

ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS

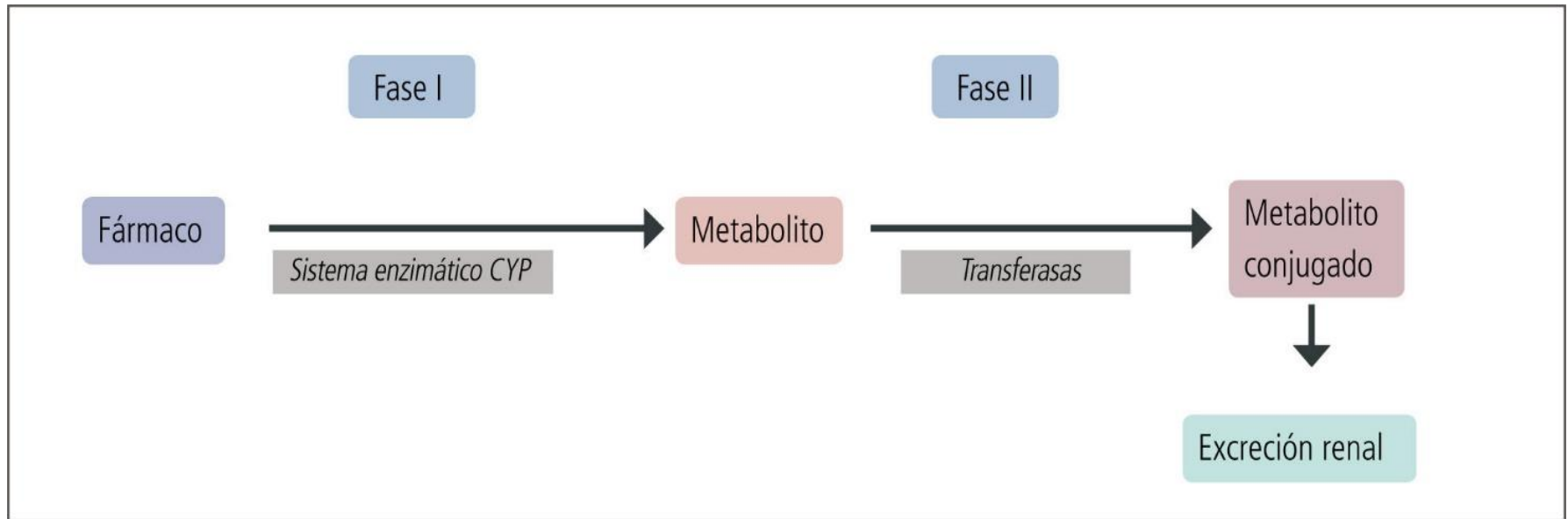
El **METABOLISMO** o la biotransformación tienen lugar fundamentalmente en el **hígado** también puede haber en **intestino, riñón y pulmón**

EXCRECIÓN de un compuesto, metabolito o fármaco inalterado tiene lugar fundamentalmente a través del **riñón**, también por vía **hepatobiliar**, y a través del sudor, la saliva y la leche

METABOLISMO:

- Transformación química de fármacos o sustancias endógenas en **compuestos más fáciles de eliminar (sustancias más polares)**
- Estas modificaciones pueden dar lugar a:
 - ✓ **Metabolitos inactivos** (la mayoría de los fármacos)
 - ✓ **Metabolitos activos** con igual o diferente actividad farmacológica a la del fármaco de origen (A.A.S., codeína, morfina)
 - ✓ **Metabolitos tóxicos** (petidina)

METABOLISMO: REACCIONES DE FASE I Y REACCIONES DE FASE II



REACCIONES DE FASE I:

- **Aumenta la hidrosolubilidad o ionización de la molécula**, introducen en la estructura grupos químicos altamente reactivos

Suelen ser reacciones de:

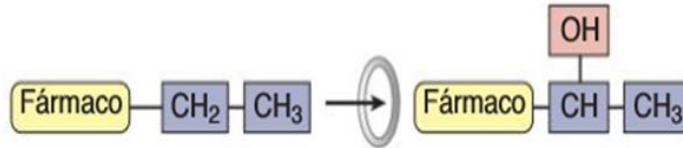
- ✓ **Oxidación**
- ✓ **Reducción**
- ✓ **Hidrólisis**

REACCIONES DE FASE I

- ✓ Oxidación (introducen grupos -OH, -COO, -SH, -O, -NH) ... OXIGENASAS

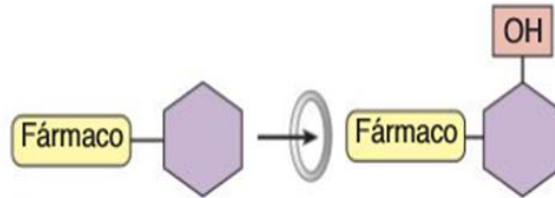
Reacciones de oxidación

Hidroxilación alifática



Ibuprofeno, pentobarbital
y tolbutamida

Hidroxilación aromática



Fenobarbital, fenitoína
y propranolol

Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

Las reacciones de oxidación se realizan en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, por el sistema de monoxigenasa, el más importante es el **citocromo P-450 (CYP)**

IMPLICACIÓN DEL CYP EN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS:

Cuidado con los polimorfismos genéticos, existen unas 100 isoenzimas del CYP. Hay **13 familias** CYP (1-13), siendo la 1, 2 y 3 las más importantes, **22 subfamilias** (A, B, C,...). Hay **60 isoformas** específicas (CYP1A2, CYP2C9, **CYP3A4** (30-60% isoenzimas en hígado y el 70% de las formas intestinales)

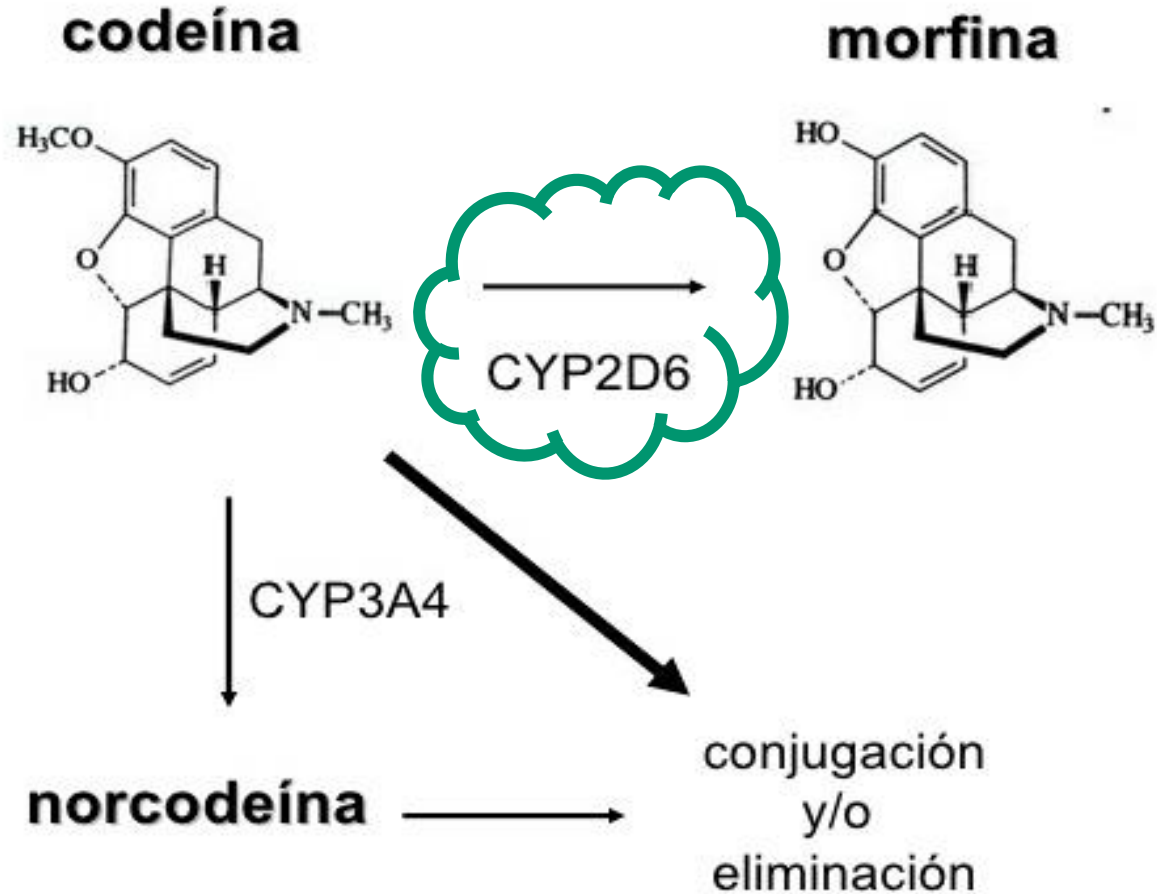
Frecuentemente, dos o más isoenzimas catalizan el mismo tipo de reacción (Falta de especificidad)



