



Universidad  
de La Laguna

Departamento de  
Medicina Física y  
Farmacológica

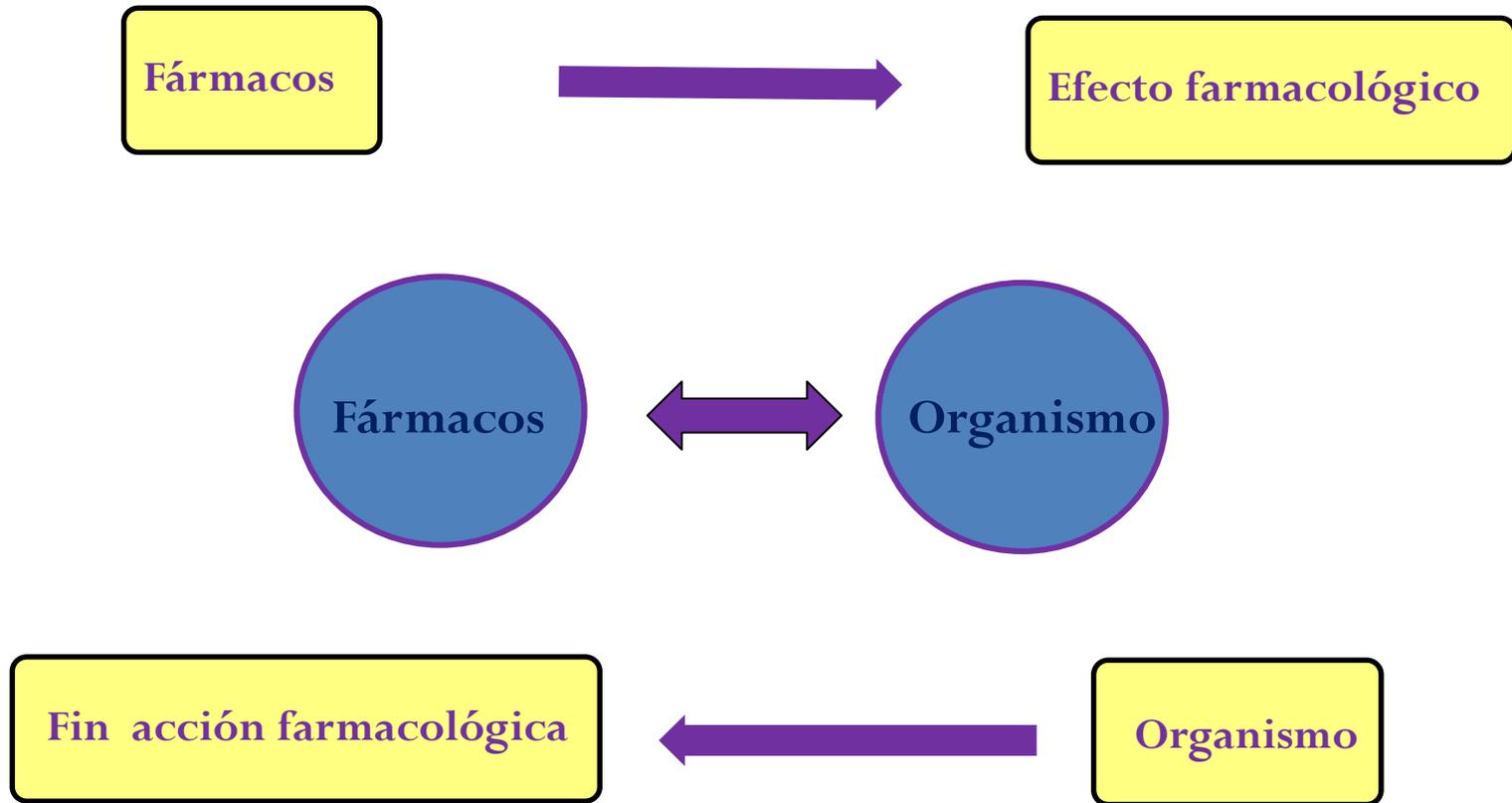


Prof.<sup>a</sup> Dra. D.<sup>a</sup> Susana Abdala Kuri  
Prof. Dr. D. Domingo Martín Herrera  
Prof.<sup>a</sup> Dra. D.<sup>a</sup> Sandra Dévora Gutiérrez

[http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es\\_ES](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es_ES)

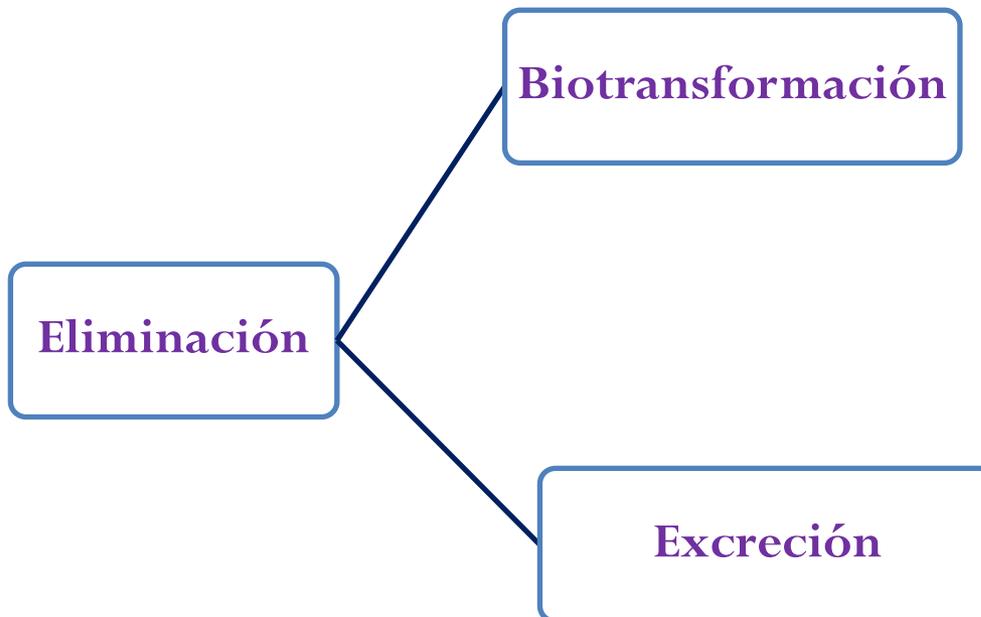
# ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS

# PRINCIPIOS GENERALES



- Los mismos procesos que el organismo utiliza para eliminar sustancias de desecho (crecimiento, manutención u productos sintetizados por el organismo: hormonas), emplea también para eliminar los fármacos.

**Eliminación** → Procesos que disminuyen la concentración activa de fármaco tras su administración.



## **BIOTRANSFORMACIÓN**

- ❑ Proceso por el que ciertas reacciones químicas llevadas por el organismo convierten un fármaco en un compuesto distinto del administrado originalmente.

## EXCRECIÓN

- ❑ Salida de los fármacos y/o sus metabolitos del organismo a través de los órganos excretores, generalmente después de sufrir una biotransformación.

❑ La eliminación de los fármacos condiciona su tiempo de permanencia en el organismo, así como su concentración activa en el lugar de acción

→→ **INTENSIDAD Y DURACIÓN** del efecto farmacológico

La eliminación de un fármaco esta sujeta:

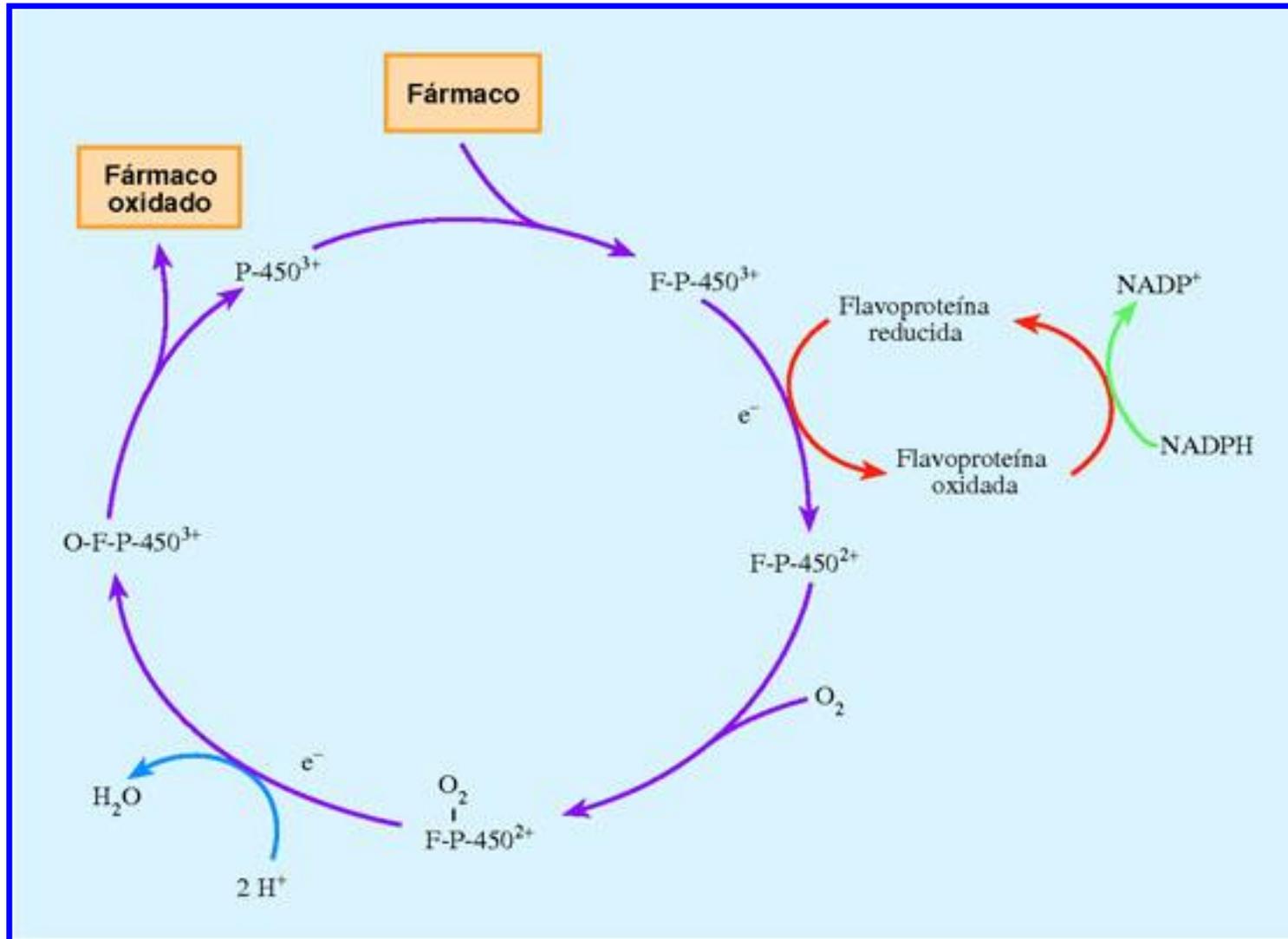
- ❑ Variaciones individuales (genética, edad, función hepática y renal)
- ❑ Presencia de otros fármacos o contaminantes ambientales.

