



FACULTAD DE QUÍMICA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE

L-ADME

Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción

Dr. José Vicente González Aramundiz

Metabolización de fármacos

Transformación *enzimática* de moléculas exógenas (principio activo) en especies químicas distintas, que tiene lugar en el organismo (*órganos, tejidos, fluidos biológicos*).



Metabolización de fármacos

Finalidad: Facilitar la eliminación:

Es importante por:

- Eliminación de fármacos.

- Actividad.

- Toxicidad.

- Inhibición enzimática.

- Desplazamiento de PA.



Fármaco activo a metabolito inactivo

Fenobarbital $\xrightarrow{\text{hidroxilación}}$ Hidroxifenobarbital

Fármaco activo a metabolito activo

Procainamida $\xrightarrow{\text{acetilación}}$ N-acetilprocainamida
Codeína $\xrightarrow{\text{desmetilación}}$ Morfina

Fármaco inactivo a metabolito activo

Sulfasalazina \longrightarrow Ácido 5-amino salicílico

Fármaco activo a metabolito reactivo

Paracetamol \longrightarrow Metabolito reactivo



Dónde??

Localización tisular:

Hígado.

Mucosa tracto GI.

Riñones.

Pulmones.

Piel.

Cerebro.

Sangre.



Reacciones

Fase I: Oxidación, reducción e hidrolisis. Incrementar la polaridad.

Fase II: Conjugación con compuestos endógenos.

Acoplamiento a un sustrato endógeno.

Aumento del tamaño de la molécula.

Inactivación y mayor facilidad de excreción.



Variabilidad en la metabolización

Factores Flujo sanguíneo hepático:

Fisiológicos (ingesta alimento, ejercicio físico, edad).

Patológicos (insuficiencia cardiaca).

Interacciones



Variabilidad en la metabolización

Factores Actividad metabólica hepática:

Fisiológicos (edad, embarazo).

Genéticos (poliformismo).

Patológicos (cirrosis, hepatitis vírica)

Interacciones (fármacos), etc (alcohol, tabaco).

Factores unión proteínas



Factores que alteran la actividad enzimática

Inducción

Tabaquismo

Alcoholismo crónico

DDT

Medicamentos:

Fenobarbital

Carbamacepina

Fenitoína

Primidona

Rifampicina

Inhibición

Intoxicación aguda por alcohol

Medicamentos:

Cloranfenicol

Metronidazol

Alopurinol

Valproato

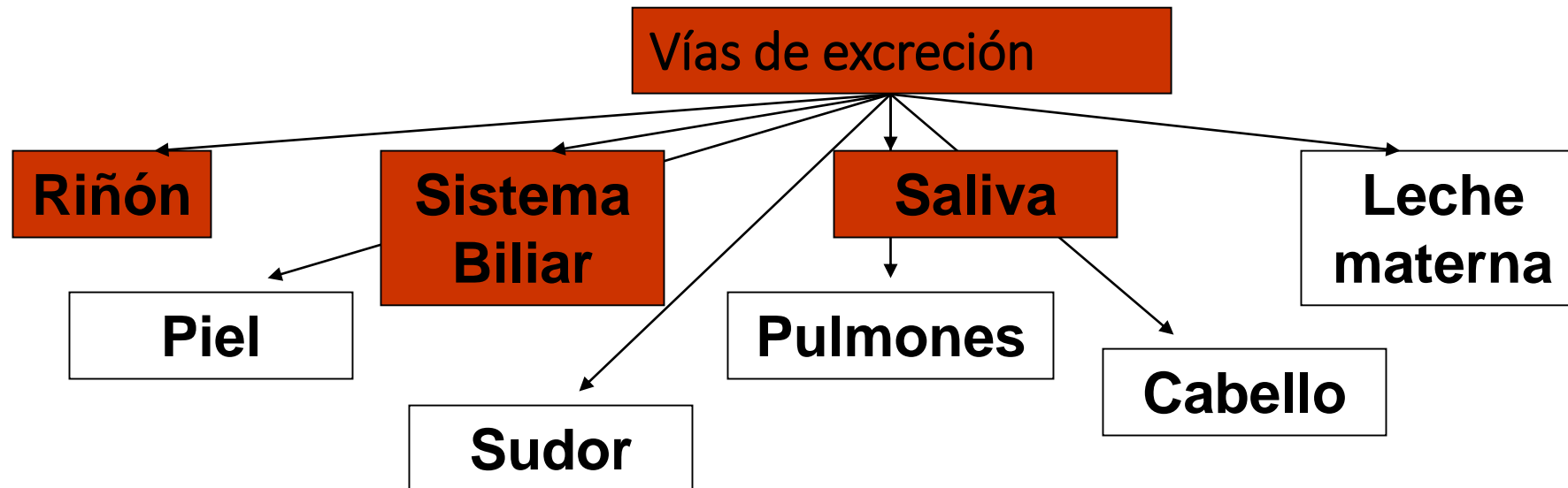
Macrólidos

El “Grapefruit” (jugo o fruta entera) disminuye la expresión de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450



Excreción

Proceso mediante el cual el fármaco o su metabolito se elimina del organismo por un mecanismo usualmente irreversible