Cuando se utilizan concomitantemente dos fármacos que comparten vía metabólica pueden aparecer interacciones clínicamente importantes.



Metabolismo de la codeína

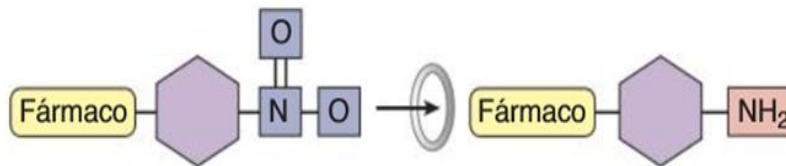


REACCIONES DE FASE I (sigue):

- ✓ Reducción (son menos importantes) ... REDUCTASAS (Deshidrogenasas de alcohol, ...)

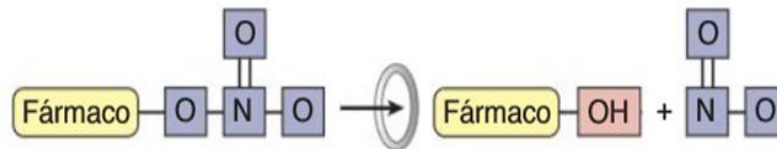
Reacciones de reducción

Nitrorreducción



Cloranfenicol

Hidrólisis reductora



Nitroglicerina

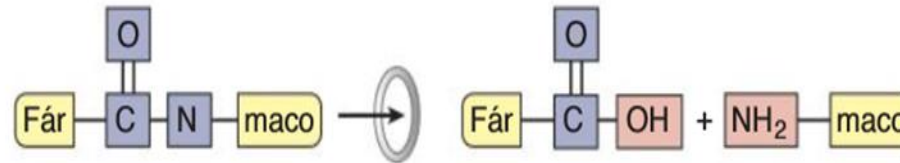
Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

REACCIONES DE FASE I (sigue):

✓ Hidrólisis

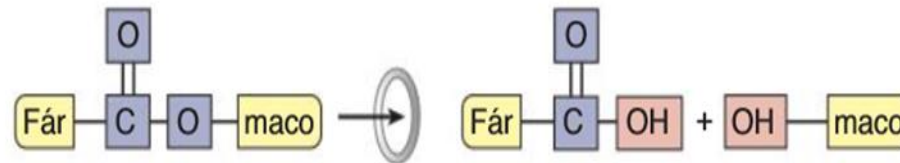
Reacciones de hidrólisis

Hidrólisis de amidas



Lidocaína
y procainamida

Hidrólisis de ésteres



Ácido acetilsalicílico,
esmolol y procaína

Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

REACCIONES DE FASE II

- Son reacciones de conjugación, que por regla general **inactivan al fármaco (aumentan su hidrosolubilidad y aumentan su tamaño)**, permitiendo su **eliminación, fundamentalmente por orina, y unos pocos por vía biliar.**
- Son reacciones que consumen energía en forma de ATP
- Suelen actuar sobre el grupo reactivo introducido en la fase 1 (se conjugan con ácido glucurónico, con sulfatos, acetatos, con metilos, glutatión o aminoácidos, todos sustratos endógenos).
- Tienen lugar principalmente en el hígado

Las enzimas implicadas son **TRANSFERASAS**

Conjugaciones:

- **Glucurinidación**, se llevan a cabo por la UDP-glucuronosiltransferasas (**morfina-6-glucuronato**; **AAS**, hormonas esteroideas y vitaminas liposolubles)
- **Sulfotransferasas** (**paracetamol**, agonistas β , minoxidilo), **metiltransferasas**, (catecolaminas, captopril), **N-acetiltransferasas** (sulfamidas)
- **Glutation-S-transferasas (GST)**..conjugación con glutatión (uno de los principales mecanismos por los que la célula inactiva sustancias potencialmente tóxicas, glucocorticoides y barbitúricos)