→→ **DOSIS E INTERVALOS POSOLÓGICOS** ajustados a las características del paciente

# BIOTRANSFORMACION

- Reacciones catalizadas por enzimas que aceleran la reacción.
- Los fármacos son transformados por los sistemas enzimáticos ya existentes que metabolizan sustancias endógenas.
- Ocurren principalmente **en el hígado**. También en **plasma, pulmón, riñón, placenta o tubo digestivo** (jugo gástrico, proteasas o flora intestinal).
- En las células la actividad metabolizadora reside principalmente el **retículo endoplásmico**, citosol, mitocondrias, membrana nuclear y plasmática.

- El sistema enzimático más utilizado →→ **Sistema de monooxigenasas u oxidasas de función mixta.** Constituido por **enzimas oxidativas del REL hepático**
- Se llaman así porque **en presencia de NADPH y O<sub>2</sub>, transfieren un átomo de oxígeno al fármaco, mientras que el otro será reducido para formar agua.**
- La oxidasa terminal es un hemoproteína especial (o grupo de hemoproteínas), denominada **citocromo P-450.**



Fuente: Velázquez. Farmacología Básica y Clínica

*La oxidación del citocromo p-450 permite transferir un átomo de O<sub>2</sub> al sustrato para oxidarlo y el otro reacciona con dos protones para la formación de H<sub>2</sub>O*

- El citocromo P-450 comprende una superfamilia de enzimas relacionadas.

Analogía en el 40% de sus secuencias de aa → **Familia**

Secuencia >al 55 % → **Subfamilia**

- Se nombran con el prefijo CYP, seguido del número que designa la familia y una letra que indica la subfamilia y un número que marca la forma individual de la enzima (isoenzima o isoforma). Cada isoenzima es codificada por un gen diferente
- En la especie humana se han descrito 18 familias, 42 subfamilias y más de 50 genes individuales.

- Las 3 principales familias involucradas son **CYP1, CYP2 Y CYP3** y las isoformas más usadas son **CYP2D6 y CYP3A4**.
- Es el sistema enzimático de transformación de fármacos **más importante por el número de reacciones y por su variedad**.
- Es el sistema centinela que primero aprende e incapacita a muchas sustancias extrañas **→→ Responsable de la oxidación de numerosos substratos hidrófobos**

- ❑ *Sustancias endógenas:* *Ac. grasos, prostaglandinas, esteroides y cetonas.*
- ❑ *Contaminantes ambientales y/o sustancias carcinógenas:* *Hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, hidrazinas y arilaminas.*
- ❑ *Fármacos de estructura muy diversa*

- Responsable del 90% de las transformaciones que experimentan los fármacos y de la mayoría de los 250.000 productos químicos ambientales.

- La administración conjunta de dos fármacos metabolizados por una misma forma de CYP puede dar lugar a interacciones farmacológicas de cierta consideración.
- Los fármacos no siempre son sustratos del sistema CYP, en muchas ocasiones pueden actuar como inhibidores o inductores → → **FENÓMENO DE GRAN TRASCENDENCIA**

# REACCIONES DE BIOTRANSFORMACION

- Las biotransformaciones de los fármacos implican 2 tipos de reacciones bioquímicas, habitualmente de forma secuencial:

Reacciones de fase I

Reacciones de fase II

## Reacciones de fase I o de funcionalización

- ❑ Oxidaciones, reducciones o hidrólisis.
- ❑ Se crean nuevos grupos funcionales o grupos reactivos de naturaleza nucleofílica (-OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH) que facilitan a su vez las reacciones de fase II.

# CONSECUENCIAS DE LAS REACCIONES DE FASE I

*Inactivación*

*Activación  
(profármaco / bioactivación)*

*Activo en activo*

*Activo en tóxico*

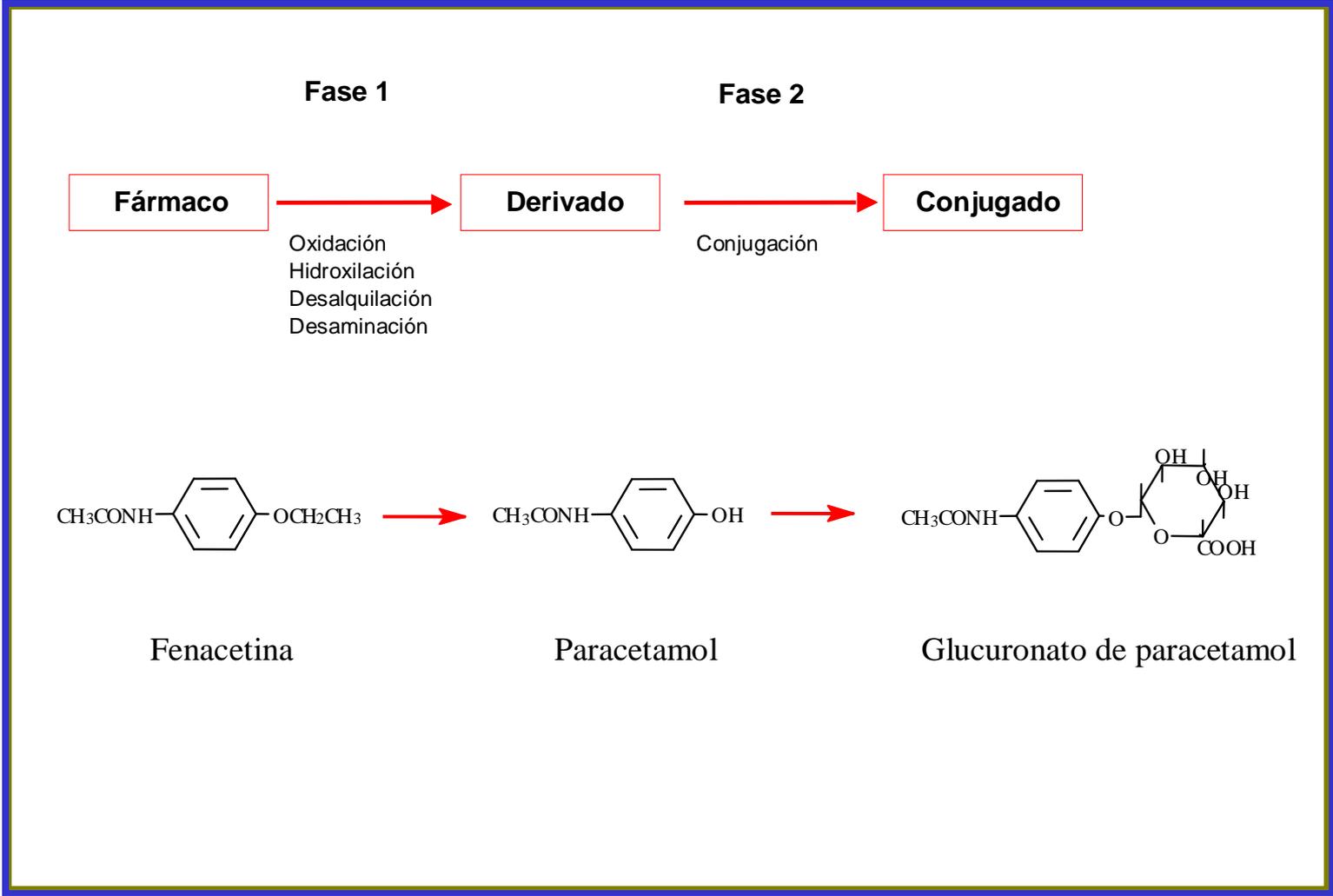
## Reacciones de fase II o de conjugación

