

# Farmacología (curso 2018-2019)

## Grado de Medicina - UAH

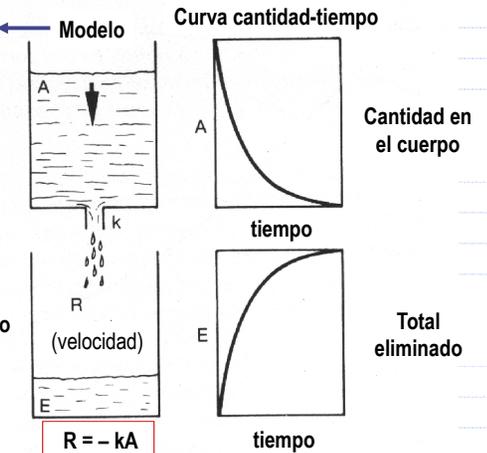
### Tema 3. Biotransformación y excreción.

Concepto y principales enzimas implicadas.  
 Profármacos y metabolitos activos.  
 Inducción e inhibición enzimáticas.  
 Importancia de los polimorfismos genéticos.  
 Excreción de los fármacos. Aclaramiento. Semivida.

Prof. Federico Gago Badenas  
 Universidad de Alcalá  
 (federico.gago@uah.es)

## Constantes cinéticas y semivida de eliminación

Modelo hidrodinámico que ilustra las relaciones entre la velocidad de transferencia ( $R$ ), la cantidad de fármaco disponible para transferir ( $A$ ), la constante de velocidad de transferencia ( $k$ ) y la cantidad de fármaco eliminado ( $E$ ).

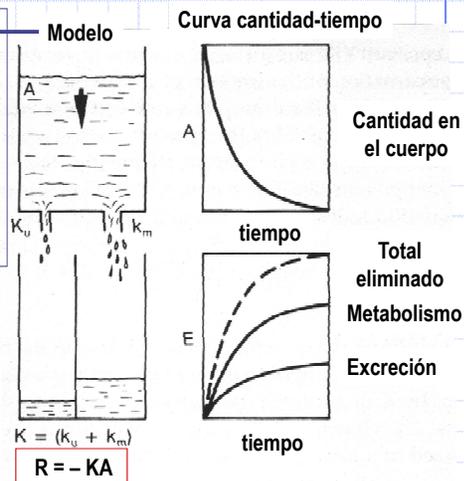


El agua representa el fármaco en el organismo

La expresión contiene un signo – porque a medida que progresa la transferencia va quedando menos  $A$  por transferir; a medida que  $A$  cambia, la velocidad ( $R$ ) también cambiará por una cantidad proporcional, que está gobernada por la constante de velocidad ( $k$ )

## Constantes cinéticas y semivida de eliminación

Modelo hidrodinámico que ilustra la eliminación por dos rutas, metabolismo y excreción, así como la relación entre la constante de velocidad de eliminación global ( $K$ ) y las constantes cinéticas individuales ( $k_m$  y  $k_u$ ).



El agua representa el fármaco en el organismo

La expresión contiene un signo – porque a medida que progresa la transferencia va quedando menos  $A$  por eliminar; a medida que  $A$  cambia, la velocidad ( $R$ ) también cambiará por una cantidad proporcional, que está gobernada por la constante cinética global ( $K$ )

## Metabolismo de fármacos (y otras sustancias xenobióticas)

- ❖ Existe una estrecha relación entre la biotransformación de fármacos y procesos bioquímicos normales en el organismo: síntesis y metabolismo de compuestos endógenos (hormonas esteroides, colesterol, ácidos biliares, etc).
- ❖ La mayor parte de los productos metabólicos son menos activos farmacológicamente. Excepciones importantes:

- Cuando el metabolito es **más activo (profármaco)** o está desprovisto de efectos adversos, por ejemplo:
  - Eritromicina-etilsuccinato (menor irritación g.i.) → Eritromicina
  - Terfenadina → Fexofenadina / Clopidogrel → metabolito activo
- Cuando el metabolito es **tóxico**:
  - Paracetamol → *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina → insuficiencia hepática
- Cuando el metabolito es **carcinogénico**: benzopireno → BP[diol-epóxido]

# Metabolismo de fármacos

Cabe esperar que:

- ❖ la mayor o menor producción de un metabolito tóxico influya en la magnitud de efecto adverso causado por este metabolito.
- ❖ la velocidad de eliminación del compuesto farmacológicamente activo influya en la magnitud y duración del efecto farmacológico deseado.
- ❖ existan diferencias interindividuales (polimorfismos+ambiente).

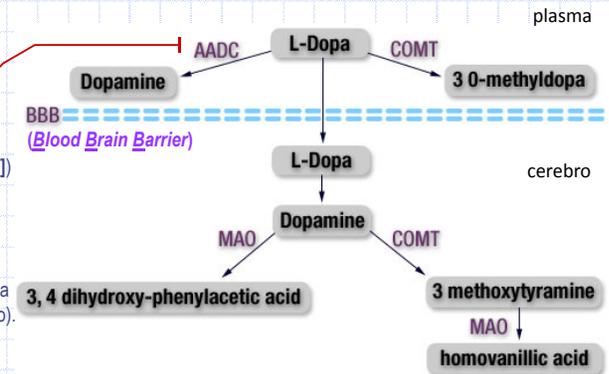
En consecuencia:

- ❖ conocer cómo se va a metabolizar y excretar un determinado fármaco por cada paciente individual puede influir sobre la seguridad y eficacia del medicamento.
- ❖ cada vez será más importante determinar el fenotipo metabolizador de cada paciente.

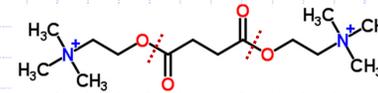
# Metabolismo de fármacos

## ❖ levodopa

Se utiliza carbidopa o benserazida (que no atraviesan la BHE [=BBB]) para inhibir a la enzima aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) y evitar la conversión de levodopa a dopamina en la periferia (fuera del cerebro).