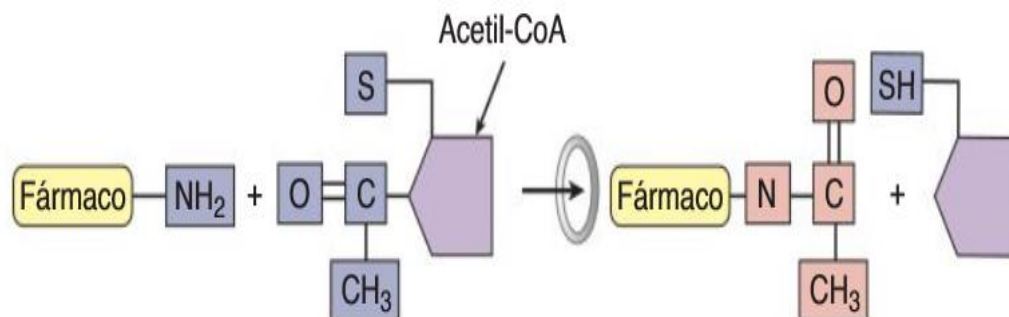
Descripción

Reacciones de conjugación

Reacción

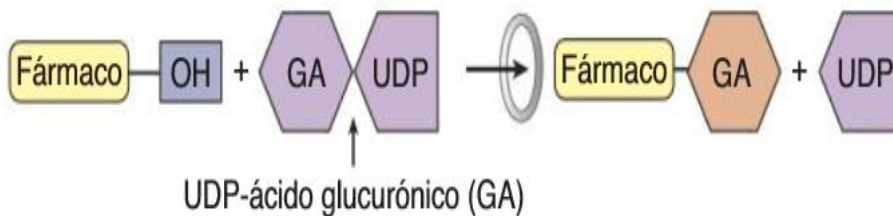
Ejemplos

Acetilación



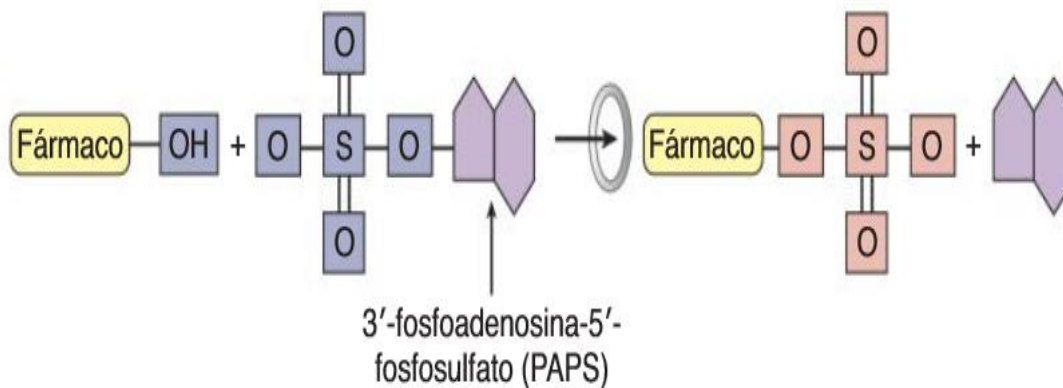
Hidralazina,
isoniazida

Glucuronidación



Morfina,
oxazepam

Sulfatación



Paracetamol,
minoxidil



Morfina

Metabolismo 90 % hepático

Glucorinidación

Glucrónido 3 de Morfina (G3M)	Glucrónido 6 de Morfina (G6M)
• Metabolito mayoritario e inactivo para la analgesia • Antagoniza algunos efectos de G6M • Atraviesan barrera hematoencefálica • Metabolito responsable de efectos toxicidad sobre SNC	• Actividad analgésica mayor incluso que la morfina • Menor cantidad metabolito • Atraviesan barrera hematoencefálica

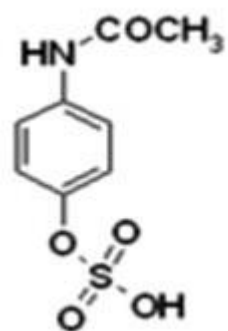
Producción de metabolitos es mayor cuando se emplea la vía oral

Aclaramiento plasmático hepático muy variable 7-20 mUkg/min

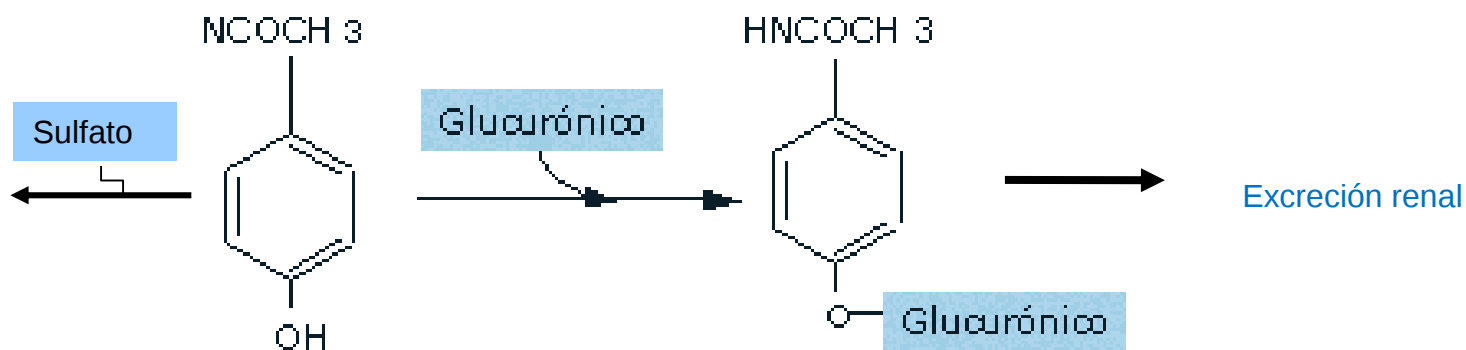
Excreción renal muy variable con 3 horas para la morfina y metabolitos de 2,5 a 7 horas. Se ve afectado insuficiencia renal



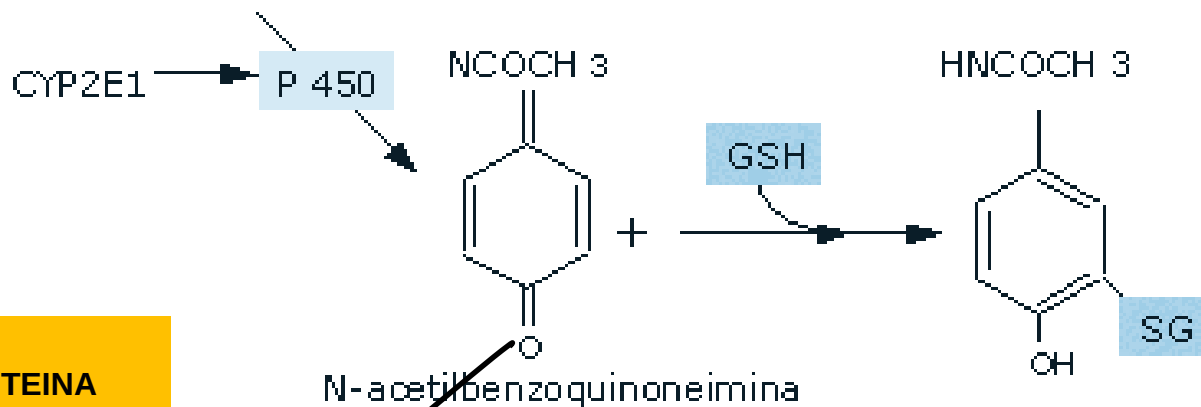
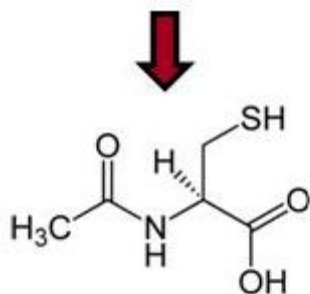
Paracetamol Bioactivación



Excreción renal
< 10-12 años



**Antídoto:
N-ACETILCISTEINA**



Metabolito inactivo

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL METABOLISMO:

1. Individuo-ambiente:

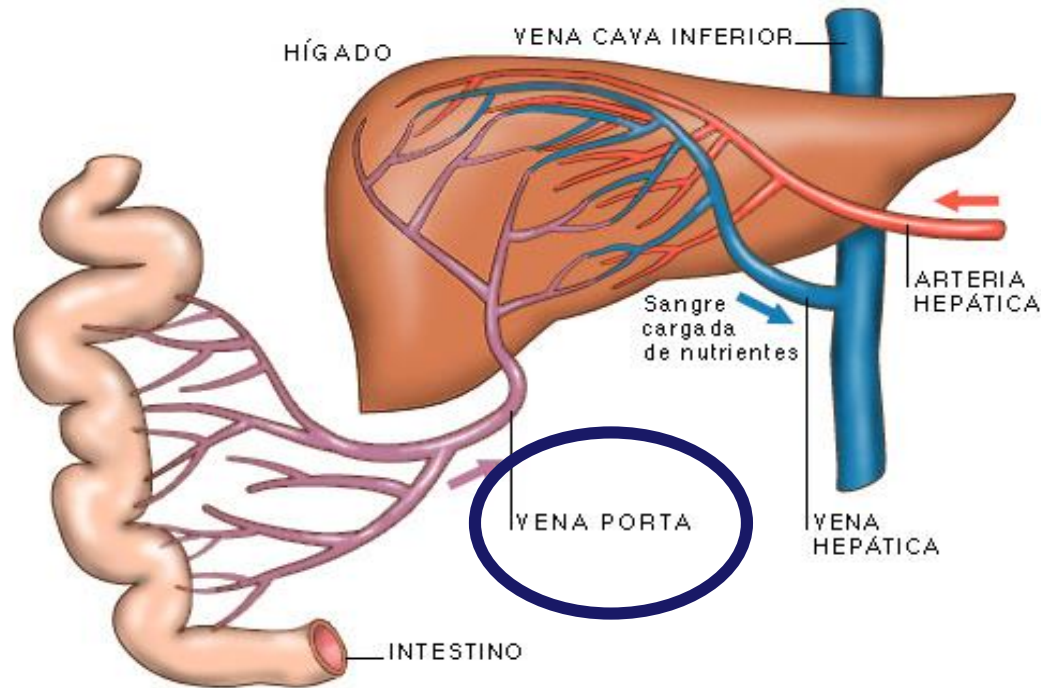
- Edad (Inmadurez en el niño, disminución en el anciano)
- Dotación genética (polimorfismos genéticos CYP)
- Alteraciones patológicas: insuficiencia hepática, insuficiencia cardiaca
- Ambiente: exposición a ciertos contaminantes ambientales (el humo del tabaco induce P-450)
- Dieta: rica en proteínas aumenta CYP, pobre en HC lo disminuye