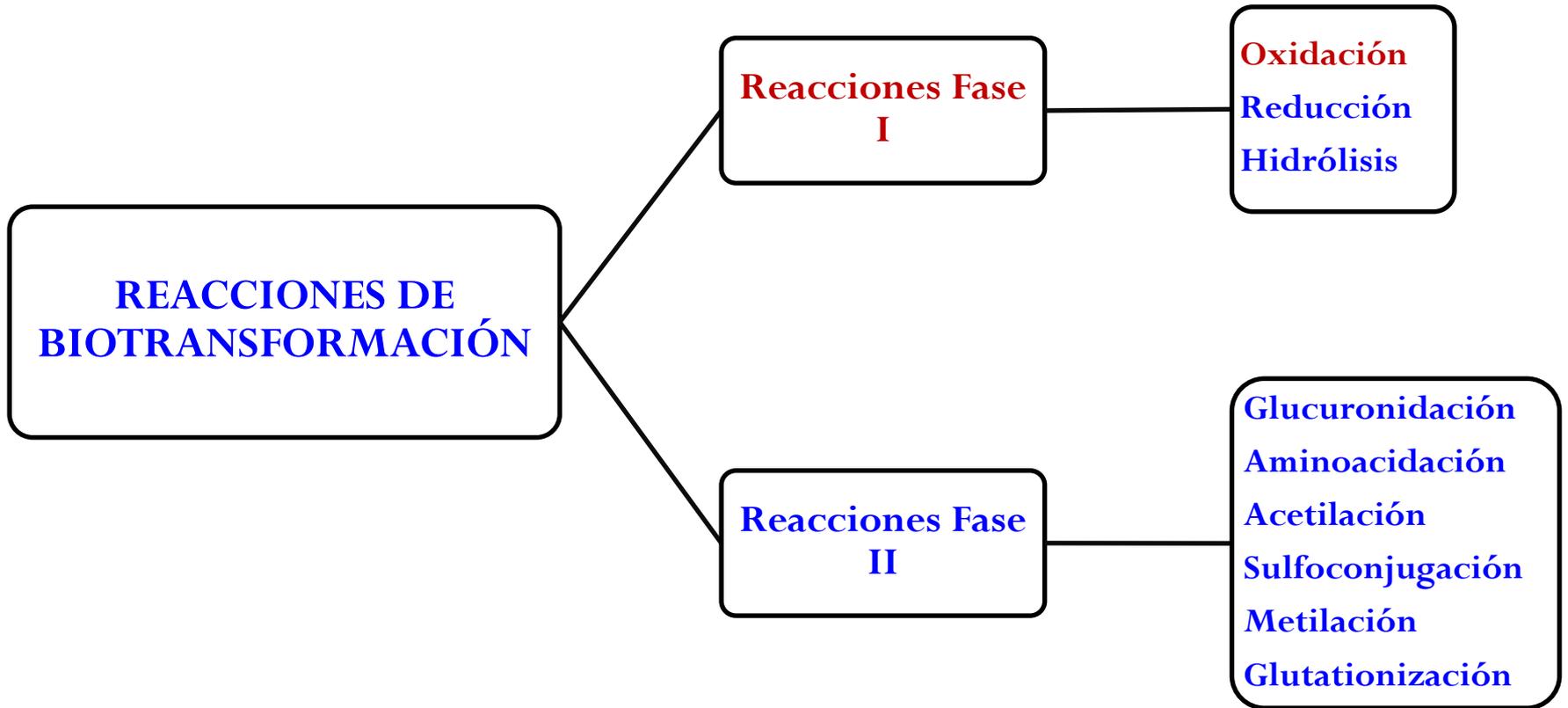
- ❑ Al fármaco/metabolito procedente de la fase I **se le acoplan**, usando como punto de ataque los grupos funcionales, **compuestos endógenos voluminosos como** ácido glucurónico, ácido acético o ácido sulfúrico, **que aumentan el tamaño de la molécula.**
- ❑ Con ello **se incrementa su hidrosolubilidad y por lo general se inactiva el fármaco.**

❑ Ambos reacciones buscan inactivar y aumentar la ionización y polaridad del fármaco, haciéndolo más soluble y más fácilmente eliminable que la sustancia original.



*Aumenta la velocidad de excreción del fármaco.*





# Reacciones de fase I (oxidativas, reductivas e hidrolíticas)

## *Reacciones oxidativas microsomales*

- Realizadas preferentemente → **Fracción microsomal hepática**

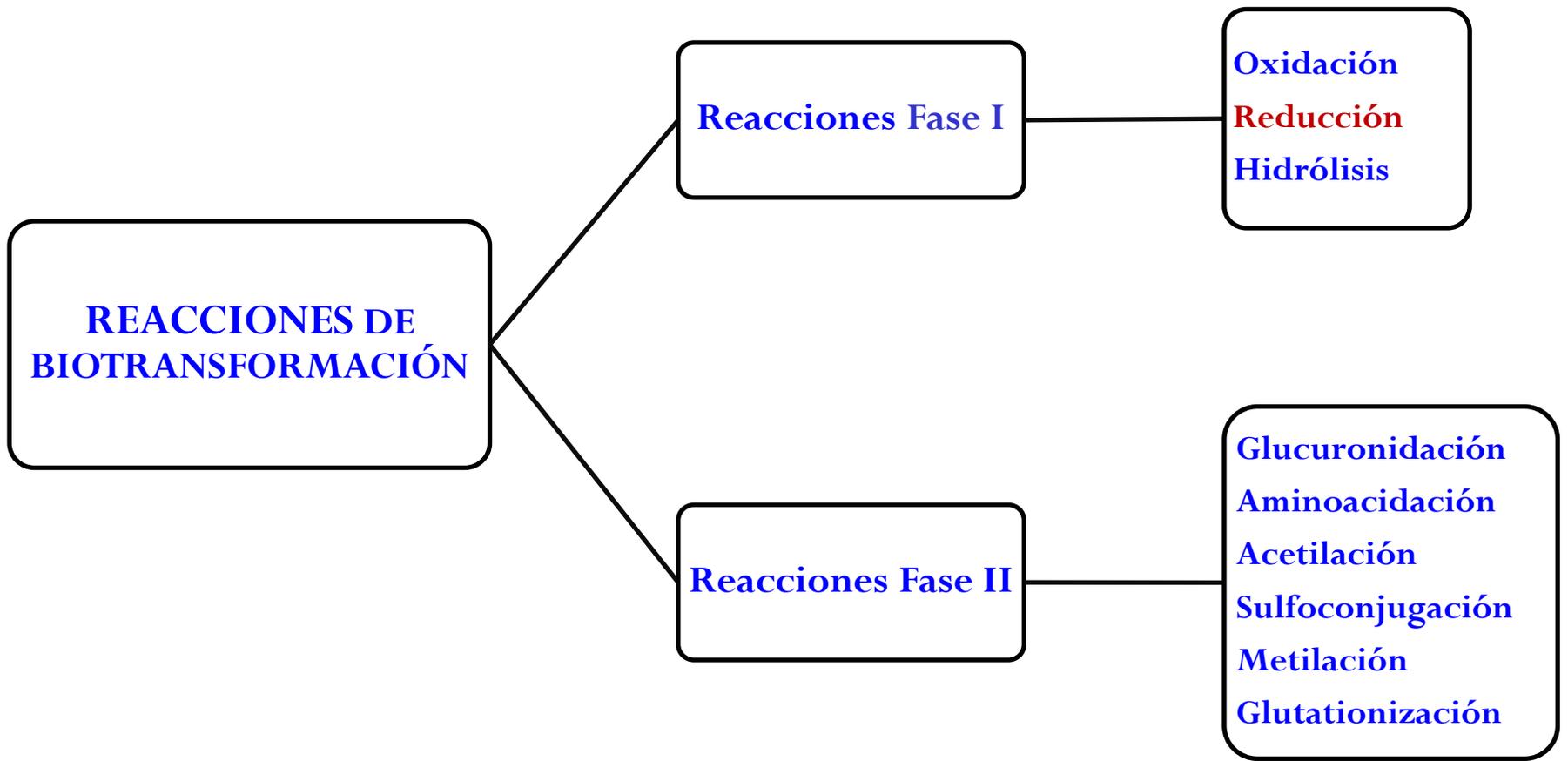
- N-desalquilaciones
- O-desalquilaciones
- S-desalquilaciones
- Hidroxilaciones alifática
- Hidroxilación aromática
- N-hidroxilación
- S-oxidación
- Desaminaciones

*Los microsomas son unas vesículas pequeñas que resultan de la fragmentación del retículo endoplasmático, cuando la célula o los tejidos se homogenizan y son sometidos a una ultracentrifugación diferencial (10.000 g).*

## *Reacciones oxidativas extramicrosomales*

- Realizadas básicamente → Mitocondrias o citosol

- ❑ **Alcohol y aldehído deshidrogenasas.** Enzimas citoplasmáticas solubles poco específicas → Oxidación de alcoholes y aldehídos.
- ❑ **Xantina oxidasa y otras oxidasas.** Responsables de la oxidación de purinas metiladas.
- ❑ **MAO** → Flavoproteínas mitocondriales que inactivan muchas aminas biológicamente activas (noradrenalina, tiramina, serotonina....).

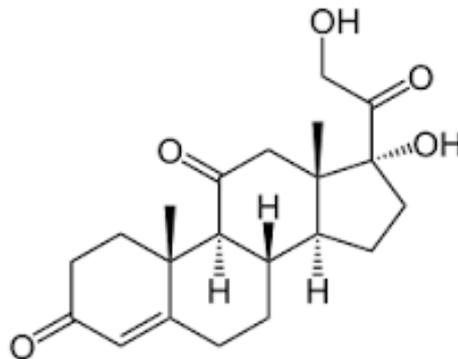


## Reacciones de reducción

- Realizadas en la **fracción microsómica hepática, en otros tejidos y en el intestino por las bacterias intestinales**. Mucho menos frecuente que las oxidativas, pero algunas muy importantes.

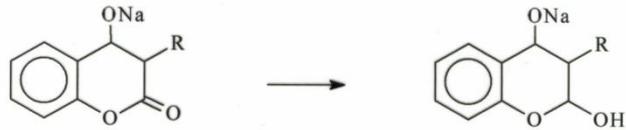
**Reducción de cetonas y aldehídos a alcoholes**  
**Nitroreducción y azorreducción**

- Muchos esteroides** se administran en forma cetónica (cortisona, prednisona) y **deben ser reducidos** a sus correspondientes compuestos hidroxilados **para actuar**.

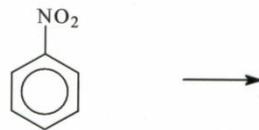
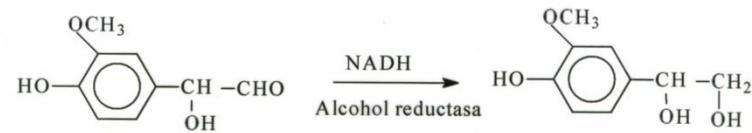


**Cortisona**

## REACCIONES DE REDUCCIÓN



Warfarina



p-Nitrobenceno

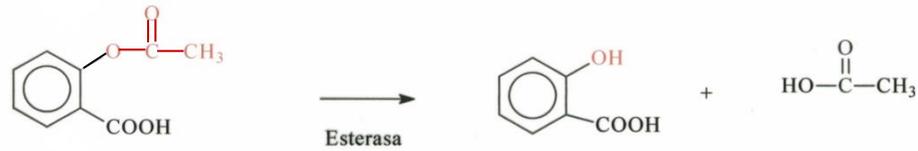


Anilina

## *Reacciones de hidrólisis*

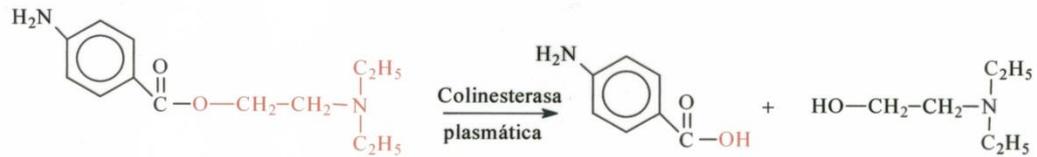
- En muchos tejidos y **gracias a hidrolasas**. Los enlaces éster y amida son susceptibles de hidrólisis, más el 1° que el 2°, por **esterasas y amidasas** respectivamente.
- **Procaína**, un **éster**, es **inactivado rápidamente** por la colinesterasa plasmática, mientras que su **amida** análoga, **la procainamida**, es **degradada lentamente** por la amidasa correspondiente, lo que hace posible su uso por vía sistémica como fármaco antiarrítmico.
- También **glucosidasas y peptidasas**. La riqueza de distribución de algunas de estas enzimas influye en la rápida inactivación de los compuestos que poseen tales enlaces.