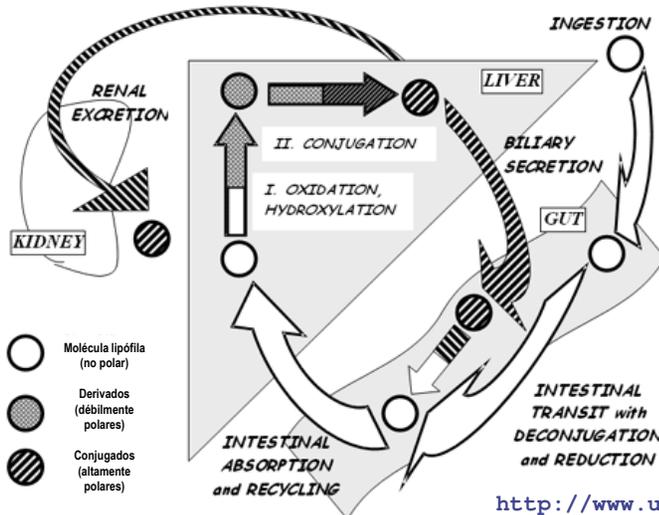


- ❖ succinilcolina (suxametonio): hidrolizada en plasma por la pseudocolinesterasa (=butirilcolinesterasa, BChE)

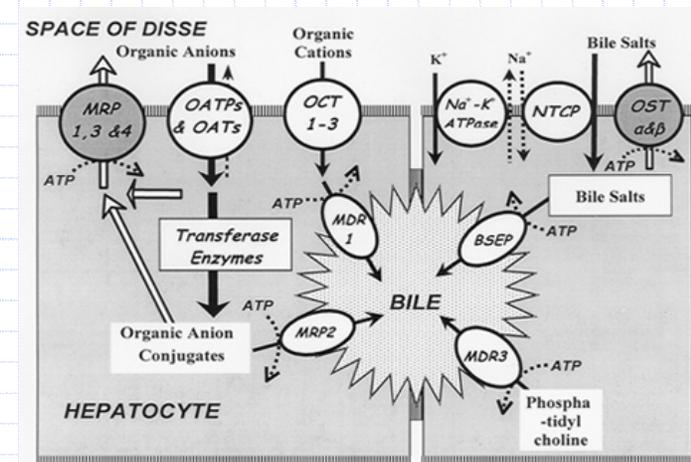


colinesterasa atípica → apnea esclerótica (~1:3500 europeos)

# El hígado como sitio principal del metabolismo de fármacos

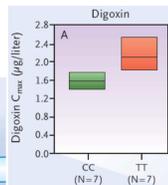
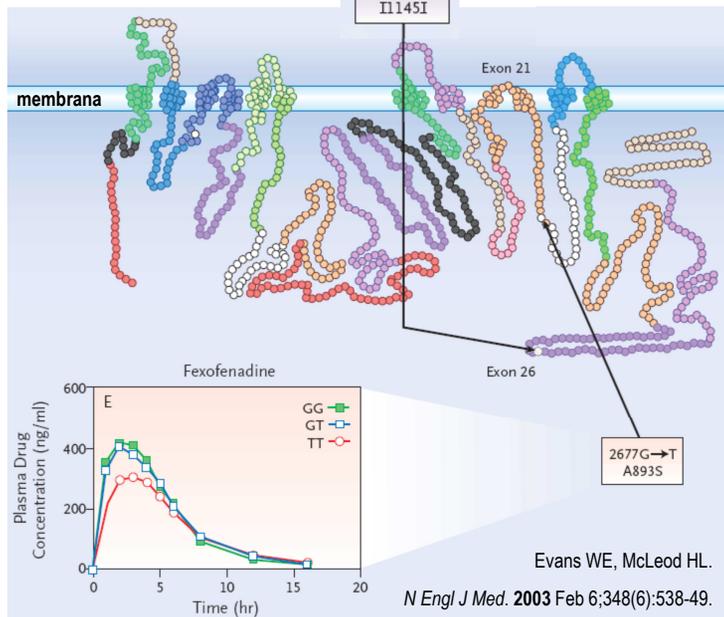


# Transportadores en las membranas basolaterales y canaliculares de los hepatocitos



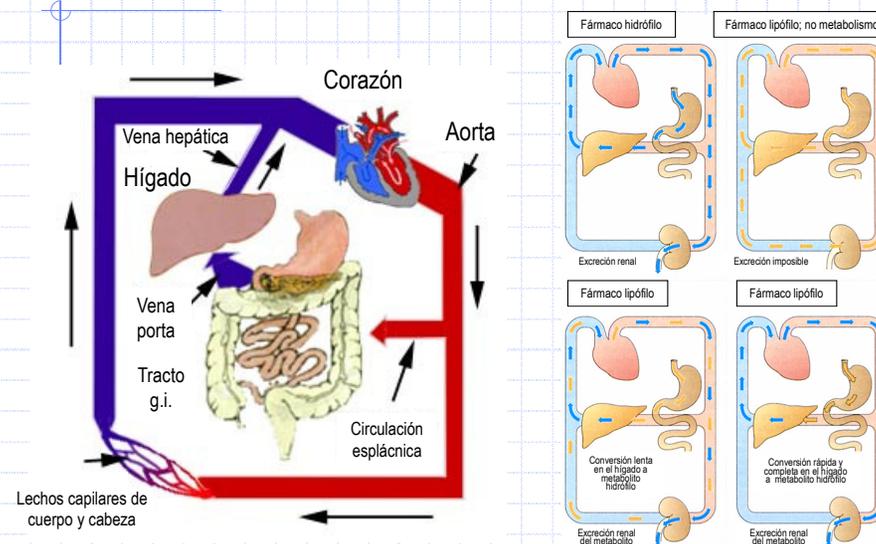
<http://www.uwgi.org/gut/>

## Consecuencias Funcionales de Polimorfismos Genéticos



Transportador Humano P-gp, codificado en el gen *ABCB1* (*MDR1*)

## El hígado como sitio principal del metabolismo de fármacos



## Fases del Metabolismo de Fármacos

### ❖ Reacciones de fase I

- ❑ Convierten al compuesto original en un metabolito más polar (=hidrófilo) mediante la adición o el desenmascaramiento de grupos funcionales (-OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, etc)
- ❑ A menudo estos metabolitos son inactivos
- ❑ Si el metabolito es suficientemente polar se favorece su excreción

### ❖ Reacciones de fase II

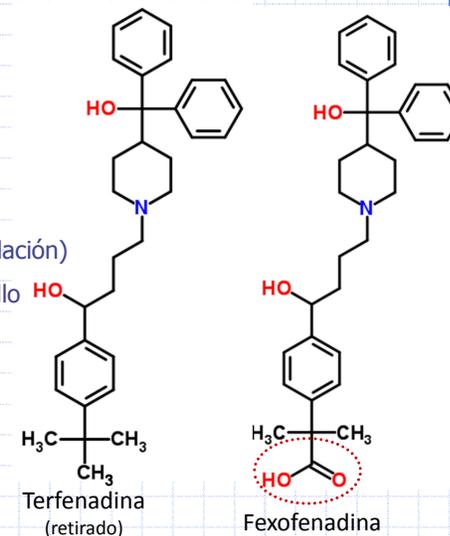
- ❑ Conjugación con un sustrato endógeno (ácido glucurónico, sulfato, acetato, aminoácido) para aumentar aun más la solubilidad acuosa

