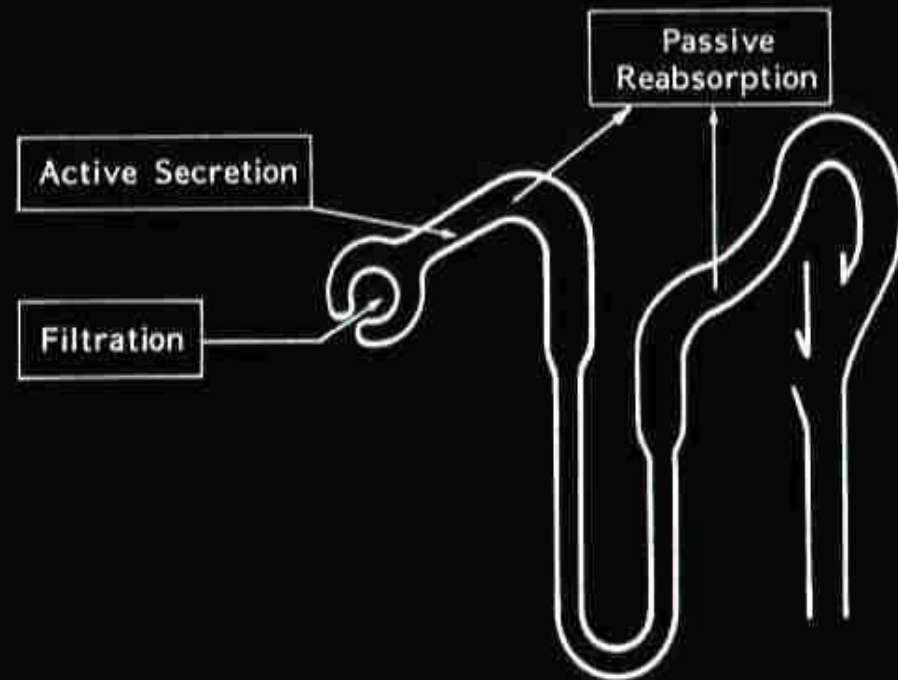


Fig. 3.2. A diagrammatic representation of a nephron, showing the sites of the three major processes whereby drugs are excreted via the kidney.

