



# T4.- METABOLISMO Y ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS

## OBJETIVOS DOCENTES

- Conocer los mecanismos involucrados en el metabolismo de fármacos. Conocer las diferentes vías metabólicas.
- Conocer las repercusiones clínicas de los fenómenos de inducción e inhibición metabólica.
- Conocer el concepto y la relevancia clínica del fenómeno de primer paso.
- Entender y saber de que dependen los distintos procesos involucrados en la eliminación renal de fármacos.
- Conocer las diferentes vías de eliminación de medicamentos.
- Recirculación enterohepática.
- Conocer los factores que influyen en las diferentes vías de eliminación de medicamentos.
- Aclaramiento renal de fármacos.

En la mayoría de las ocasiones, la finalización del efecto producido por un fármaco se debe, bien a la eliminación de su lugar de acción (eliminación, eliminación renal) o bien porque se altera su estructura y por tanto su capacidad para continuar ejerciendo su efecto (metabolismo de fármacos).

## A. METABOLISMO DE FÁRMACOS

**1.- DEFINICIÓN DE METABOLISMO:** al conjunto de reacciones bioquímicas que producen modificaciones sobre su estructura química. En términos de metabolismo estas modificaciones pueden producir metabolitos inactivos, metabolitos activos o productos metabólicos con actividad farmacológica distinta a la del fármaco original.

Estos cambios metabólicos se producen mediante dos tipos de reacciones que frecuentemente son secuenciales, y que se conocen como reacciones de fase 1 y reacciones de fase 2.

### 1.1.- REACCIONES DE FASE 1

Suelen consistir en oxidaciones (hidroxilaciones, N y O-desalquilaciones.) reducciones o hidrólisis. Estas reacciones suelen introducir en la estructura del fármaco un grupo reactivo que lo convierte en más activo químicamente.

Las reacciones de fase 1 más frecuentes son las oxidaciones, que son catalizadas por un sistema enzimático complejo conocido como sistema de oxigenasas de función mixta, cuyo sistema enzimático más importante es el sistema del citocromo P-450(CYP), del que existen quizás unas 100 isoenzimas. Las isoenzimas más importantes para el metabolismo de fármacos en humanos son las CYP 3A4, 2D6 y 2C19. También son reacciones de fase 1 algunas reducciones y reacciones hidrolíticas.

## 1.2.- REACCIONES DE FASE 2

Suelen ser reacciones de conjugación, que por regla general, inactivan el fármaco. En términos también generales estas reacciones actúan sobre el grupo reactivo introducido en las reacciones de fase 1, añadiendo un sustituyente más grande, como un glucuronilo, un sulfato o un acetilo que disminuye la liposolubilidad y favorece por tanto la eliminación renal o biliar.

La mayoría, aunque no todas, de las reacciones de conjugación del organismo tienen lugar en el hígado.

## 2.- INDUCCIÓN E INHIBICIÓN METABÓLICA

Un gran número de fármacos tienen la propiedad de aumentar o de frenar la capacidad enzimática hepática. Los fármacos y las sustancias inductoras metabólicas actúan incrementando la actividad oxidasa microsomal y la actividad de los sistemas conjugantes, por mecanismos no bien conocidos.

Estos efectos, de algunos fármacos, pueden ser importantes en la clínica, al ser responsables de interacciones farmacológicas.

## 3.- METABOLISMO DE PRIMER PASO

Algunos medicamentos son metabolizados con gran eficacia por el hígado a partir de la circulación portal, lo que supone la necesidad de administrar dosis mucho mayores cuando se administran por vía oral que por cualquier otra vía.

## B.- ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS

Consiste en la expulsión del fármaco o sus metabolitos desde el organismo al exterior. En general los fármacos muy polares se eliminan en gran parte sin metabolizar y los muy liposolubles metabolizados.