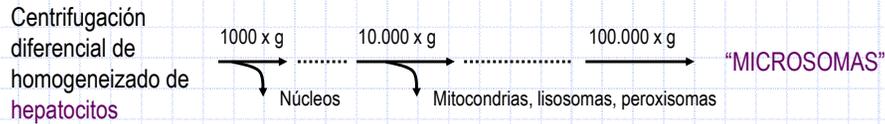
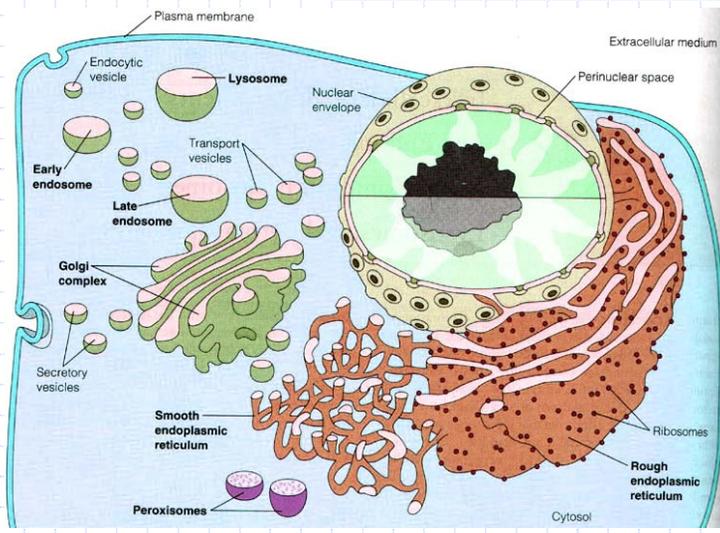
Por lo general, las reacciones de fase I preceden a las de fase II

## Fases del Metabolismo de Fármacos

### ❖ Reacciones de fase I:

- Oxidación
- Reducción
- Ruptura hidrolítica
- Alquilación (metilación)
- Desalquilación (e.g. desmetilación)
- Ciclación para formar un anillo
- N-carboxilación
- Dimerización
- Transamidación
- Isomerización
- Descarboxilación

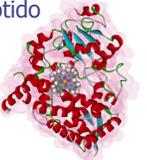




## Las oxidasas microsomales de función mixta (o monooxigenasas) consisten en dos tipos de enzimas:

### ❖ Una flavoproteína: la NADPH-citocromo c reductasa

- Un mol de esta enzima contiene un mol de flavina mononucleótido (FMN) y un mol de flavina adenina dinucleótido (FAD)
- También conocida como NADPH-citocromo P450 reductasa

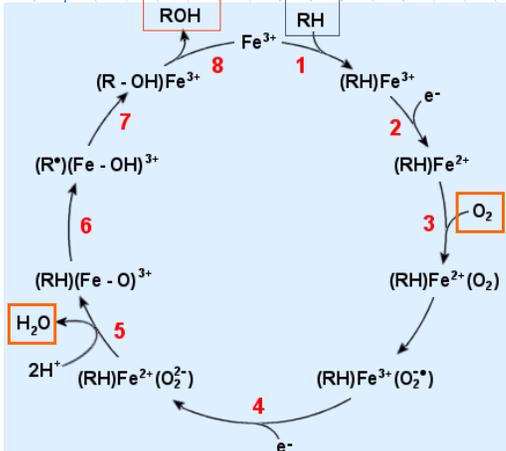
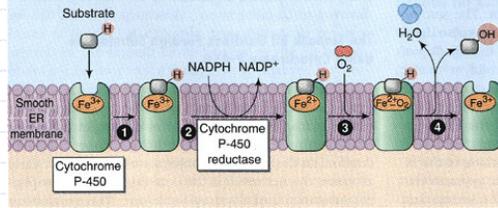


### ❖ Un citocromo P450 (de la superfamilia)

- deben su nombre a que absorben la luz a 450 nm cuando se acomplejan con monóxido de carbono
- son hemoproteínas que contienen un catión de hierro que puede alternar entre un estado reducido (ferroso,  $Fe^{2+}$ ) y otro oxidado (férrico,  $Fe^{3+}$ )
- aceptores de electrones
- funcionan como oxidasas terminales (esp. hígado y mucosa g.i.)
- su abundancia relativa comparada con la de la NADPH-citocromo P450 reductasa lo convierte en el paso limitante de las reacciones de oxidación

## Citocromos P450

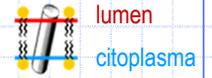
MEMBRANA RETÍCULO ENDOPLÁSMICO



Monooxigenasas: requieren un agente reductor (NADPH) y **oxígeno molecular** (un átomo de oxígeno aparece en el producto y el otro en forma de molécula de agua)

## Los citocromos P450

<https://cyped.biocatnet.de/sequence-browser>



✓ Genoma humano: 57 genes activos diferentes que codifican enzimas P450 (y 58 pseudogenes).

✓ El ~40% del metabolismo de fármacos que llevan a cabo estas enzimas está mediado por enzimas polimórficas (en particular **CYP2C9**, **CYP2C19** y **CYP2D6**), lo que hace problemática la dosificación de algunos medicamentos.