2. Presencia de otros fármacos: Interacciones

- Fenómenos de Inducción
- Fenómenos de inhibición

3. Pérdida presistémica por efecto de primer paso

- Efecto de primer paso hepático (propranolol, morfina)



Para los fármacos con alta tasa de extracción hepática el efecto de primer paso depende del flujo hepático

- **Metabolismo gastrointestinal** por la microflora bacteriana (reacciones de hidrólisis y reducción)
- **Metabolismo intestinal** (por el CYP3A4; por la glicoproteína P)



IDEAS IMPORTANTES:

- ✓ NO extrapolar una dosis oral a una dosis IV
- ✓ Aumentar la variabilidad en la respuesta

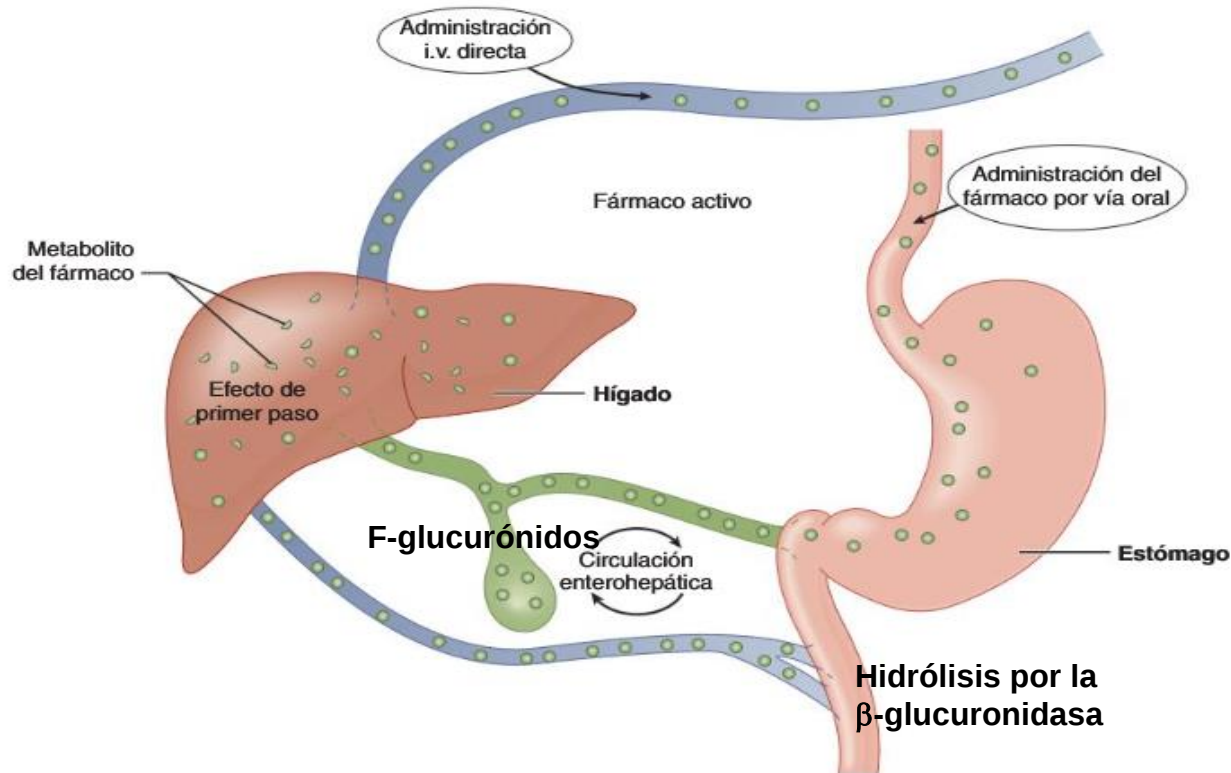
EXCRECIÓN BILIAR Y CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

A través de la bilis se eliminan, fundamentalmente:

- **Fármacos conjugados hidrófilos** (glucurónidos: morfina)
- **Fármacos o metabolitos con elevada polaridad** (grupos de amonio cuaternario: bloqueantes de placa)... de forma inalterada
- El paso de los fármacos (sangre portal y hepatocitos ...conductos biliares) utiliza los mismos **transportadores** que intervienen en la excreción renal

CICLO ENTEROHEPÁTICO:

Los fármacos que sufren ciclo enterohepático retrasan su eliminación y, por tanto, aumentan la duración de su efecto terapéutico/tóxico (morfina, etinilestradiol)