## REACCIONES DE HIDRÓLISIS



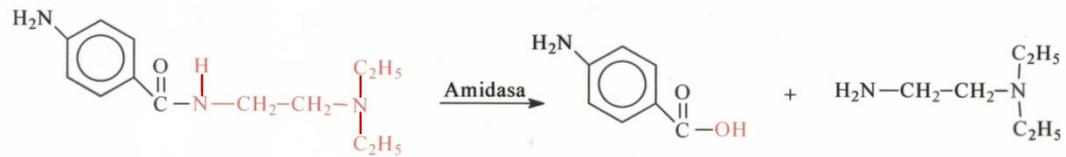
Ácido acetilsalicílico

Ácido salicílico



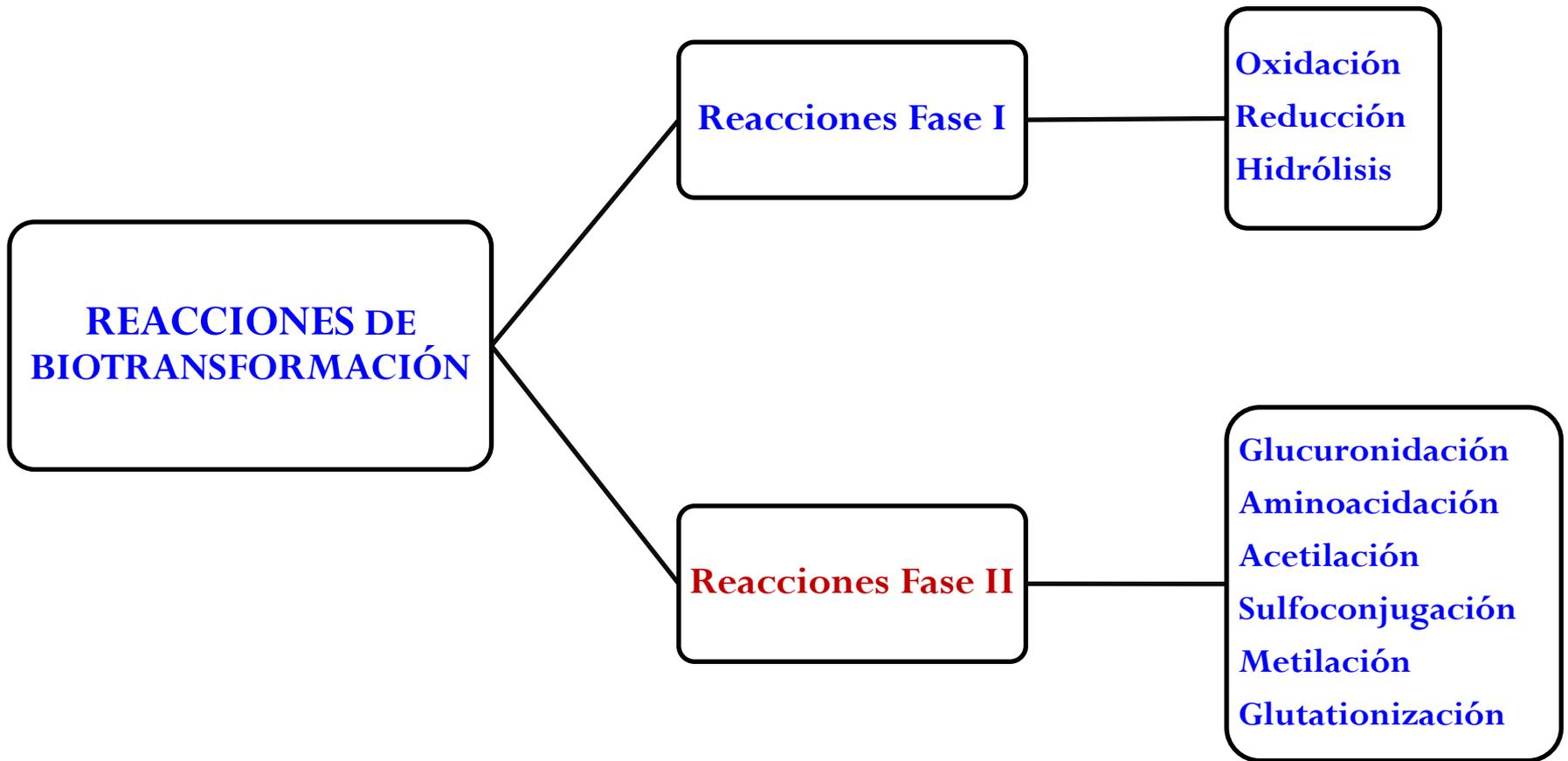
Procaina

PABA



Procainamida

PABA



## Reacciones de fase II

- Al producto resultante de la fase I se le acoplan en la fase II compuestos endógenos como **ácido glucurónico, ácido acético o ácido sulfúrico** →→ Aumentan el tamaño de la molécula, e incrementan su polaridad, facilitando así su excreción.

Glucuronidación

Aminoacidación

Acetilación

Sulfoconjugación

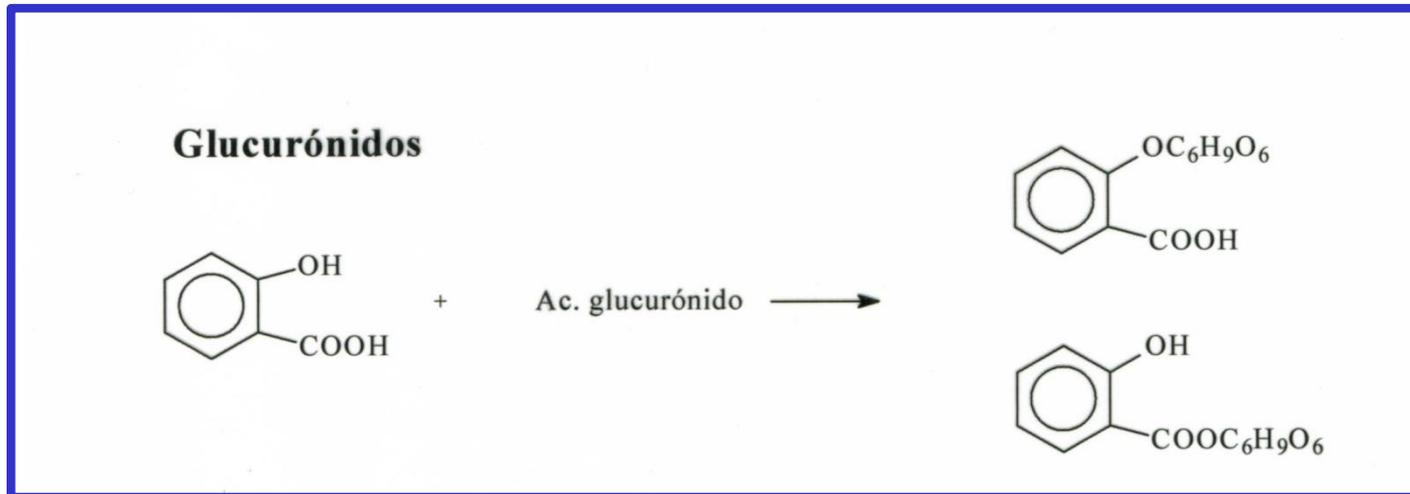
Metilación

Glutationización

## *Glucuronidación*

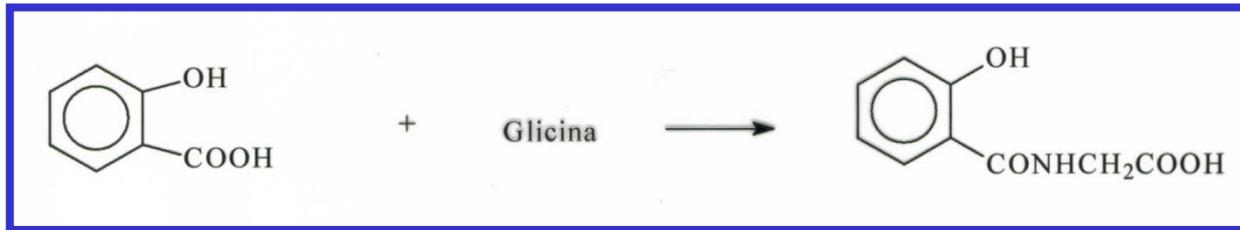
- En la fracción soluble del hígado existen enzimas que catalizan la síntesis de **uridin-difosfato-ácido glucurónico (UDPGA)** a partir de glucosa y UTP.
- El **UDPGA** es un **donador de ácido glucurónico** en las reacciones de glucuronidación. **Esta reacción es catalizada por las enzimas UDP-glucuronil transferasas (UGT) que se localiza en la fracción microsomal hepática** y en menor medida en riñón, tubo digestivo y piel.

- **Compuestos resultantes muy ionizados** → **Excreción renal muy rápida**. También se pueden incorporar a la **bilis**.
- Se eliminan fármacos y sustancias que poseen grupos **alcohol, fenol, carboxilo, sulfhidrilo**, etc., como **catecolaminas y hormonas esteroideas**.