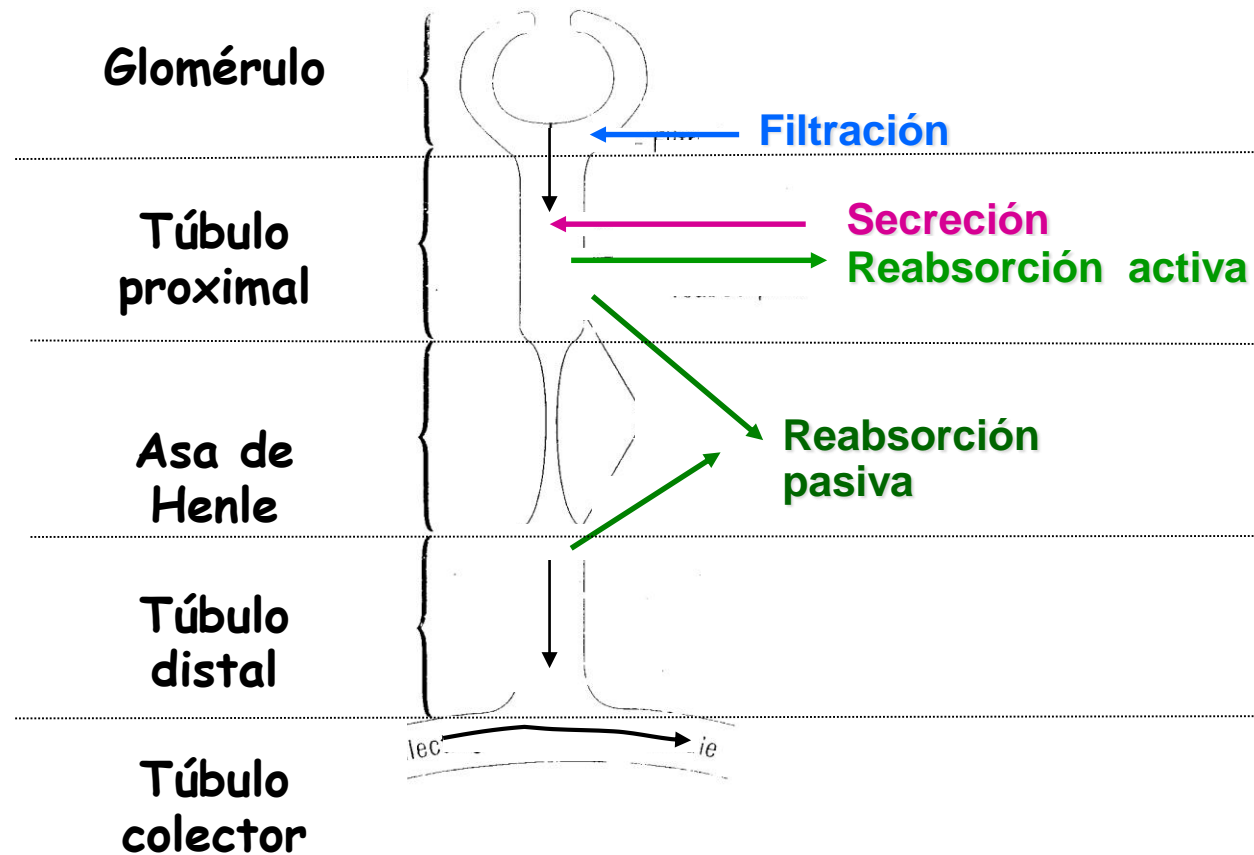


Fisiología renal

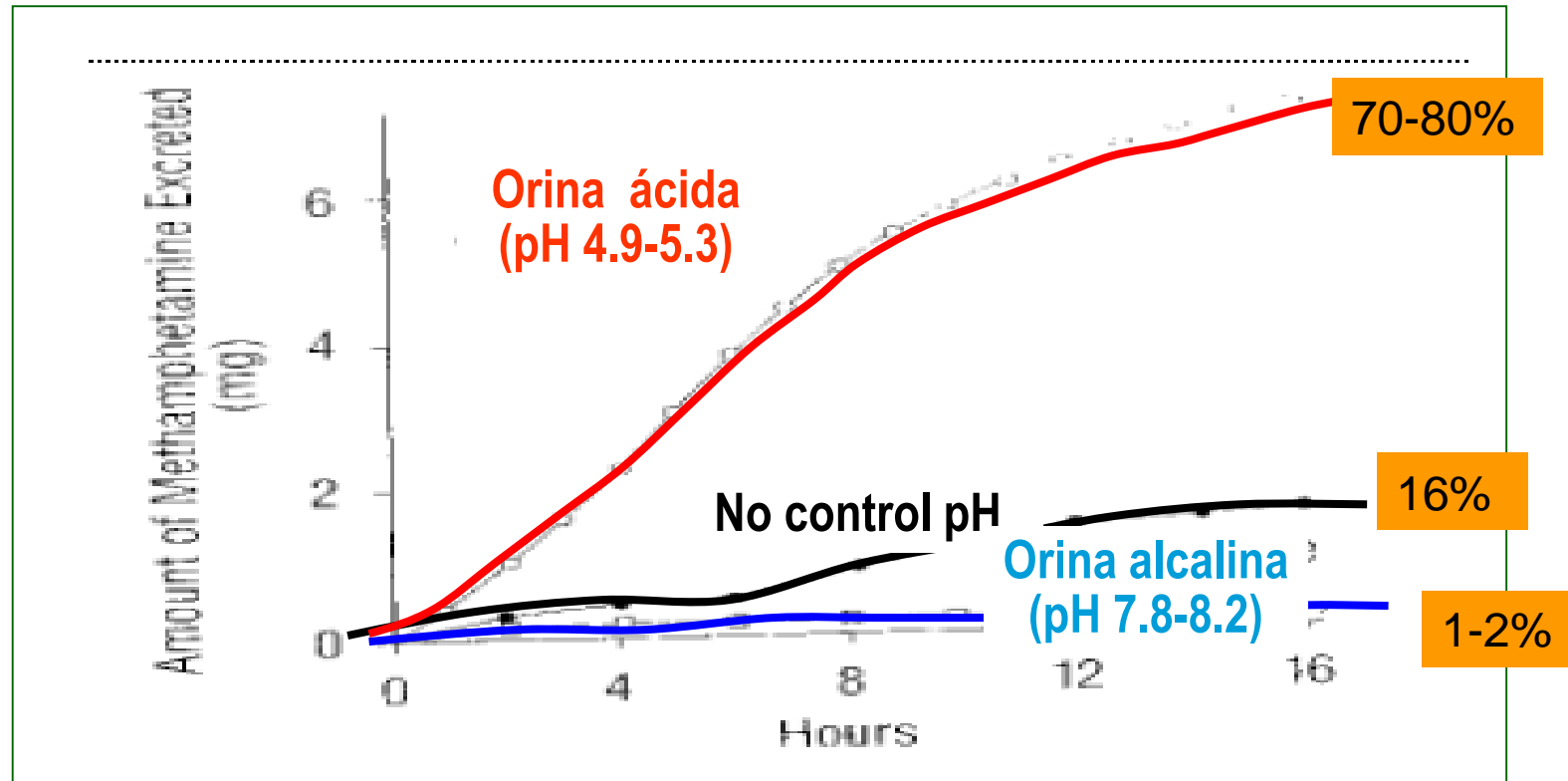
- Flujo renal = 1,1 L/min (1100 mL/min)
- Aprox. un 10% es filtrado en el glomérulo (VFG = 125 mL/min.)
- Casi todo el volumen filtrado es reabsorbido en los túbulos (80-90%)
- Únicamente se elimina 1-2 mL/min. (1-2 L/día de orina).



Mecanismo Excreción renal de PA



pKa y pH orina

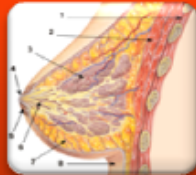


Cantidad de metanfetamina (Dosis=11 mg oral) excretada en orina en función del tiempo y a diferentes valores de pH urinario (pka=10)

Otras vías de excreción



Excreción biliar de fármacos



Excreción de fármacos en leche materna



Excreción de fármacos en saliva



Leche materna

Atenolol Excesivo beta-bloqueo

Cafeina irritabilidad, problemas de sueño

Cocaina marcada irritabilidad

Ergotamina vómitos, diarrea

Nicotina shock, vómitos

Fenobarbital sedación

Salicilato acidosis metabólica

Teofilina irritabilidad





FACULTAD DE QUÍMICA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE

Parámetros Farmacocinéticos

Dr. José Vicente González Aramundiz

*Objetivo: Conocer algunos **parámetros farmacocinéticos** para comprender las propiedades de los medicamentos*