✓ Se pueden identificar 4 fenotipos:

**Metabolizadores pobres:** carecen de la enzima funcional

**Metabolizadores intermedios:** heterocigóticos para un alelo deficiente o portadores de dos alelos que causan actividad disminuida

**Metabolizadores "extensivos":** poseedores de dos alelos **normales**

**Metabolizadores ultrarrápidos:** poseedores de múltiples copias del gen, trato que se hereda de forma dominante

## Nomenclatura de los citocromos P450

Familia CYP1:  
CYP1A1; **CYP1A2**; CYP1B1

Familia CYP2:  
CYP2A6; CYP2A13; CYP2B6; CYP2C8; **CYP2C9**; **CYP2C19**;  
**CYP2D6**; **CYP2E1**; CYP2F1; CYP2J2; CYP2R1; CYP2S1

70-80%  
metabolismo  
fármacos  
utilizados en  
clínica

Familia CYP3:  
**CYP3A4**; CYP3A5; CYP3A7; CYP3A43

Familia CYP4:  
CYP4A11; CYP4A22; CYP4B1

Familias CYP>4: CYP5A1 - CYP8A1 - CYP19A1 -  
CYP21A2 - CYP26A1

## Ejemplos de sustratos de los diferentes citocromos P450

**CYP1A2**: clozapina, imipramina, naproxeno, tacrina, teofilina  
**CYP2B6**: bupropión, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, metadona  
**CYP2C19**: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, diazepam, fenitoína, fenobarbital, amitriptilina, clomipramina, ciclofosfamida, progesterona  
**CYP2C9**: AINEs (diclofenac, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno), hipoglucemiantes orales (tolbutamida, glipizida), antagonistas angiotensina II (irbesartán y losartán, pero NO candesartán y valsartán), celecoxib, fluvastatina, fenitoína, sulfametoxazol, tamoxifeno, torsemida, warfarina...  
**CYP2D6**: beta bloqueantes (S-metoprolol, timolol), antiarrítmicos (propafenona), antidepresivos (amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicóticos (haloperidol, risperidona, tioridazina), aripiprazol, codeína, dextrometorfano, flecainida, ondansetrón, tamoxifeno, tramadol, venlafaxina...  
**CYP2E1**: paracetamol, clorzoxazona, etanol

<http://medicine.iupui.edu/flockhart/>

## Ejemplos de sustratos de los diferentes citocromos P450

**CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7**: antibióticos macrólidos (claritromicina, **eritromicina**, telitromicina, pero NO azitromicina), antifúngicos azólicos (**ketoconazol**, voriconazol, itraconazol), antiarrítmicos (quinidina), benzodiazepinas (alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam), inmunosupresores (ciclosporina, tacrólimus), inhibidores de la proteasa del VIH (indinavir, **ritonavir**, saquinavir), antihistamínicos (astemizol, clorfeniramina), bloqueantes de canales de calcio (amlodipino, diltiazem, felodipino, nifedipino, nisoldipino, nitrendipino, verapamilo), inhibidores de la HMG CoA reductasa (**atorvastatina** pero NO rosuvastatina), aripiprazol, buspirona, imatinib, haloperidol (en parte), metadona, pimozida, quinina, sildenafilo, tamoxifeno, trazodona, vincristina, etc

Protein Data Bank: 1W0E  
(con metapirona y progesterona)

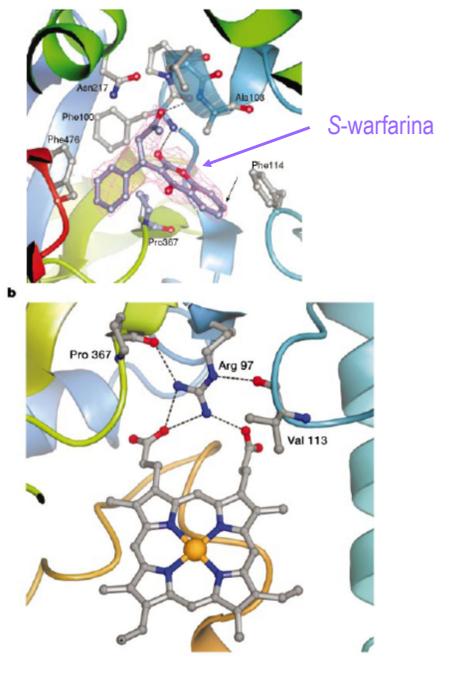


<http://medicine.iupui.edu/flockhart/>

NATURE | VOL 424 | 24 JULY 2003 | www.nature.com/nature

### Crystal structure of human cytochrome P450 2C9 with bound warfarin

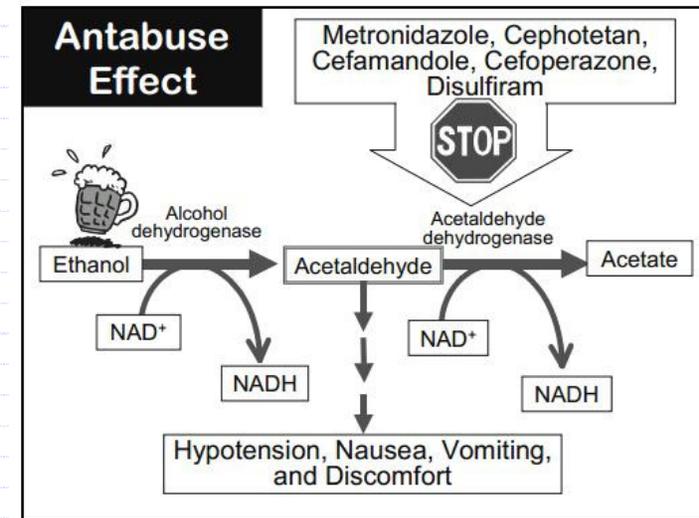
Pamela A. Williams\*, Jose Cosme\*, Alison Ward†, Hayley C. Angove, Dijana Matak Vinković & Harren Jhoti



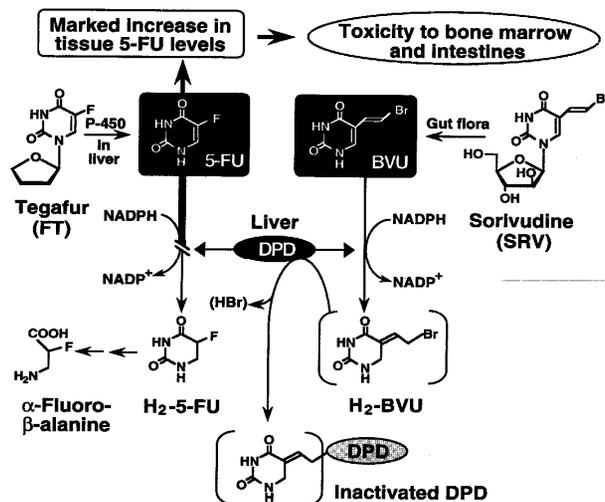
PDB: 1OG5

## Reacciones de oxidación NO catalizadas por citocromos P450

- **Monooxigenasas** que contienen flavina (FMO1-FMO6)
  - presentes principalmente en el hígado pero expresadas también en intestinos y pulmones
  - localizadas en el retículo endoplásmico liso
  - oxidan compuestos que contienen azufre y nitrógeno
  - utilizan NADH y NADPH como cofactores
- **Amino oxidasas**
  - Monoamina oxidasas (terminales nerviosas, mitocondrias): IMAOs
  - Diamino oxidasas hepáticas: primariamente metabolismo endógeno
- **Xantino oxidasa**: inhibida por alopurinol (*Zyloric*®)
- **Deshidrogenasas**:
  - ✓ Alcohol deshidrogenasas (citosol): ADH1A, ADH1B, ADH1C
  - ✓ Aldehído deshidrogenasa (citosol): bloqueada por disulfiramo (*Antabús*®)
  - ✓ Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)



## Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)



Okuda et al. A possible mechanism of eighteen patient deaths caused by interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs.. *JPET* 287:791-799 (1998)

## Fases del Metabolismo de Fármacos

### ❖ Reacciones de fase II (conjugación):

- **Acetilación** por una *N*-Acetiltransferasa: (sobre grupos -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OH)
- **Conjugación con glutatión** por una Glutatión-*S*-transferasa: (apertura de anillos de epóxido, reacción con haluros orgánicos)
- **Sulfatación** por Sulfotransferasa (+PAPS, 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato): (sobre grupos -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OH)
- **Glucuronidación** por una UDP-Glucuronosiltransferasa: (sobre grupos -OH, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -SH)
- Conjugación con aminoácidos (sobre grupos -COOH): Gly, Gln, Arg, Orn
- Conjugación con ácidos grasos (sobre grupos -OH)
- Reacciones de condensación

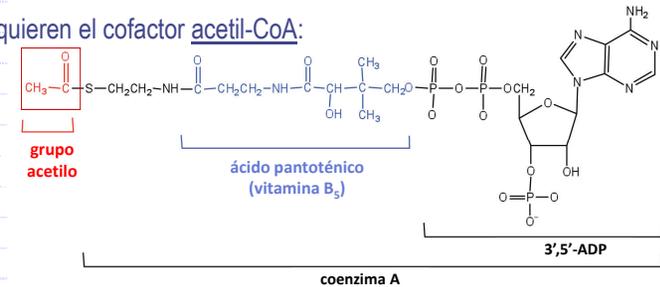
## Las enzimas de la fase II y algunos de sus sustratos (1/2)

- *N*-Acetiltransferasa (**NAT1**): ácido *p*-aminosalicílico, ácido *p*-aminobenzoico, sulfametoxazol ...
- *N*-Acetiltransferasa (**NAT2**): isoniazida, hidralazina, sulfonamidas, amonafida, procainamida, dapsona, cafeína ...
  - *hipersensibilidad a las sulfamidas, toxicidad de amonafida, lupus inducido por hidralazina, neurotoxicidad de isoniazida*
- Glutación *S*-transferasa (**GSTM1**): aminocromo, dopacromo, adrenocromo y noradrenocromo
- Glutación *S*-transferasa (**GSTM3**)
- Glutación *S*-transferasa (**GSTT1**)
- Glutación *S*-transferasa (**GSTP1**): ácido 13-*cis* retinoico, ácido etacrínico, acroleína, epirubicina

Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6;348(6):538-49.

## Reacciones de acetilación por *N*-Acetiltransferasas

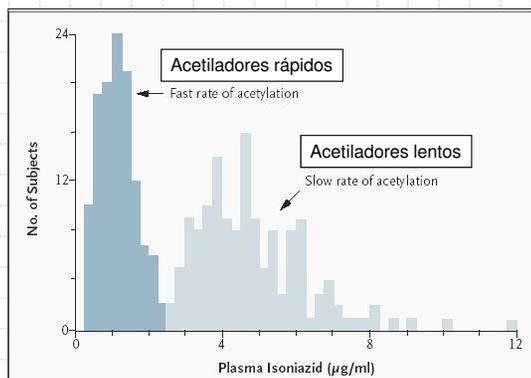
- tienen lugar predominantemente en el hígado
- requieren el cofactor acetil-CoA:



- son importantes en el metabolismo de las sulfamidas porque los derivados acetilados son menos solubles que la molécula original y pueden precipitar en los túbulos renales, dando lugar a toxicidad.
- metabolitos implicados en *lupus eritematoso inducido por fármacos*: hidralazina (antihipertensivo), procainamida (antiarrítmico), e isoniazida (antituberculoso).

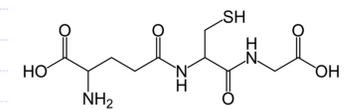
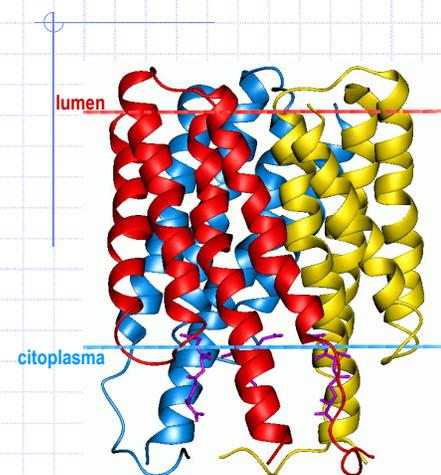
## Farmacogenética de la Acetilación

Las concentraciones plasmáticas de isoniazida se midieron en 267 sujetos 6 horas de una dosis oral. La distribución bimodal en la velocidad de acetilación es debida a polimorfismos del gen que codifica la *N*-acetiltransferasa 2 (*NAT2*)



Weinshilboum: *N Engl J Med.* 348(6) 529-537 (2003)