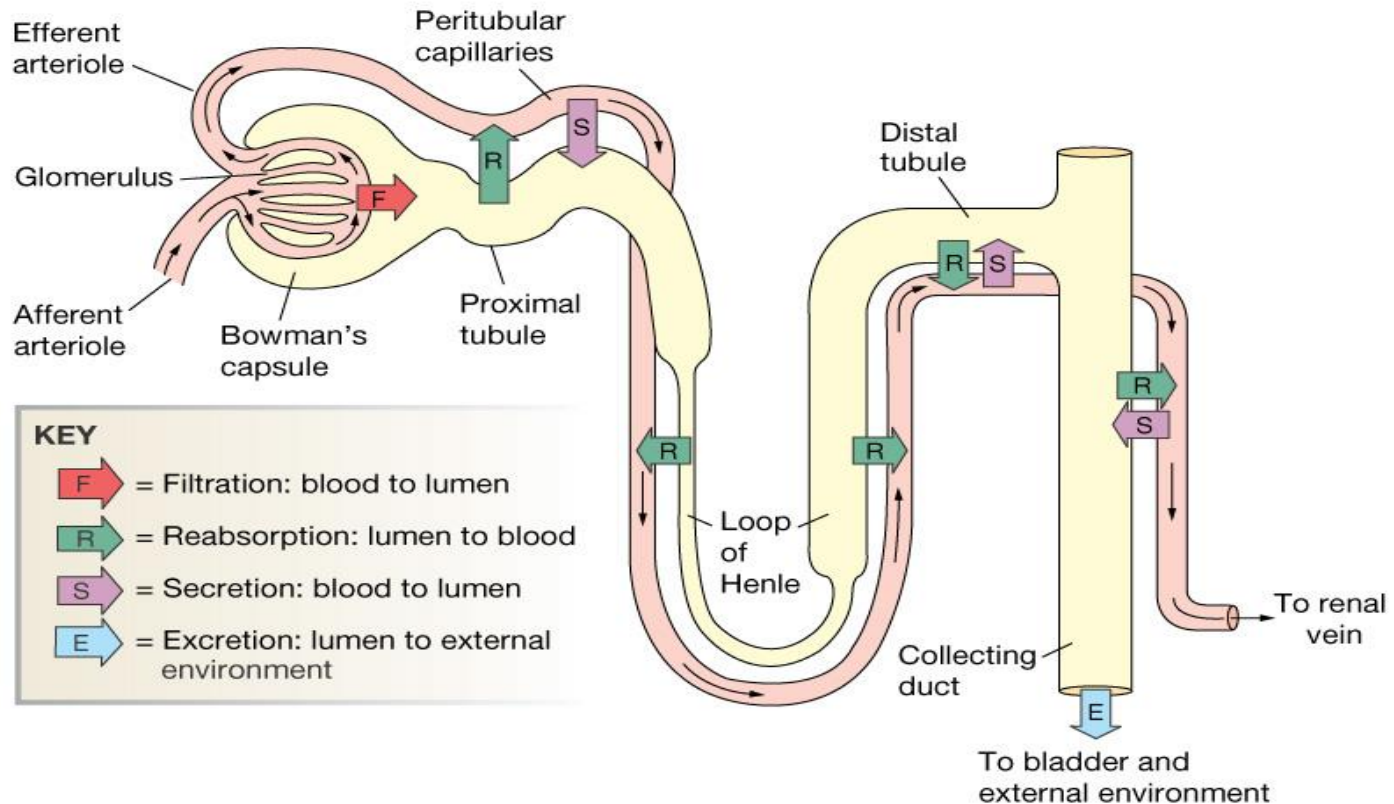


Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

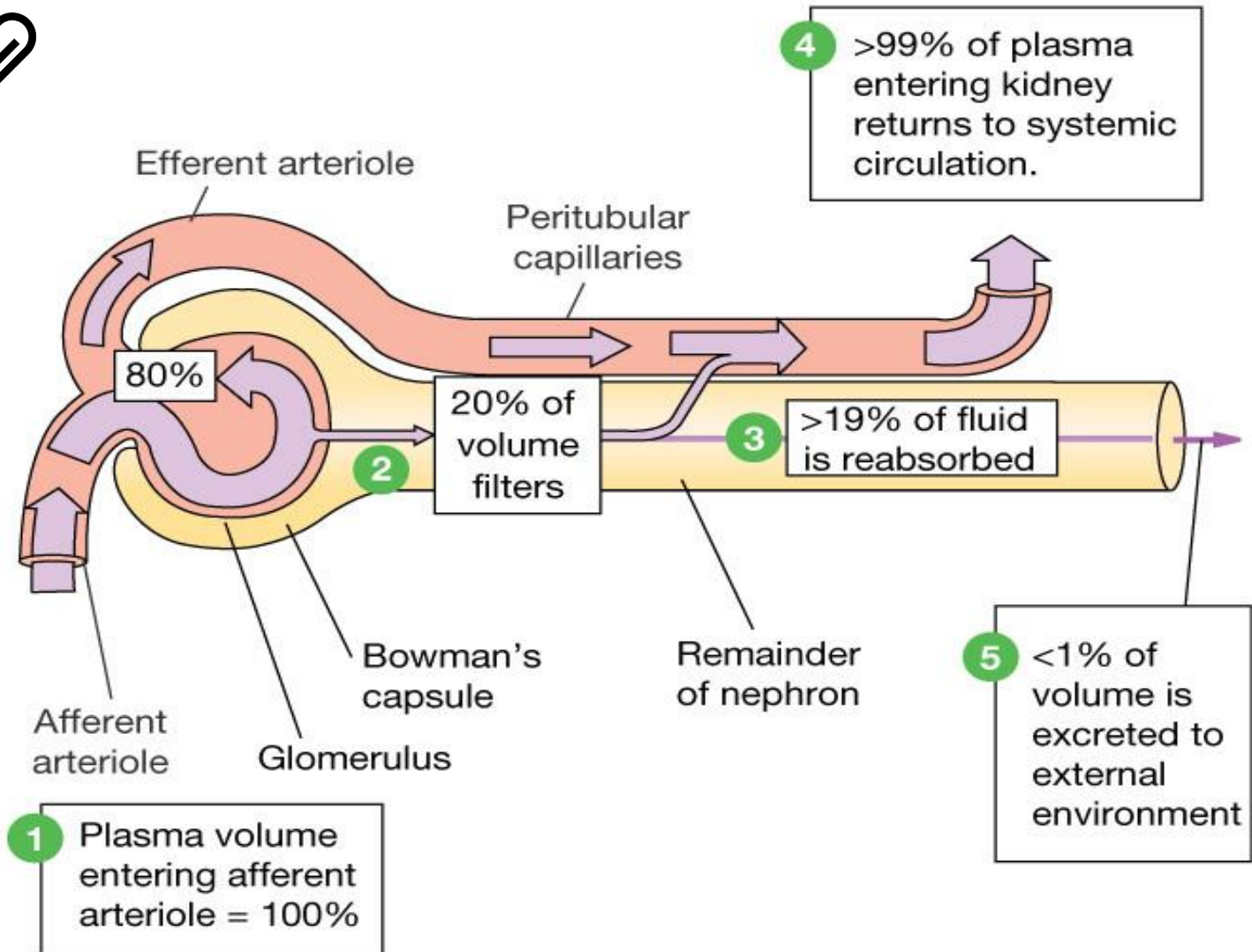


EXCRECIÓN RENAL DE LOS FÁRMACOS Y SUS METABOLITOS

La excreción renal de los fármacos depende de tres procesos:



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

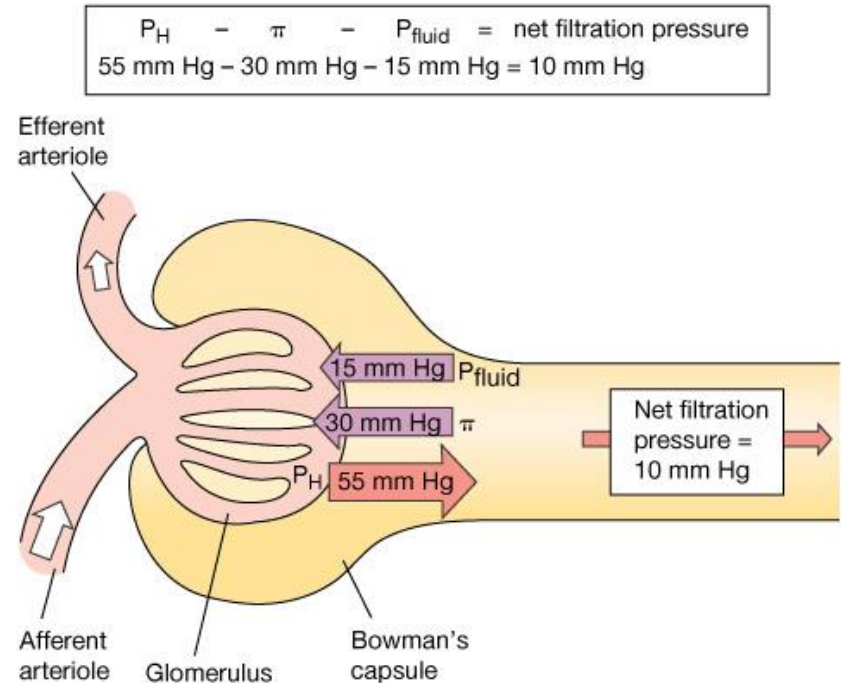


La **Filtración glomerular**, se produce **a favor de un gradiente de presiones**