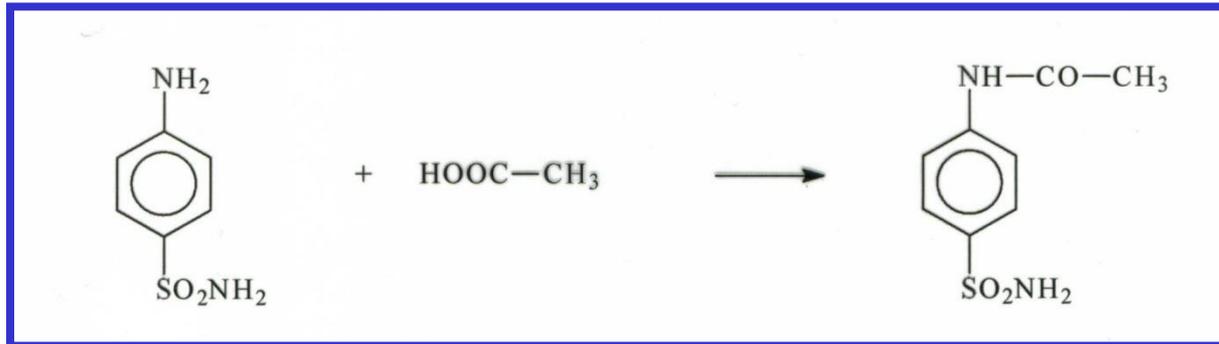
## *Aminoacidación*

- Algunos aminoácidos, como **glicina**, **glutamina**, etc., pueden actuar como agentes conjugantes. Reacciones **gobernadas por las acil-transferasas**.
- **Rápidamente excretados por el riñón**, casi nula incorporación a la bilis.



## Acetilación

- Inversa de la conjugación con aminoácidos. Se acetila un grupo amino exógeno, conjugándose con un ácido aportado por el organismo.
- Reacciones gobernadas también por las acil-transferasas (hígado, mucosa gastrointestinal, etc.).



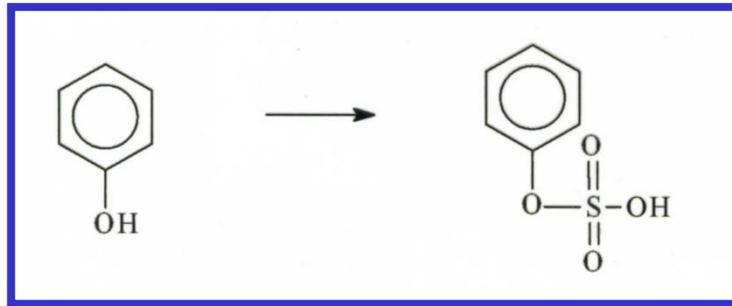
- Los factores genéticos condicionan estas reacciones: **existen acetiladores rápidos y acetiladores lentos**. Ejemplos: Isoniacida, sulfametacina y muchas sulfamidas.
- A veces son menos solubles que el compuesto de origen. Sulfamidas y derivados acetilados → → **Menos solubles a pH ácido**.
- La progresiva concentración y acidificación que normalmente sufre la orina, puede precipitar a la sulfamida acetilada en los conductos renales → → **Daño en el tracto urinario**.

*Beber mucha agua*

*El 95% de los esquimales son acetiladores rápidos pero sólo el 18% de los egipcios.*

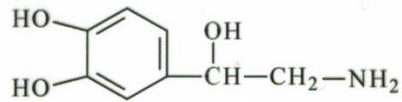
## *Sulfoconjugación*

- Las enzimas responsables son las **sulfotransferasas**. Esta reacción **se realiza en el hígado**. El sulfato procede de algún aminoácido sulfurado como la cisteína.
- **Solubles y rápidamente excretados**. Fenoles y hormonas sexuales.

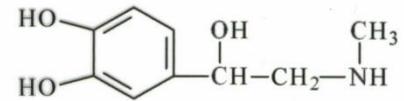


## *Metilación*

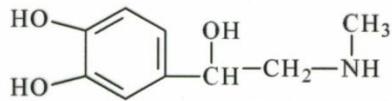
- Transferencia de un grupo  $\text{CH}_3$ , procedente del aminoácido metionina, a moléculas farmacológicas, mediante la intervención de las metil-transferasas, presentes en muchos tejidos: hígado, suprarrenales, cerebro, etc.
- Dentro de los distintos grupos de metil-transferasas tenemos las O, N, S y C-metiltransferasas.



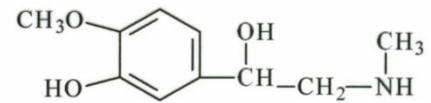
Noradrenalina



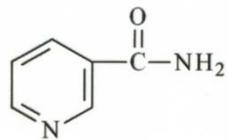
Adrenalina



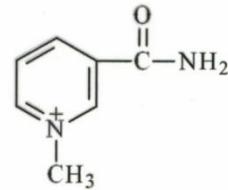
Adrenalina



Metanefrina



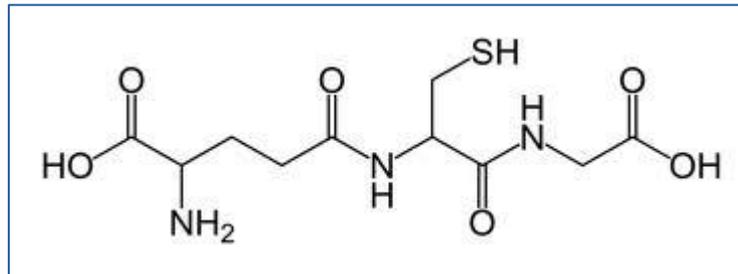
Nicotinamida



N-metil-nicotinamida

## Glutationización

- El **glutatió**n, un **tripéptido** (glutamina-cisteina-glicina) cuya **mayor parte** intracelular existe en **forma de tiol** (GSH).
- El GSH es un fuerte nucleofílico que **inactiva a fármacos electrofílicos y carcinogénicos** mediante la formación de conjugados catalizados por **glutation S-transferasas (GST)**, familia de enzimas, mayormente **citósólicas y microsomales** que se expresan en casi todos los tejidos.



- Los conjugados de glutatión se degradan y posteriormente se excretan por la orina como **ácidos mercaptúricos**.
- **Vía de transformación** cuantitativamente poco relevante **pero importante a la hora de inactivar intermediarios epóxidos tóxicos producidos por reacciones de hidroxilación.**
- Muchas formas de **glutatión-transferasas** y cada una activa un espectro diferente de sustancias. **Son inducibles por distintas sustancias xenobióticas.**

# INDUCCIÓN ENZIMÁTICA

- Aumento de la actividad enzimática como consecuencia del incremento en la síntesis de nuevas enzimas en respuesta a la acción de un agente inductor.
- Muchos fármacos (fenobarbital, etanol, fenilbutazona, etc.) y compuestos carcinogénicos como el benzopireno →→ Incrementan la actividad metabolizante de la fracción microsomal .
- Resultado →→ Incremento de la síntesis de determinados sistemas enzimáticos, fundamentalmente, CYP, UGT y GST.

- Las diversas formas CYP presentan una gran versatilidad en los sustratos que catalizan, por lo que un inductor puede provocar aumento de la transformación tanto suya como de varias sustancias.
- Este efecto puede ser muy marcado, por ejem. el benzopireno incrementa su velocidad de biotransformación casi 10 veces, 2 días después de administrar una única dosis del mismo.

**AGENTES QUE ESTIMULAN LA ACTIVIDAD MICROSÓMICA Y COMPUESTOS CUYA  
BIOTRANSFORMACIÓN ES AFECTADA**

**Agentes estimulantes  
(Pretratamiento)**

**Compuestos cuyo ritmo de  
biotransformación se acelera**

**Fenobarbital**

Fenobarbital (sedante)  
Dicumarol (anticoagulante)  
Warfarina (anticoagulante)  
Fenitoína (antiepiléptico)  
Griseofulvina (fungicida)  
Digitoxina (cardioactiva)  
Bilirrubina (producto normal del metabolismo)  
Cortisol (hormona natural)  
Testosterona (hormona masculina)

**Fenilbutazona**

Fenilbutazona (antirreumático)  
Aminopirina (analgésico no narcótico)  
Cortisol

**Tetraclorodifenilato (DDT)**

Cortisol

**Meprobamato**

Meprobamato (sedante)

**Glutetimida**

Glutetimida (hipnoticosedante)