Tiempo de vida media ($t_{1/2}$)

Es la cantidad de tiempo necesario para que la cantidad total de fármaco en el cuerpo, descienda a la mitad.

Entre menor es $t_{1/2}$, menor tiempo el fármaco se mantiene en la sangre, se elimina más rápidamente



Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas %	Vida media (horas)
Quinidina	75	80	5-8
Procainamida	80	20	3-5
Disopiramida	80-90	30-70	7-9
Lidocaína	-	70	1-2
Mexiletina	90	70	10
Fenitoína	variable	90	24
Propafenona	5-40	97	5-6 ⁽¹⁾
Flecainida	90	40	13-20
Propranolol	30	92	2-4
Amiodarona	35-65	96	26-107 días
Sotalol	90-100	0	10-15
Verapamilo	20-35	90	3-7
Digoxina	Tabletas: 60-80 Cápsulas: >90	25	36-48



Clearance, Aclaramiento o Depuramiento (Cl)

Corresponde a la capacidad intrínseca que tiene el cuerpo o sus órganos de eliminación (generalmente riñones e hígado), para depurar un fármaco de la sangre o del plasma.

Representa el volumen de plasma que es lavado de fármaco, durante un período de tiempo dado (volumen/tiempo).



ABC

Refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica. Constituye la medida más importante de la biodisponibilidad y relaciona las variaciones de la concentración plasmática de un fármaco en función del tiempo.