## Glutación-S-transferasa



Glutación

**Citosólicas (solubles):**  
alpha, mu, pi, theta, omega, zeta  
GSTA1-5, GSTM1-5, GSTP1,  
GSTT1, etc)

**Unidas a membrana**  
("microsomales", MAPEG):  
MGST1, MGST2, MGST3

# Las enzimas de la fase II y algunos de sus sustratos (2/2)

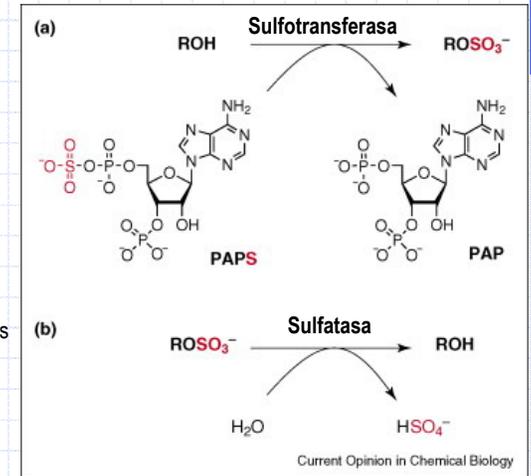
- **Sulfotransferasa (SULT1A1)**: esteroides, paracetamol, estrógenos, dopamina, adrenalina, naringenina
- **UDP-glucuronosil-transferasa (UGT1A1)**: irinotecán, bilirrubina
  - glucuronidación de SN-38, el metabolito activo del irinotecán
- **UDP-glucuronosil-transferasa (UGT2Bs)**: opioides, andrógenos, morfina, naproxeno, ibuprofeno
- **Catecol-O-metiltransferasa (COMT)**: estrógenos, levodopa, ácido ascórbico
  - abuso de sustancias, respuesta a levodopa
- **Histamina metiltransferasa (HMT)**: histamina
- **Tiopurina metiltransferasa (TMPT)**: mercaptopurina, tioguanina, azatioprina
  - toxicidad y eficacia de tiopurina, riesgo de cánceres secundarios

Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med.* 348(6):538-49 (2003)

# Reacciones de sulfatación (sulfonación)

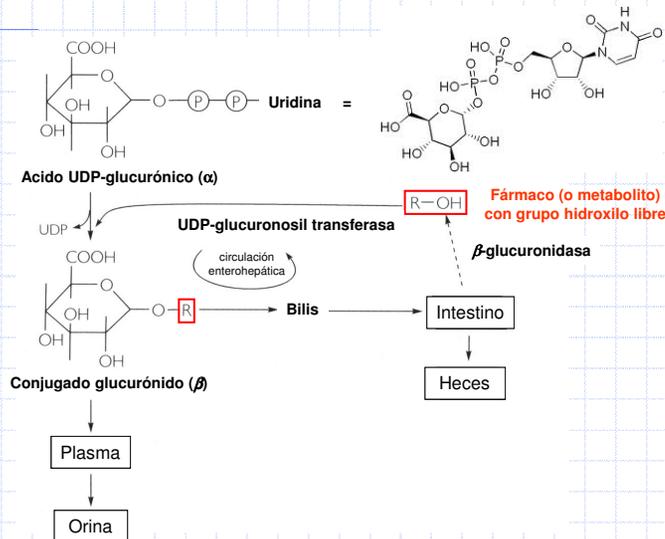
Donador activado de grupos sulfato: 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate (PAPS)

Aunque la sulfatación de sustancias xenobióticas por las sulfotransferasas citosólicas (SULT) generalmente conduce a una mayor excreción, algunos fármacos (p. ej. minoxidilo) poseen mayor actividad farmacológica tras ser sulfatados. La sulfatación convierte algunos xenobióticos en carcinógenos.



Current Opinion in Chemical Biology 2008, 12:573-581

# Glucuronidación y recirculación enterohepática



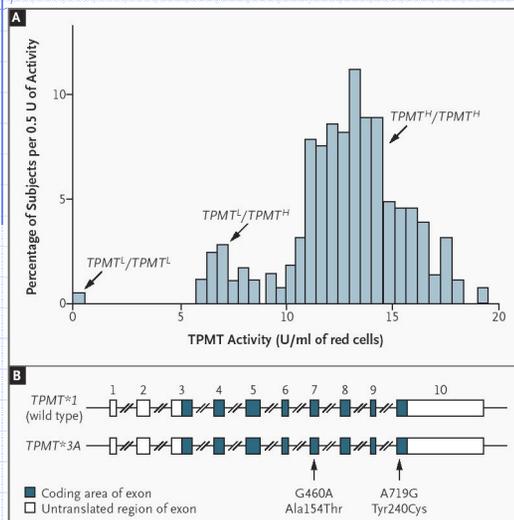
# Glucuronidación: Cuantitativamente, la más importante ruta de fase II para fármacos y compuestos endógenos

- los productos a menudo se excretan por la bilis
- puede ocurrir un reciclado enterohepático debido a que el fármaco es liberado de nuevo por las glucuronidas intestinales
- requiere la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)
  - familia de enzimas que metaboliza un amplio espectro de compuestos endógenos y exógenos estructuralmente diversos
  - familia estructuralmente relacionada, con aproximadamente 16 isoformas en la especie humana (<http://som.flinders.edu.au/FUSA/ClinPharm/UGT/>)

Sustrato	Actividad UGT <sup>a</sup>									
	1A1	1A3	1A4	1A6	1A8	2A1	2B4	2B7	2B15	2B17
Fenoles simples	1900	239	30	2400	5300	735	0.4	5	167	38
Bilirrubina	400	0	2	0	0	n.d.	0	0	0	0
Ác. carboxílicos	0	121	0	n.d.	170	68	0	2	0	n.d.
Aminas primarias	1	84	540	10600	1800	22	n.d.	3	0	n.d.
Opioides	0	130	0	0	0	73	0	3462	0	n.d.

<sup>a</sup>Actividades específicas máximas (pmol/min/mg proteína) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 40, 581-616 (2000)

## Farmacogenética de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT)

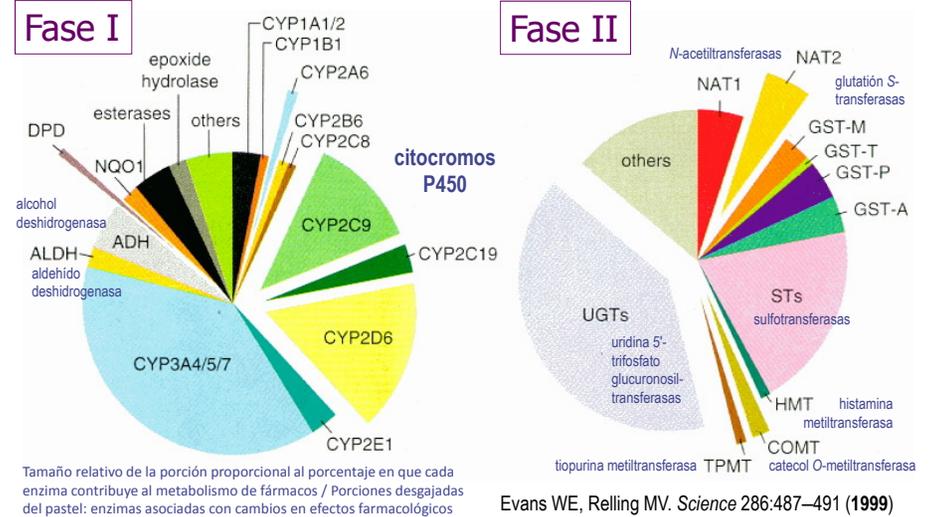


Actividad TPMT en eritrocitos procedentes de 298 adultos de raza blanca donantes de sangre elegidos al azar