La fracción de fármaco unida a proteínas plasmáticas no se filtra

- Factores implicados:
 - ✓ **Flujo renal** (650-700 mL/min)
 - ✓ Peso molecular del fármaco o metabolito (< 20.000 Da)



KEY

- P_H = Hydrostatic pressure (blood pressure)
 π = Colloid osmotic pressure gradient due to proteins in plasma but not in Bowman's capsule
 P_{fluid} = Fluid pressure created by fluid in Bowman's capsule

lucation, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

La **Secreción tubular** es un proceso activo

- Requiere de la presencia de **transportadores**:
 - **Transportadores para ácidos (TAO)** (transporta fármacos ácidos): penicilina, probenecid, ácido salicílico, furosemida

Lo hace en contra de un gradiente electroquímico

- **Transportadores para bases (TCO)** (fármacos básicos): morfina, histamina

Lo hace a favor de un gradiente electroquímico

- Es un proceso saturable ... **INTERACCIONES**



La **Reabsorción tubular** se produce por:

- ✓ **Difusión pasiva**, generalmente

Factor condicionante:

- **pH de la orina** (condiciona el grado de ionización del F presente en la orina)

atrapamiento iónico: Un F alcalino se excreta con más rapidez en una orina ácida y al revés.

- ✓ De forma excepcional, se puede producir por **transporte activo**, utilizando los mismos transportadores que en el proceso de secreción

¿Cuál de las siguientes medidas tomaría la enfermer@ para inhibir la reabsorción tubular en un paciente con un pH urinario de 8, que se ha intoxicado con un fármaco que presenta un pKa básico?

- a) Acidificar la orina con citrato sódico
- b) Utilizar un inhibidor del transportador utilizado por ese fármaco
- c) Alcalinizar la orina con bicarbonato sódico
- d) Aumentar la ingesta de líquidos para favorecer su excreción por filtración glomerular

?

EXCRECIÓN EN LA LECHE MATERNA

Cualquier medicamento puede excretarse en la leche materna, por difusión pasiva,

Factores condicionantes:

- grado de ionización (pKa del fármaco, liposolubilidad) (pH leche 6-7)-- **fármacos básicos**
- gradiente de concentración entre la leche y el plasma
- unión a proteínas de la leche (lactoalbúmina y caseína)
- peso molecular (< 200 KDa)



OTRAS VÍAS DE EXCRECIÓN

- Excreción pulmonar
 - Las sustancias volátiles (anestésicos administrados por v. inhalatoria)
 - Se eliminan por **difusión pasiva** siempre que la P. capilares > P. alveolos
- Excreción a través de la saliva,
 - Se eliminan por **difusión pasiva** (pH 5.8-7.8)
 - La concentración de fármaco en sangre es $\approx$ a la concentración de fármaco en saliva (teofilina, fenitoina) ... **Monitorizar**



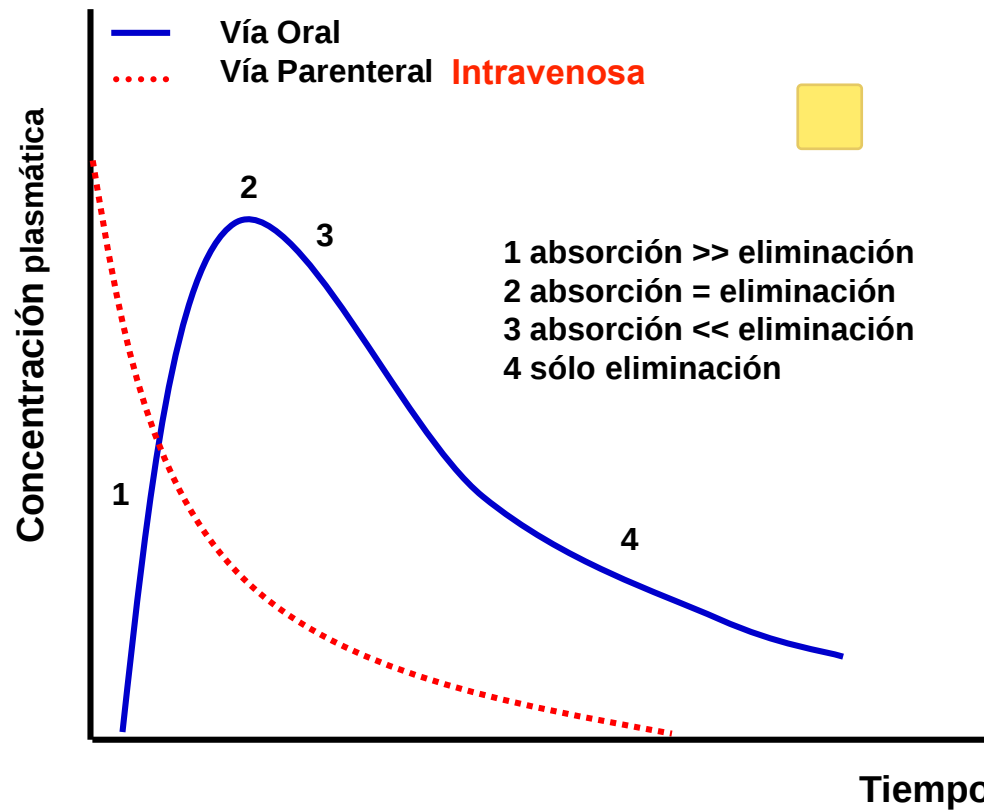
PREPARACIÓN Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS

La **DOSIFICACIÓN** es el cálculo de la **cantidad, frecuencia y número de veces** que debe administrarse un medicamento determinado a un paciente para conseguir el efecto terapéutico necesario