Warfarina

**Fenitoína**

Cortisol

**Griseofulvina**

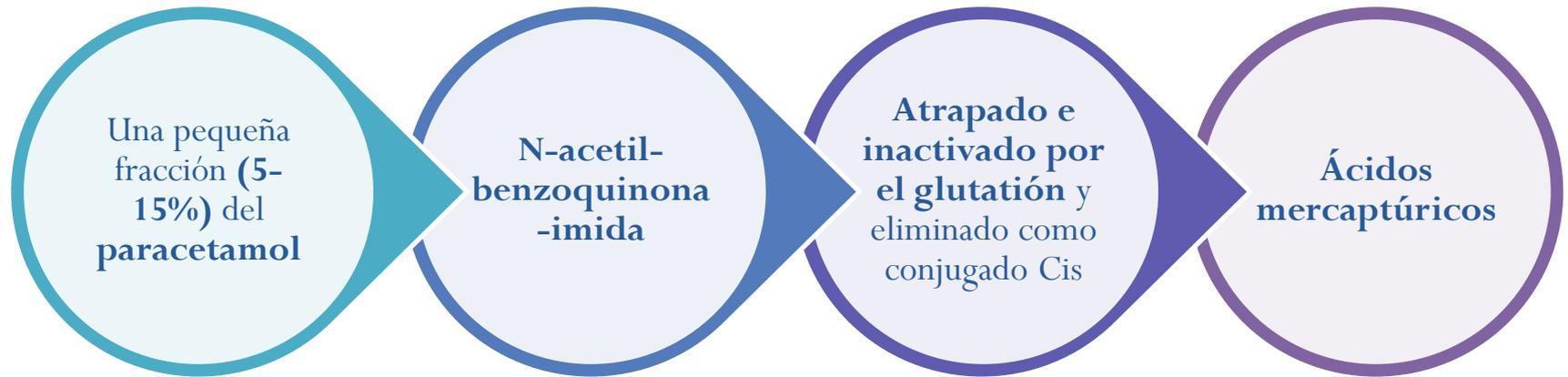
Warfarina

**Humo de cigarrillos**

3,4-Benzopireno (compuesto carcinogénico)  
Nicotina

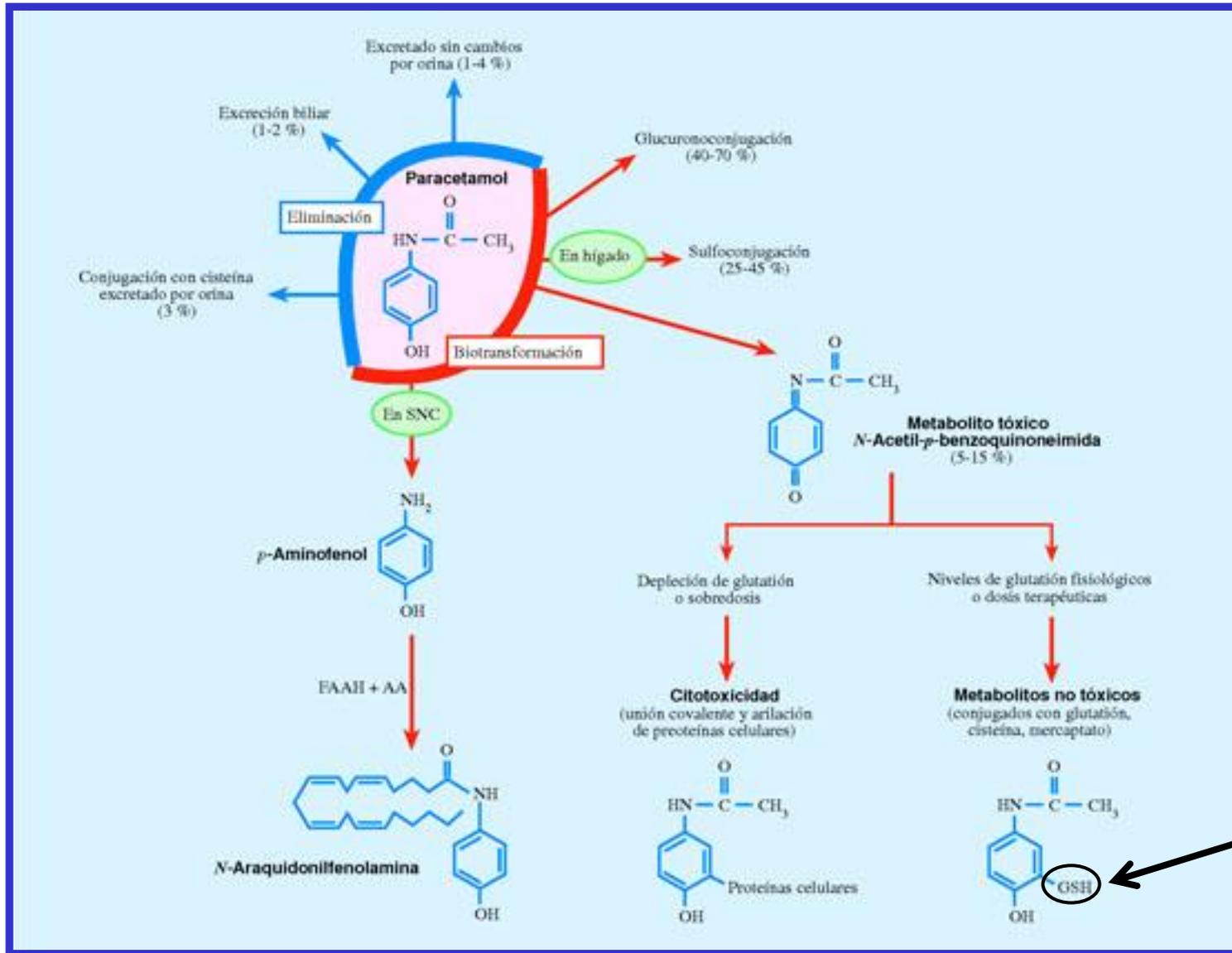
## *Consecuencias clínicas*

- El **fenobarbital** ↑ biotransformación del **dicumarol** → → Necesario ↑ dosis de dicumarol para que sea eficaz.
- Si se suprime la administración del inductor **fenobarbital** → → Hemorragias.
- Frecuente efecto inductor con muchos contaminantes ambientales.
- La **inducción enzimática**, al acelerar el metabolismo, **puede reducir, pero también potenciar, los efectos de los fármacos** → → **Dependerá de si el proceso de transformación resultante da lugar a metabolitos inactivos, activos o tóxicos.**



### Presencia de un inductor enzimático:

La velocidad de formación del metabolito tóxico excede al de la síntesis de GSH, uniéndose covalentemente a aa de enzimas y otras proteínas hepáticas a las que inactiva →→ **Necrosis hepática.**



Fuente: Velázquez. Farmacología Básica y Clínica

- El **consumo crónico de alcohol** actúa como inductor enzimático, potencia la vía oxidativa

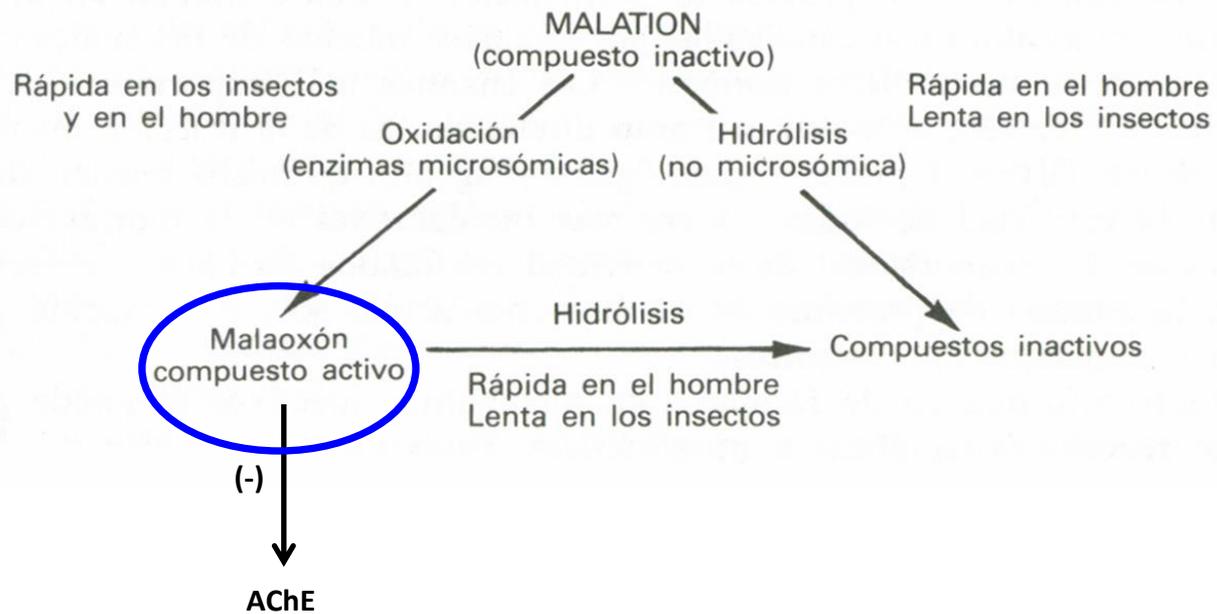


**Metabolito tóxico y la hepatotoxicidad**

- La acción carcinogénica de algunos hidrocarburos policíclicos está relacionada con un incremento de la síntesis de compuestos oxidantes muy reactivos en el hígado (por ejem. epóxidos)



**Daño en el DNA**



## EFEECTO DE PRIMER PASO

- El **hígado** o la **pared intestinal** extraen algunos fármacos con tanta eficacia que la cantidad de los mismos que alcanza la circulación sistémica es considerable inferior a la cantidad absorbida.



Efecto 1<sup>er</sup> paso o metabolismo presistémico

- Proceso significativo para muchos fármacos clínicamente importantes.
- El **efecto de 1<sup>er</sup> paso es**, en la práctica, **un inconveniente** porque:

Se necesita una **dosis mucho mayor de fármaco**.

Presenta una gran variabilidad individual → → Falta de predicción cuando tales fármacos se administran por vía oral.

## METABOLITOS ACTIVOS FARMACOLÓGICAMENTE

- Fármacos que carecen de actividad (profármacos) → → El fármaco sólo llega a ser activo después de metabolizarse:

Corticosteroides se administran en forma de derivados cetónicos inactivos, que se activan al ser reducidos en el hígado.

Azatioprina, inmunosupresor, tiene que ser metabolizado a su forma activa, la mercaptopurina.

- **Metabolitos con actividad farmacológica similar al compuesto del que provienen** [Benzodiacepinas](#), muchas de las cuales forman metabolitos activos, cuyos efectos permanecen incluso después de que el fármaco padre haya desaparecido.
- **Metabolitos responsables de efectos tóxicos** → → Toxicidad hepática del [paracetamol](#), así como la nefrotóxicidad de la [ciclofosfamida](#), un fármaco antitumoral.

## ALGUNOS FÁRMACOS QUE PRODUCEN METABOLITOS ACTIVOS O TÓXICOS

**Inactivo**

**Activo**

**Tóxico**

**Heroína**



**Morfina**

**Codeína**

**Propranolol**



**4-Hidroxiopropranolol**

**Fenacetina**



**Paracetamol**



**N-acetilbenzoquinona-imina**

**Imipramina**



**Desmetilimipramina**

**Amitriptilina**



**Nortriptilina**

**Diacepán**



**Nordiacepán**



**Oxacepán**

**Cortisona**



**Hidrocortisona**

**Prednisona**



**Prednisolona**

**Paration**



**Paraoxón**

**Enalaprilol**



**Enalaprilato**

**Ciclofosfamida**



**Mostaza fosforamida**



**Acroleína**

**Hidrato de cloral**



**Tricloroetanol**

**Azatioprina**



**Mercaptopurina**

**Halotano**



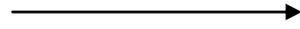
**Ácido trifluoroacético**

**Sulfonamidas**



**Derivados acetilados**

**Metoxifluorano**



**Fluoruro**

# EXCRECIÓN DE FÁRMACOS Y VÍAS DE EXCRECIÓN

- Se realiza a través de las mismas vías que contribuyen fisiológicamente a expulsar al exterior los líquidos y sustancias endógenas.