Alelos que dan lugar a niveles de actividad altos (H) y bajos (L) clínicamente

Weinshilbom: *N Engl J Med*, 348(6) 529-537 (2003)

La mayor parte de las enzimas metabolizantes presentan polimorfismos que pueden asociarse con cambios en la respuesta a algunos fármacos



## Ejemplos seleccionados de polimorfismos genéticos de enzimas humanas metabolizadoras de fármacos

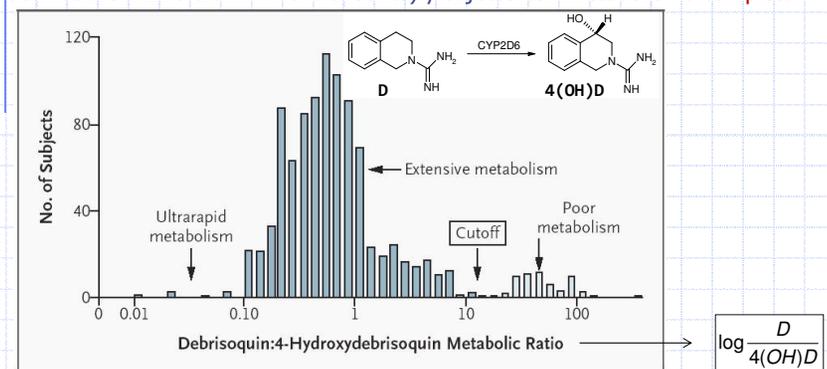
Enzimas	Ejemplos de sustratos	Consecuencias <i>in vivo</i>
<b>CYP2A6</b>	Cumarina, nicotina, halotano	Adicción al tabaco
<b>CYP2C9</b>	Tolbutamida, warfarina, fenitoína, AINEs	Efecto anticoagulante de warfarina
<b>CYP2C19</b>	Mefenitoína, omeprazol, hexobarbital, propranolol, proguanil, fenitoína, diazepam, nelfinavir, clopidogrel	Tasa de curación de úlceras con omeprazol; efectos adversos a clopidogrel
<b>CYP2D6</b>	Bloqueantes beta, antidepresivos, antipsicóticos, <b>codeína</b> , debrisoquina, dextrometorfano, encainida, flecainida, metoxianfetamina, perhexilina, fenacetina, fenformina, propafenona, esparteína, <b>tamoxifeno</b>	Discinesia tardía por antipsicóticos, efectos analgésicos centrales y dependencia, dosis requeridas de imipramina, efecto beta-bloqueante
<b>Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)</b>	Fluorouracilo	Neurotoxicidad del 5-fluorouracilo
<b>N-Acetiltransferasa (NAT2)</b>	Isoniazida, hidralazina, sulfonamidas, amonafida, procainamida, dapsona, cafeína	Hipersensibilidad a sulfonamidas, toxicidad de amonafida, lupus inducido por hidralazina, neurotoxicidad isoniazida
<b>Catecol-O-metiltransferasa (COMT)</b>	Estrógenos, levodopa, ácido ascórbico	Abuso de sustancias, respuesta a levodopa
<b>Tiopurina metiltransferasa (TPMT)</b>	Mercaptopurina, tioguanina, azatioprina	Toxicidad y eficacia de tiopurina, riesgo de tumores secundarios
<b>UDP-glucuronosil-transferasa (UGT1A1)</b>	Irinotecán, bilirrubina	Glucuronidación del irinotecán

<http://www.sciencemag.org/feature/data/1044449.dt1>

## Farmacogenética del CYP2D6:

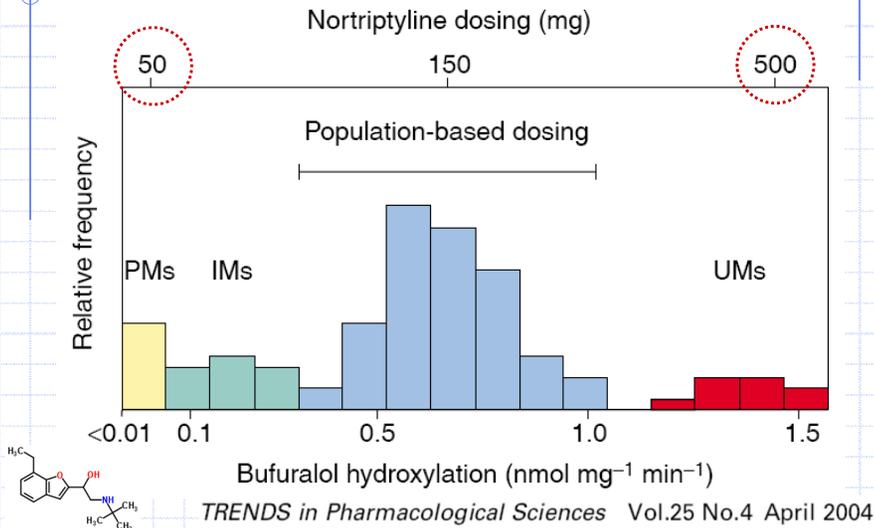
> 75 alelos (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>)

Proporción entre las concentraciones urinarias de **debrisoquina** y su metabolito, **4-hidroxi-debrisoquina**, en 1011 sujetos suecos. La caja "Cutoff" indica el punto de corte entre sujetos con **metabolismo pobre** (como resultado de una actividad CYP2D6 disminuida o ausente) y sujetos con **metabolismo completo**.

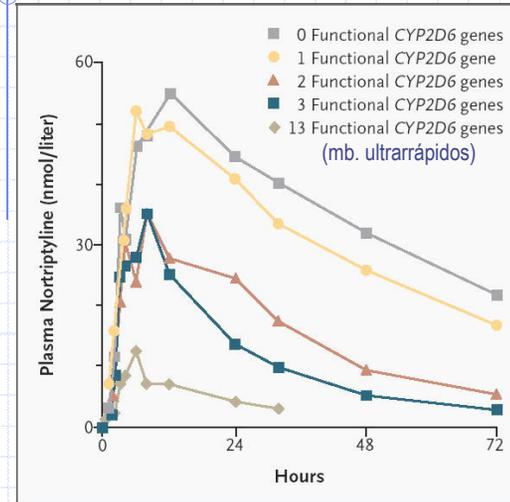
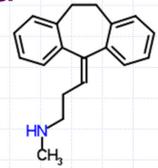


Weinshilbom: *N Engl J Med*, 348(6) 529-537 (2003)

Ejemplo: Variación en el metabolismo del antidepresivo nortriptilina en la población europea basada en la actividad del citocromo P450 CYP2D6 (*test*: hidroxilación del bufuralol).