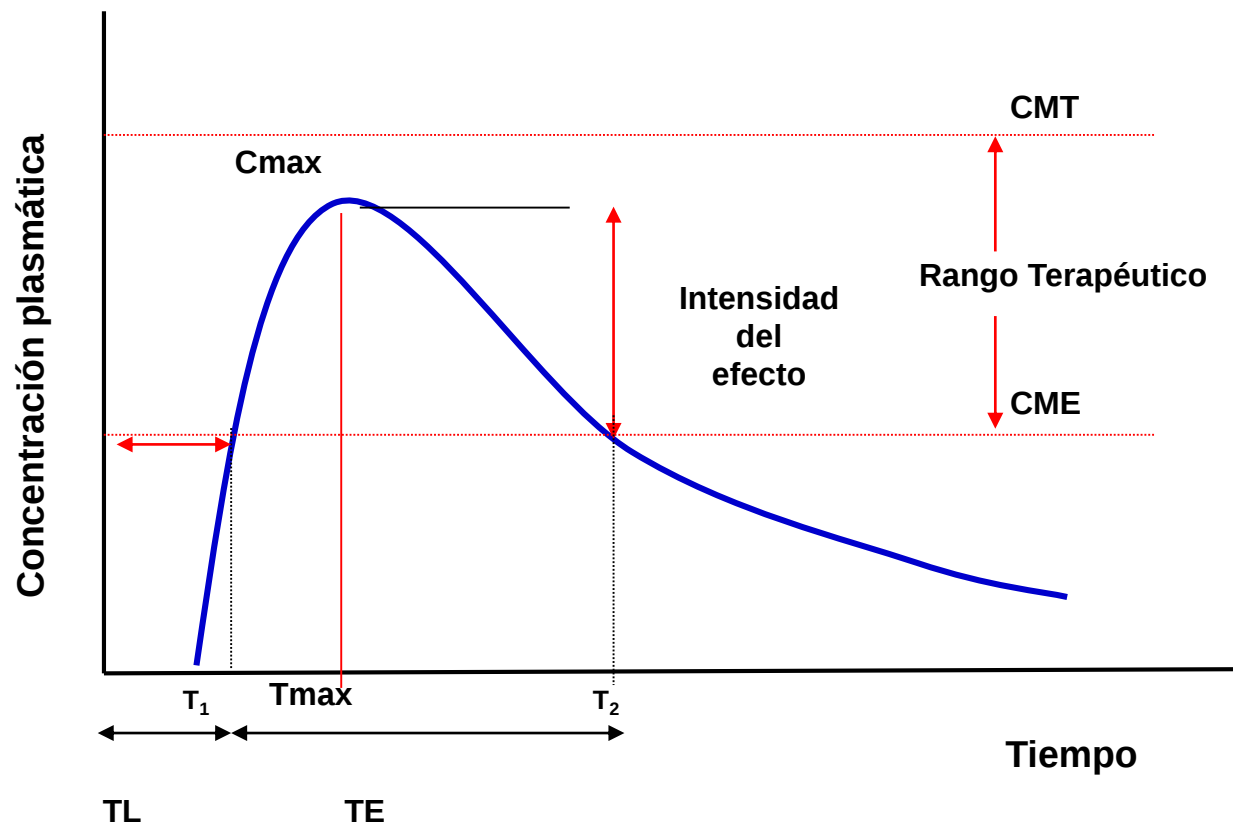


Para más detalle ver Capítulo 3: “NORMAS GENERALES PARA LA ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS” (cálculos de dosificación de fármacos)





Tomado de Somoza. Farmacología en Enfermería. 2ª ed. Ed. Médica Panamericana. Madrid (2020)



Tomado de Somoza. Farmacología en Enfermería. 2ª ed. Ed. Médica Panamericana. Madrid (2020)



1. **Concentración mínima eficaz (CME)**: concentración por encima de la cual se observa el efecto terapéutico. Es una concentración característica para cada fármaco
2. **Concentración máxima tolerable (CMT)**: concentración a la cual comienzan a aparecer efectos indeseables.
3. **Margen terapéutico**: cociente entre CME y CMT, cuanto mayor es esta relación mayor es la seguridad de ese fármaco.

Fármacos de estrecho margen terapéutico necesitarán una monitorización rigurosa de sus niveles plasmáticos (amiodarona, digoxina, gentamicina)
4. **Periodo de latencia (TL)**: tiempo que transcurre desde la administración hasta que se alcanza la CME.
5. **Duración del efecto farmacológico (TE)**: tiempo que transcurre desde que se alcanza la CME hasta que los niveles plasmáticos descienden por debajo de este valor de CME

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

1. **Ke- Constante de eliminación**

2. **Aclaramiento plasmático**, es el volumen aparente de plasma que queda depurado de fármaco por unidad de tiempo (**mL/min**)

3. **Aclaramiento renal (Cl_r, mL/min)**

$$\text{Cl}_r = \frac{C_u \times V_u}{C_p}$$

4. **Vida media de eliminación o semivida de eliminación (t_{1/2})**, indica el tiempo que tarda una determinada concentración plasmática en reducirse a la mitad.

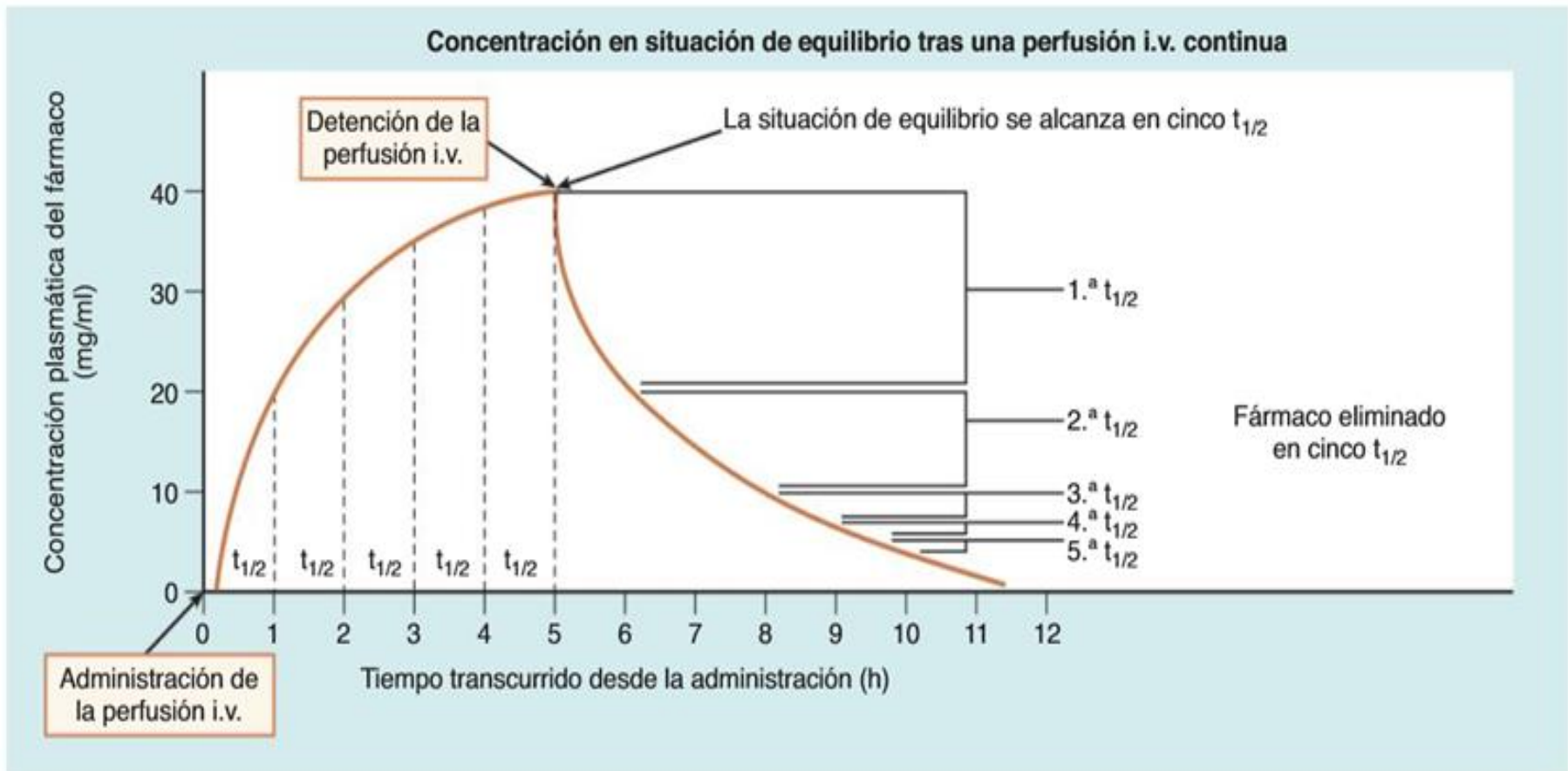
Es una constante para cada fármaco y depende de sus características físico-químicas



Para más detalle ver Capítulo 2: “FARMACOCINÉTICA. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS”