### VÍAS DE ELIMINACIÓN:

- 1.- *Vía renal* (la más importante)
- 2.- *Vía biliar* (con recirculación enterohepática)
- 3.- *Leche* (de importancia toxicológica para el recién nacido)
- 4.- *Saliva, sudor, piel, pulmones, etc.*

## 1.- ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS POR VÍA RENAL

### 1.1.- SISTEMAS DE ELIMINACIÓN:

#### 1.1.1.- Filtración glomerular

Mecanismo: Presión hidrostática

Factores condicionantes: Flujo renal, tamaño poro, unión a proteínas plasmáticas

#### 1.1.2.- Secreción activa:

Existen dos sistemas: uno localizado en el túbulo proximal (el principal) y otro en el túbulo distal. Hay un sistema para ácidos y otro para bases.

Mecanismo: Sistema de transporte activo

Consideraciones anatómicas: Flujo renal

Factores condicionantes: Depende de energía, transporte máximo, no depende de unión a proteínas. Puede existir competencia entre fármacos con carga similar

### 1.2.- REABSORCIÓN ACTIVA

Tiene características similares al sistema de secreción activa

Importante para aminoácidos, glucosa, iones y algún fármaco.

### 1.3.- REABSORCIÓN PASIVA EN TÚBULO DISTAL Y EN TÚBULO PROXIMAL

Mecanismo: Gradiente de concentración

Factores condicionantes: Características fisicoquímicas del fármaco, pH de orina.

Concentración del fármaco en sangre y orina

### 1.4.- MODIFICACIONES EN LA ELIMINACIÓN RENAL

Aumento de flujo

Modificación del pH de la orina

Competición en los sistemas de secreción tubular

Insuficiencia renal: importante cuando el fármaco se elimina por riñón, habrá que reducir la dosis o alargar los intervalos de dosificación.

### 1.5.- ACLARAMIENTO DE UN FÁRMACO

El volumen aparente de plasma (en mililitros) que queda depurado de un fármaco en la unidad de tiempo (minutos).

$$\text{Aclaramiento} = \text{Cl} = \frac{\text{Concentración de fármaco en orina (mg/ml)} \times \text{Vol. orina (ml/min)}}{\text{Concentración de fármaco en plasma (mg/ml)}}$$

Si  $\text{Cl} > 130 \text{ ml/min}$  existe secreción activa del fármaco

Si  $\text{Cl} < 130 \text{ ml/min}$  existe reabsorción

## **2.- ELIMINACIÓN BILIAR:**

Algunos fármacos sólo se eliminan por esta vía mientras que los otros lo hacen por vía renal y en parte biliar.

- 2.1.- MECANISMO:** Es un transporte activo desde el hepatocito hasta el polo biliar. Se conocen 3 sistemas:
- Aniones orgánicos (originales como los conjugados por ejemplo: con el ácido glucurónico).
  - Cationes orgánicos (compuestos que contienen  $\text{NH}_4^+$ )
  - Otras moléculas: sustancias neutras no ionizables (algunas hormonas y digitálicos)

## **2.2.- CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA**

Contribuye a aumentar la vida media de los fármacos  
Puede alterarse por la presencia de microorganismos y por otros mecanismos  
Participación de la flora intestinal

## **3.- ELIMINACIÓN POR LECHE**

- 3.1.-** Es poco importante en cuanto a la cantidad

- 3.2.- MECANISMO:** Difusión pasiva

**3.3.- FACTORES CONDICIONANTES:**

- pK del fármaco (ácido o base débil)
- Concentración en plasma y leche
- pH de la leche (6-7)
- Unión a proteínas de plasma y leche

**3.4.- IMPORTANCIA PRÁCTICA:**

- Posibilidad de sensibilización del lactante
- Posibilidad de ejercer efectos tóxicos por la inmadurez del lactante

## **4.- ELIMINACIÓN POR SALIVA**

- 4.1.-** Es poco importante en cuanto a la cantidad, puede serlo para monitorizar fármacos.

- 4.2.- MECANISMO:** Difusión pasiva; pH = 5.8-7.8

- 4.3.-** Conceptualmente es importante saber que las concentraciones salivares de fármacos son fiel reflejo de la concentración libre de fármaco en plasma y en el LCR. Además la obtención de saliva es más fácil que obtención de plasma.

- 4.4.-** Excepcionalmente hay fármacos que se eliminan activamente a saliva y otros que producen toxicidad local.