## Importancia en farmacología

La cantidad con que contribuyen al recambio total

La especialización de esa vía particular para un fármaco concreto.

Importancia para estudiar el comportamiento cinético de un fármaco o monitorizar adecuadamente un tratamiento (p.ej. concentración salival de un antiepiléptico).

Secundariamente por la **repercusión sobre otras personas**: Eliminación a través de la leche y su ingestión por el lactante.

## Excreción renal

- Vía más importante de excreción de fármacos.
- Su importancia farmacológica disminuye si el fármaco es metabolizado/inactivado en su totalidad y sólo se eliminan por el riñón los metabolitos inactivos.
- **Digoxina o aminoglucosídicos** no son inactivados por el metabolismo y su velocidad de excreción renal constituye el principal factor determinante de la duración de su acción farmacológica

**Especial cuidado en alteraciones de la función renal**

- La **velocidad de excreción** renal de los fármacos **varia notablemente**:
  - ❖ **Penicilina** es eliminada casi por completo de la sangre tras un tránsito único a través del riñón.
  - ❖ **Diacepam** presenta una eliminación extremadamente lenta.

## Mecanismo de excreción

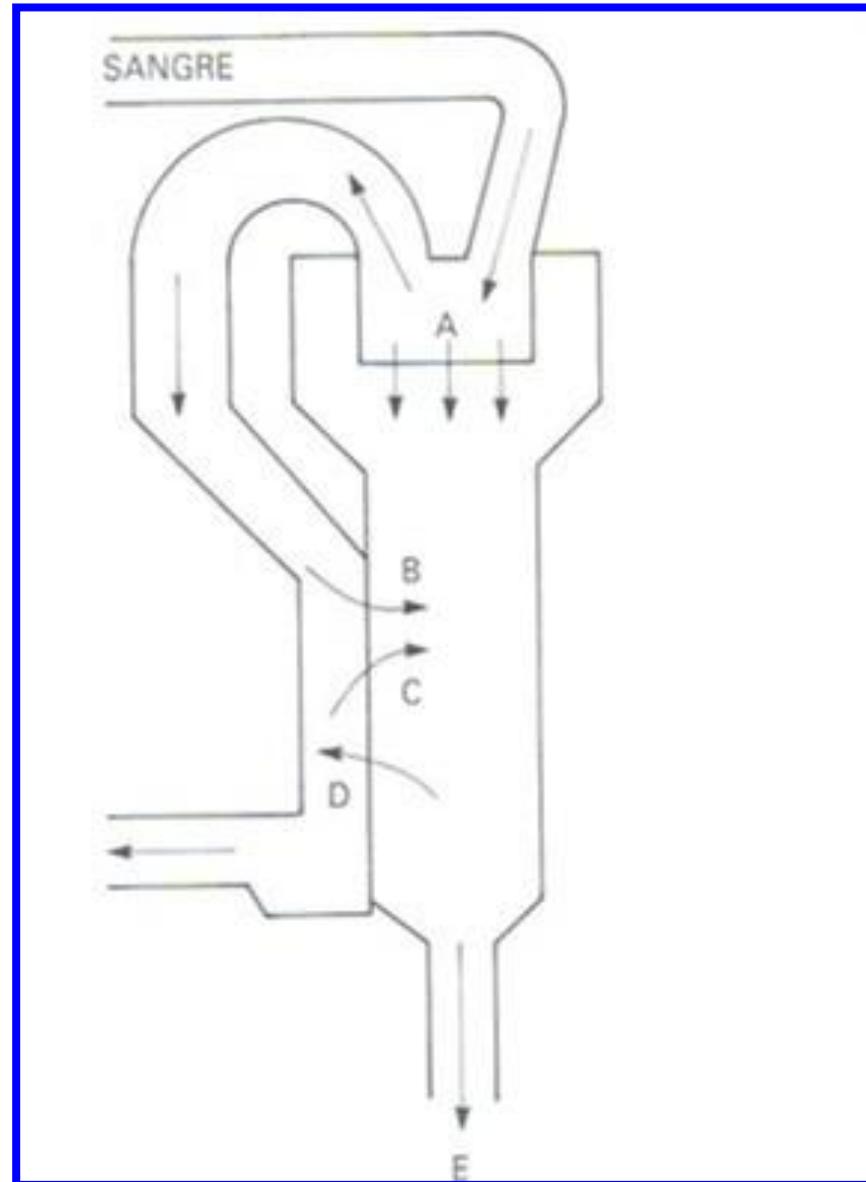
**A:** Filtración glomerular

**B:** Secreción activa ácidos

**C:** Secreción activa bases

**D:** Reabsorción pasiva

**E:** Excreción



## Filtración glomerular

- Los fármacos llegan al riñón por las arterias renales que se dividen para formar el plexo glomerular.
- **Capilar glomerular** → → Especialmente preparado para la filtración (130 ml/min). Supone el 20% del flujo plasmático renal (650ml/min.)

- Hay abundancia de poros intercelulares que dejan pasar por filtración casi todas las moléculas farmacológicas, con excepción de las fijadas a proteínas plasmáticas o las muy voluminosas (como heparina).
- Los fármacos disueltos en el agua plasmática, no unidos a las proteínas y con un peso inferior a 20.000, atravesarán el capilar glomerular. Independiente del pH y la liposolubilidad.
- Un fármaco unido a la albúmina en un 98%, su concentración en el filtrado (2%) será muy inferior a la concentración plasmática total y su aclaramiento por filtración muy bajo.

## Secreción tubular

- Un **80% del fármaco** administrado pasa a **los capilares peritubulares del túbulo proximal**, con cuya pared entra en contacto.
- Las moléculas de fármaco pueden ser **transportadas activamente** a la luz tubular por dos sistemas independientes y relativamente poco selectivos.

**Aniones orgánicos** (ácidos débiles ionizados) que pueden competir entre sí y saturar el sistema de transporte: penicilina, probenecid, salicilatos, etc.

**Cationes orgánicos** (bases débiles protonadas): quinina, procaína, nicotinamida, etc., y que también pueden saturar su sistema transportador.

- **Mecanismo más eficaz de excreción renal de fármacos** →→  
Independiente del gradiente y de la unión a proteínas plasmáticas.

## Reabsorción tubular

- Una vez filtrado y/o secretado, el fármaco puede ser reabsorbido por el epitelio tubular y volver a la circulación general, **por difusión pasiva, si está en forma no ionizada o es liposoluble.**
- A medida que el filtrado se acerca al túbulo distal, se reabsorbe agua y el volumen resultante es solo el 1% del filtrado.
- Si el túbulo deja pasar libremente las moléculas farmacológicas, la concentración del fármaco en el filtrado se mantendrá en valores parecidos a los del plasma. Si el fármaco es liposoluble, **prácticamente el 99% del fármaco filtrado se reabsorberá de forma pasiva**

- En consecuencia:

Los fármacos liposolubles se excretan lentamente

Los compuestos muy polares de baja permeabilidad tubular permanecen en el túbulo y su concentración se incrementa progresivamente conforme se reabsorbe el agua y son excretados rápidamente.

- **Importante el papel del proceso de biotransformación**, que por lo general al aumentar la polaridad de los fármacos minimiza su reabsorción y **potencia su excreción**

- El grado de ionización de los fármacos –ácidos o bases débiles– varía con el pH y esto influye notablemente en la excreción renal.
- Dado que el pH de la orina es ligeramente ácido, ello implicará que:

Fármacos alcalino se excretan a nivel renal con mayor rapidez, pues el pH tubular favorece la ionización y por consiguiente inhiben su reabsorción.

Fármacos ácidos se excretan de manera más lenta. La alcalización de la orina permitiría acelerar la excreción del ácido, lo que sería útil como tratamiento de casos de sobredosis.

## Características de la excreción renal

- **Aclaramiento** →→ Indica la capacidad de este órgano para eliminar un fármaco.
- Expresa los ml de plasma que el riñón aclara o depura de una sustancia en unidad de tiempo.

*El aclaramiento renal de una sustancia es el volumen de plasma que a su paso por el riñón es liberado de dicha sustancia en la unidad de tiempo.*

$$Cl_R = C_U \times V_U / C_P$$

$Cl_R$  = aclaramiento renal del fármaco (ml/min);  $C_P$  = concentración del fármaco en plasma (mg/ml).

$V_U$  = flujo urinario (ml/min);  $C_U$  = concentración del fármaco en orina (mg/ml)

- La velocidad de excreción urinaria o **aclaramiento** **varía** de un fármaco a otro y **dependerá** de la **contribución** de cada uno de los 3 procesos implicados en la **excreción renal**.
- La eliminación renal repercute sobre el descenso de la concentración plasmática de un fármaco → → *A mayor aclaramiento renal, mayor será la velocidad con que desaparecerá del plasma.*

Una sustancia no unida a proteínas, filtrada, no secretada, no reabsorbida:

*Aclaramiento equivaldría al volumen del filtrado glomerular (creatinina;  $Cl = 130\text{ml/min.}$ )*

Un fármaco no unido a proteínas, filtrado y secretado pero no reabsorbido:

*Aclaramiento máximo y similar al flujo plasmático renal; (Ac.p-amino-hipúrico;  $Cl_R = 650\text{ ml/min.}$ )*

La penicilina es algo menor porque necesita más de un transito para su total aclaramiento.

- Un fármaco que se encuentra en los túbulos no ionizado, la concentración del fármaco en la orina será la misma que la concentración en el plasma. Por lo que su aclaramiento igualará la velocidad de formación de orina ( $\sim 1$  ml/min).
- Cualquier **modificación del pH urinario**, voluntaria o accidentalmente:

Influirá sobre la eliminación y, por consiguiente, sobre la duración del efecto farmacológico.