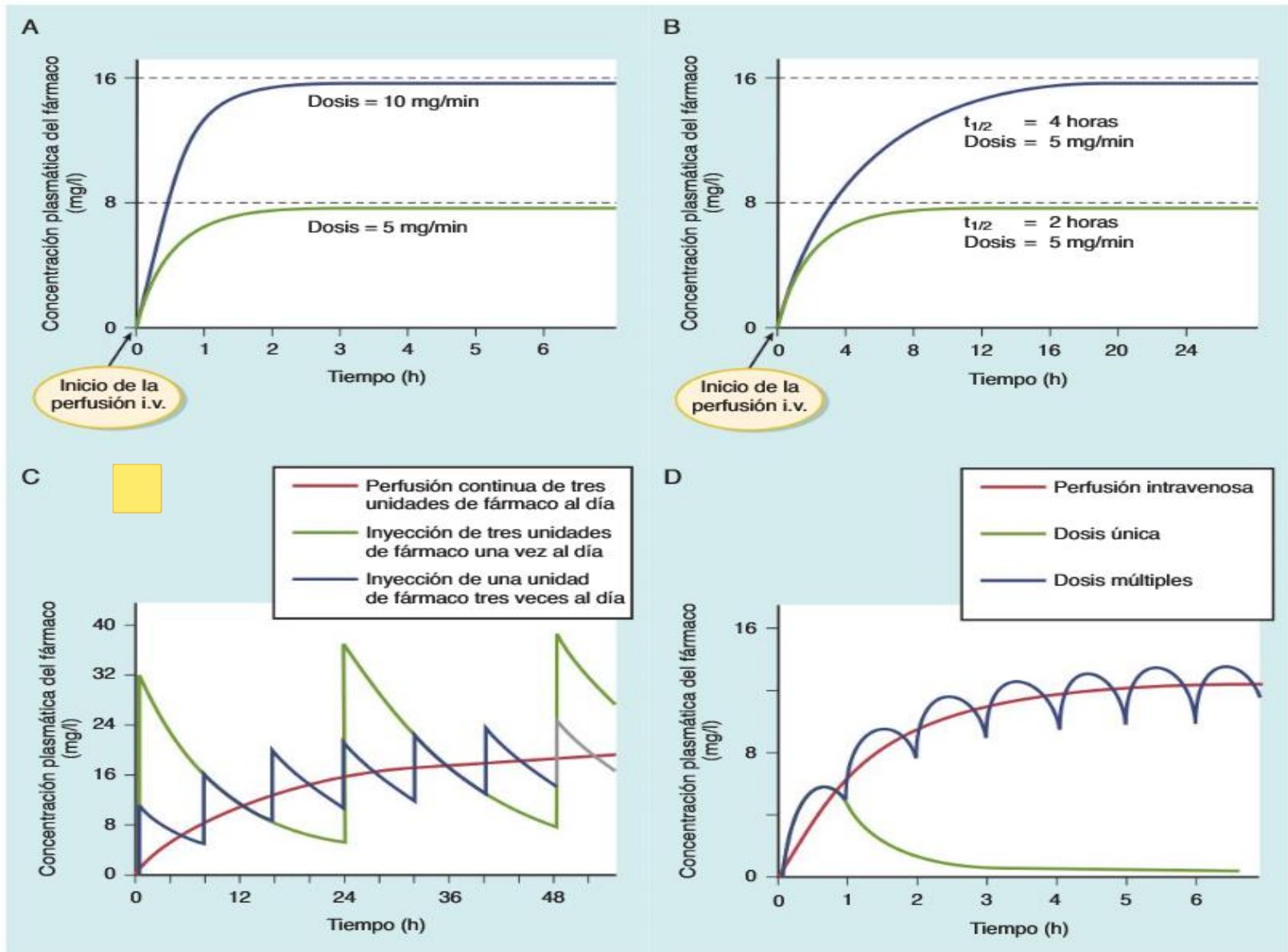


PAUTA TERAPÉUTICA:



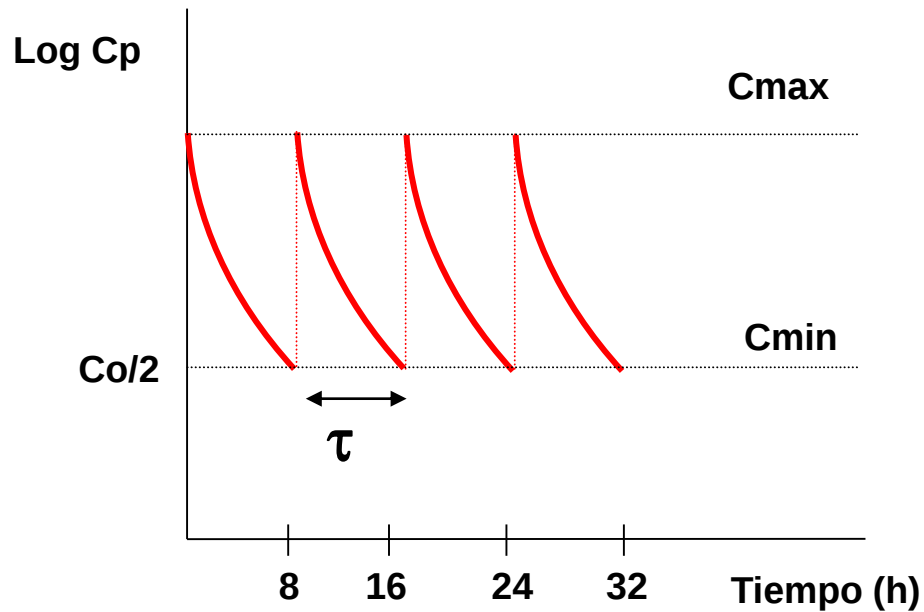
Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier





El intervalo de dosificación es el valor de la semivida de eliminación

Tratamientos farmacológicos de semanas, meses o años, se establecen con una **pauta posológica**



Tomado de Somoza. Farmacología en Enfermería. 2ª ed. Ed. Médica Panamericana. Madrid (2020)

*_



Equilibrio estacionario (5 $t_{1/2}$)

✓ **Dosis inicial de choque o Dosis de carga**

Administración IV: $D = C_p \times VD$

Administración oral: $D = \frac{C_p \times VD}{f}$

f = biodisponibilidad relativa

✓ **Dosis de mantenimiento:**

$$\frac{D}{t} = \frac{C_p (\text{en el equilibrio estacionario}) \times Cl}{f}$$

Cl = aclaramiento plasmático

*_

Se desea obtener una concentración plasmática de procainamida de 6 mg/L en un paciente con arritmia

Datos:

1. Rango terapéutico 4-10 mg/mL,
2. Aclaramiento plasmático 25 L/h; y que su
3. Biodisponibilidad oral es del 83%.

Calcular la dosis/h que se debe administrar

?

MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA

Es el estudio de la relación entre la concentración del fármaco en sangre y la observación de sus efectos terapéuticos o tóxicos.

- ✓ Comprobar una adecuada respuesta de acuerdo a la pauta terapéutica
- ✓ Reducir al mínimo los efectos adversos
- ✓ Comprobar el cumplimiento terapéutico

Características de los fármacos que se monitorizan:

- ✓ Estrecho margen terapéutico
- ✓ Amplia variabilidad farmacocinética interindividual
- ✓ Imposibilidad de cuantificar la respuesta farmacológica con parámetros biológicos
- ✓ **Buena relación entre concentración plasmática y efecto terapéutico o tóxico**

Indicaciones clínicas que indican monitorizar los fármacos administrados:

- ✓ **Individualizar las dosis de los fármacos** (no se ha obtenido la respuesta terapéutica, la gravedad del paciente obliga a una respuesta rápida, o la situación clínica)
- ✓ Cuando se sospechen fenómenos de toxicidad