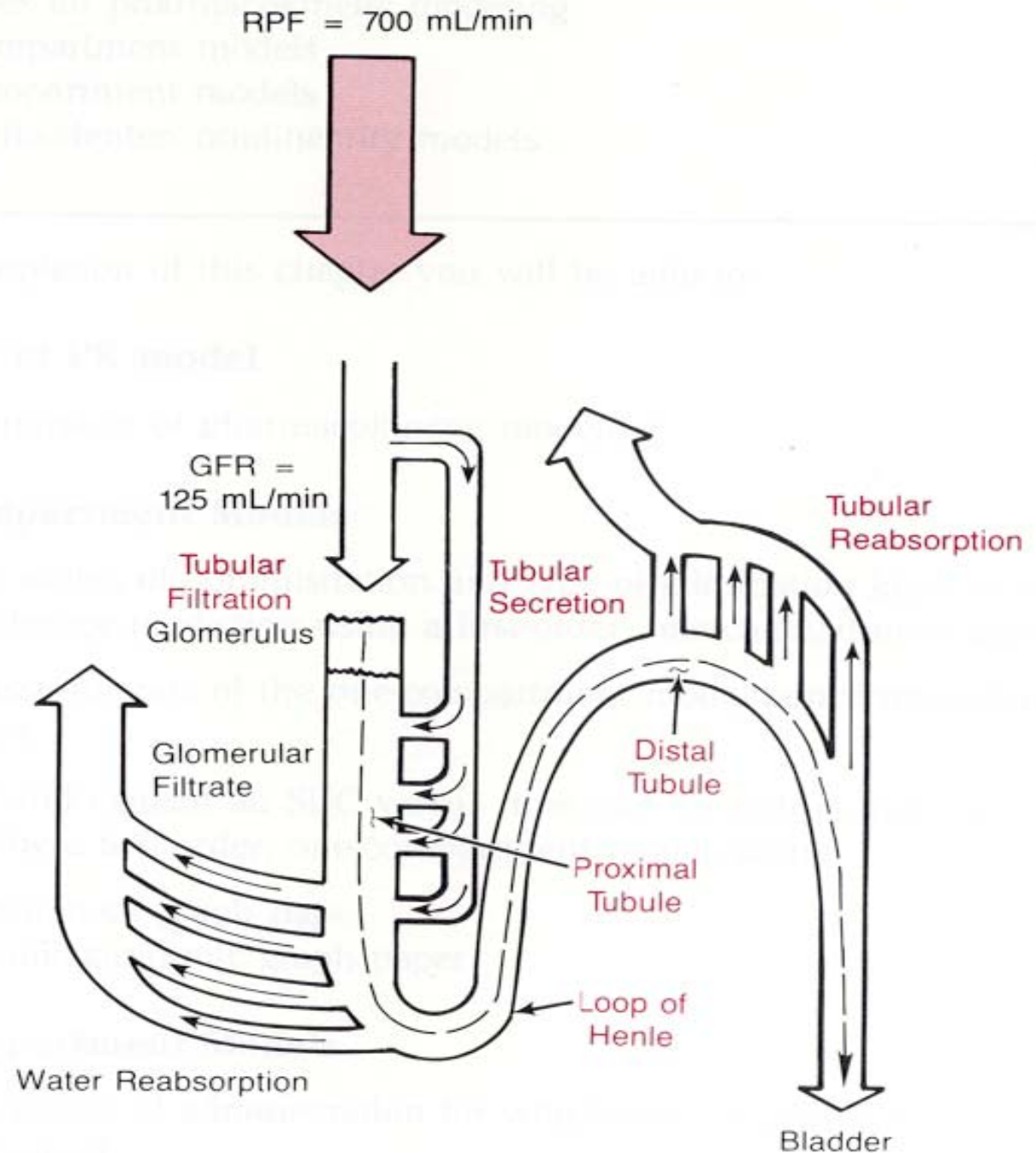
Eliminación de fármacos por vía renal.



- **FILTRACION GLOMERULAR**
- **Factores condicionantes**
 - **Presión hidrostática**
 - **Flujo renal**
 - **Tamaño del poro**
 - **Unión a proteínas plasmáticas**

Eliminación de fármacos por vía renal.

- Es el resultado neto de la **filtración, reabsorción, y secreción**
- **Depende del Flujo sanguíneo renal = 650-700 ml/min**
- **Filtración glomerular= 125 ml/min**





Eliminación de fármacos por vía renal.

- **SECRECION ACTIVA**
- **Factores condicionantes.**
 - **Transporte activo.**
 - **transporte máximo.**
 - **transportadores para bases y ácidos.**
 - **Flujo renal.**
 - **Unión a proteínas plasmáticas.**
- **Se localiza en el túbulo contorneado proximal y en el distal.**