## Excreción biliar

- Sigue en importancia a la excreción urinaria y es muy variable de un fármaco a otro. Algunos se eliminan en gran parte por esta vía mientras que otros no la utilizan en absoluto.

Excreción biliar ↔ Biotransformación

## Características de las sustancias excretadas por la bilis:

**Elevado pm ( $325 \pm 50$ ).** Los procesos de biotransformación hepática, en especial los de conjugación; adicionan radicales al compuesto originario, lo que contribuye a llevar el p.m. y facilitar su eliminación biliar.

**Grupos polares.** Tanto aniones como cationes. En el caso de los aniones, el grupo polar puede ser proporcionado por el metabolismo (glucuronatos, sulfatos, etc.). Entre los cationes abundan los compuestos con amonio cuaternario.

**Fármacos sin capacidad para ionizarse.** Hay algunos fármacos como los glucósidos cardiotónicos (digitoxina, digoxina, etc.) →→ Su eliminación guarda relación con el elevado pm y la presencia de residuos hidrosolubles (hexosas).

**Ciertos compuestos organometálicos.**

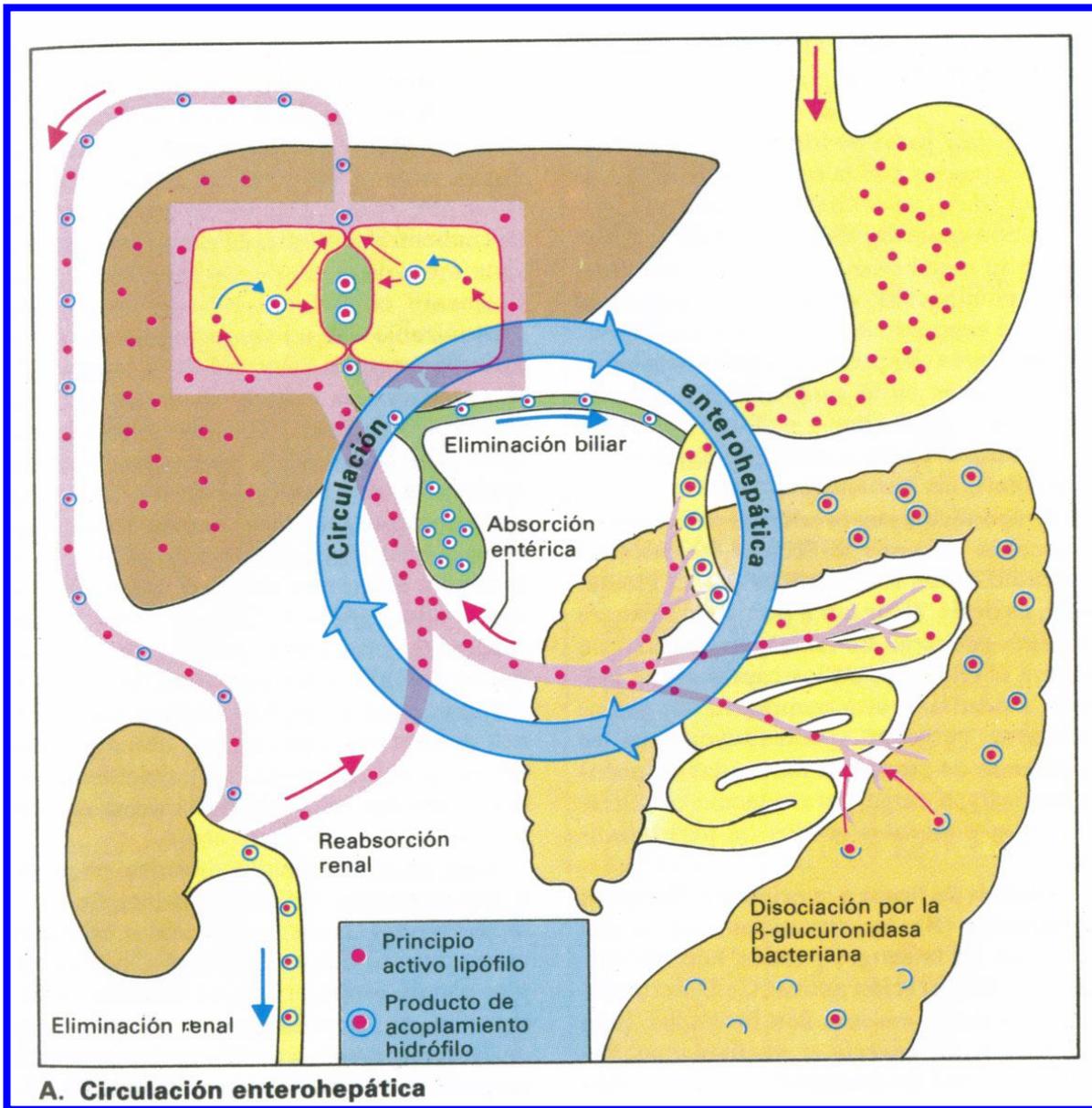
## Circulación enterohepática

- Los fármacos excretados por la bilis pueden ser de nuevo reabsorbidos en el intestino:

Si el fármaco eliminado o sus metabolitos sufren nuevos procesos de transformación por las glucuronidasas de las bacterias intestinales, restituyéndose la actividad de la molécula original, con lo que se facilita una nueva reabsorción.

- El mecanismo de la circulación enterohepática (como el de la reabsorción renal).

**Contribuye a prolongar la duración de la acción farmacológica**



Fuente: Atlas de Farmacología. Lullmann

## Excreción salival

- Los fármacos y metabolitos que son excretados por la saliva lo hacen a favor de los procesos de secreción salival.
- Importancia cuantitativa escasa, pues la mayor parte el fármaco secretado es reabsorbido en el tubo digestivo.

## Ventajas

Obtención incruenta y más cómoda que la sanguínea. Muy útil para estudios farmacocinéticos o para enfermos con las venas muy alteradas.

La concentración salival refleja la concentración plasmática de la fracción libre y por tanto mejor relación con los efectos terapéuticos que la concentración plasmática total.

- Algunos factores pueden alterar el paso de un fármacos a la saliva: pH salival, flujo salival, volumen de saliva obtenido, concentración de proteínas en saliva, momento de la obtención de la muestra, etc.

- La mayor parte de los fármacos son transferidos desde el plasma a la saliva mediante difusión pasiva de la fracción libre. Su difusión dependerá: liposolubilidad y de las condiciones de ionización (pH salival entre 5.8 y 7.8).
- Existe transporte activo para el **Li** → → Se consiguen niveles >> a los del plasma.

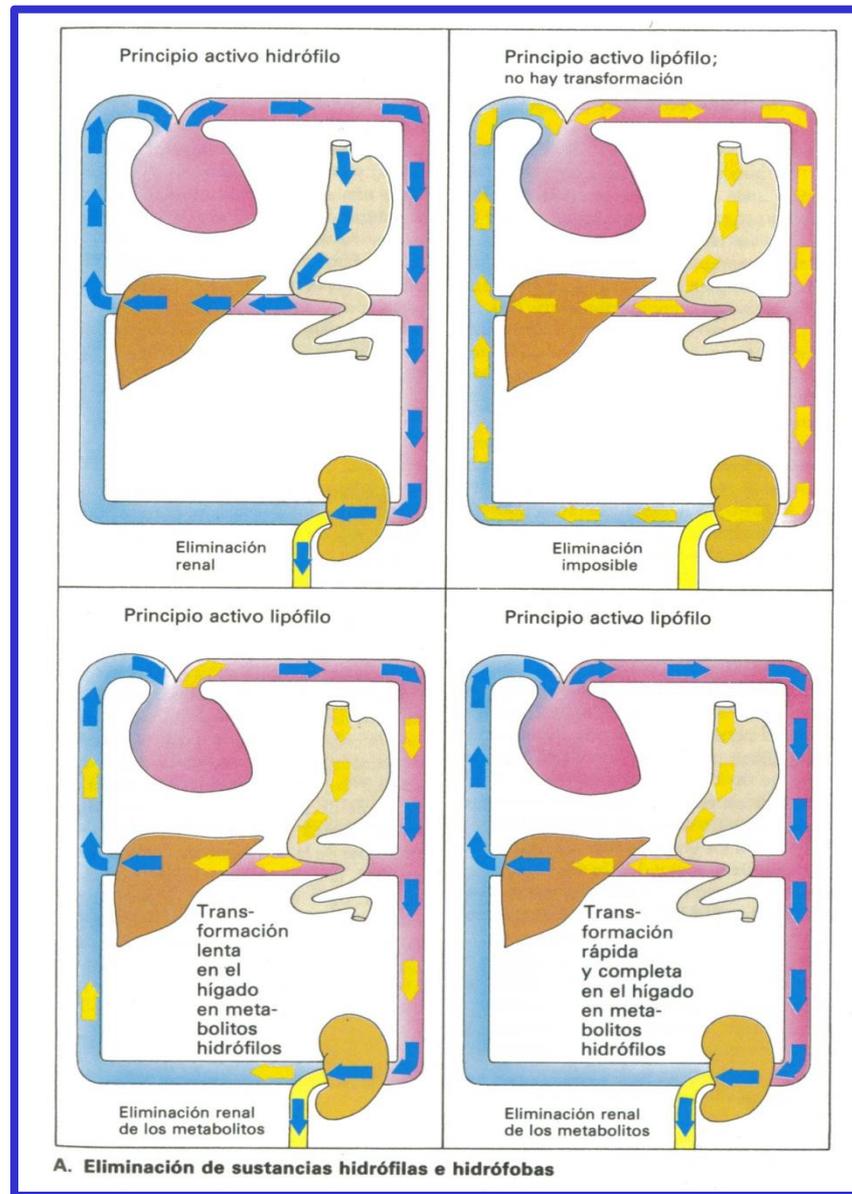
## Excreción por la leche

- Los fármacos y sus metabolitos son también eliminados a favor de los procesos de secreción láctea.

### Importancia

*Posibilidad de transferir fármacos al lactante y producir reacciones adversas debido a su menor peso y a su menor capacidad de eliminar y metabolizar fármacos.*

- Cuantitativamente es una vía poco importante.



Fuente: Atlas de Farmacología. Lullmann