Reabsorción renal de fármacos

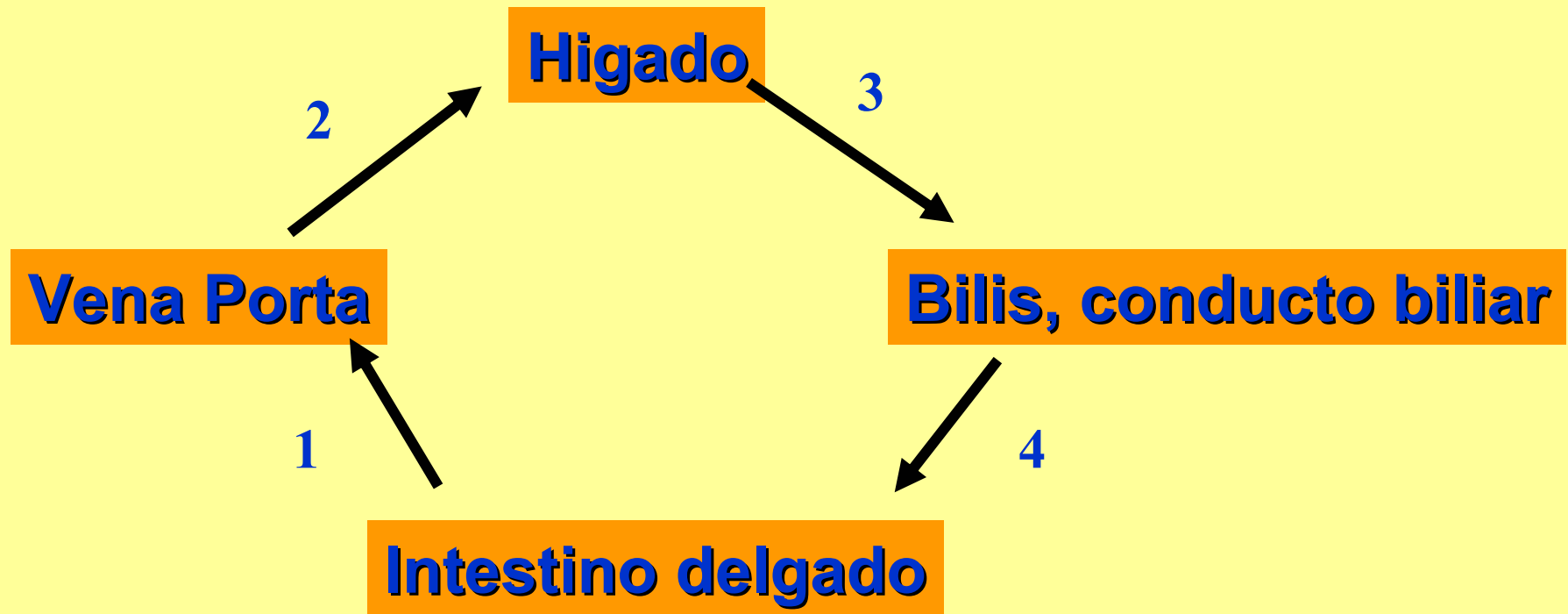
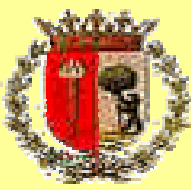
- **Activa: aminoácidos, glucosa, iones y algún fármaco.**
- **Pasiva**
 - **Factores condicionantes**
 - **Características físico-químicas del fármaco**
 - **pH de la orina**
 - **Concentración del fármaco en sangre**

Eliminación de fármacos por vía biliar



- **Sistemas de eliminación por transporte activo.**
 - Aniones orgánicos.
 - Cationes orgánicos.
 - Sustancias neutras no ionizables.
 - **Factores condicionantes.**
 - Peso molecular.
 - Competición entre sistemas.

Circulación enterohepática.





Eliminación de fármacos por otras vías

- Pulmón
- Leche- Difusión pasiva
 - Factores condicionantes: unión a proteínas leche y pH/pK del fármaco
- Saliva- difusión pasiva
 - Factores de interés: sólo fármaco libre

Eliminación de fármacos. Farmacocinética cuantitativa



- **Parámetros farmacocinéticos**
 - **Ke- Constante de eliminación.**
 - **aclaramiento.**
 - **aclaramiento renal.**
 - **vida media de eliminación.**
- **Tipos de cinética de eliminación**
 - **Eliminación de primer orden o lineal**
 - **Eliminación de orden 0.**



Parámetros de eliminación

- Ke, Constante de eliminación: indica en términos porcentuales la velocidad a la que se elimina un fármaco.
- Vida media de eliminación: tiempo que tarda una determinada concentración plasmática en reducirse a la mitad.
- Aclaramiento : Volumen aparente de plasma que queda depurado por unidad de tiempo.