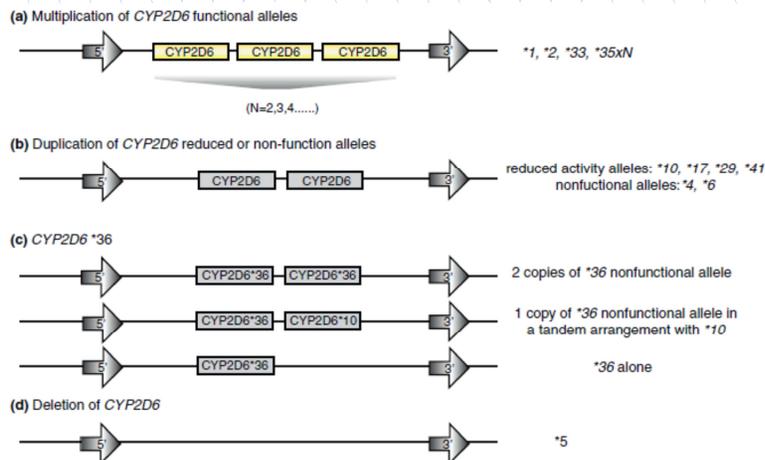
## Farmacogenética de la nortriptilina



Concentraciones plasmáticas medias del antidepresivo **nortriptilina** tras una dosis única de 25 mg por vía oral en sujetos con 0, 1, 2, 3, o 13 copias funcionales del gen CYP2D6

Weinshilboum: *N Engl J Med*, 348(6) 529-537 (2003)

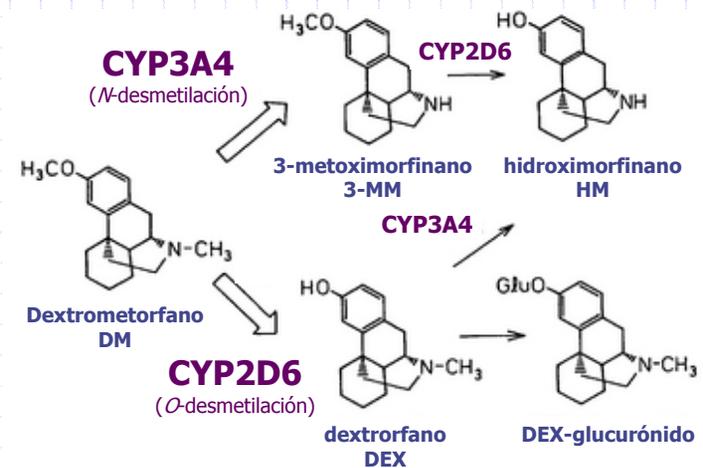
## CYP2D6: variaciones en el número de copias CNV = copy number variation



TRENDS in Molecular Medicine

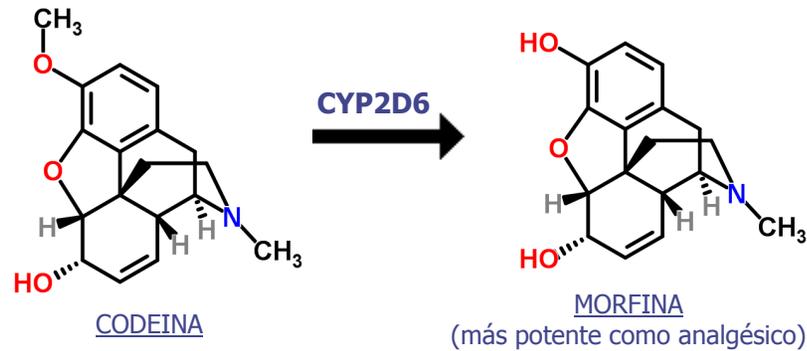
Proyecto CNV en <http://www.sanger.ac.uk/humgen/cnv/>

## Ruta metabólica del dextrometorfano (antitusivo opioide)



ídem para codeína, utilizada como antitusivo y analgésico

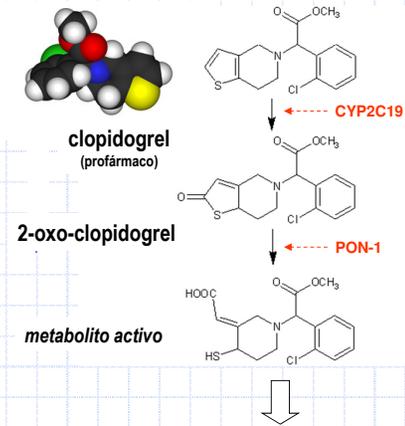
## La O-desmetilación de la codeína por CYP2D6 (ruta metabólica minoritaria)



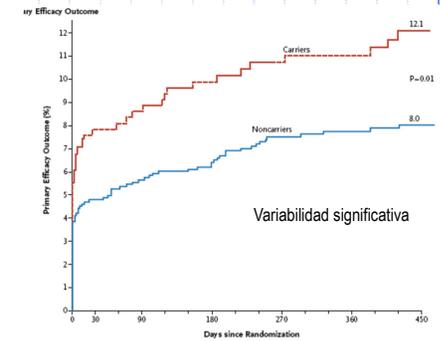
Metabolizadores CYP2D6 pobres:  
10% de la población caucásiana  
<1% de la población japonesa

Metabolizadores CYP2D6 ultrarrápidos:  
10% de la población de España, Italia y Turquía  
1-2% de la población del Norte de Europa  
Eencialmente ausente en Asia

## Polimorfismos en el citocromo CYP2C19 y respuesta antiagregante plaquetar al clopidogrel



**Inhibición del receptor P2Y<sub>12</sub> para la adenosina difosfato (ADP) de las plaquetas**



J.L. Mega et al. *N Engl J Med* 360, 1-9 (2009)

Pacientes que recibieron clopidogrel después de un infarto de miocardio y son portadores de al menos un alelo de CYP2C19 con función reducida (~30% de la población) presentaron una respuesta más pobre a corto plazo que los no portadores como consecuencia de las concentraciones plasmáticas más bajas del metabolito activo.

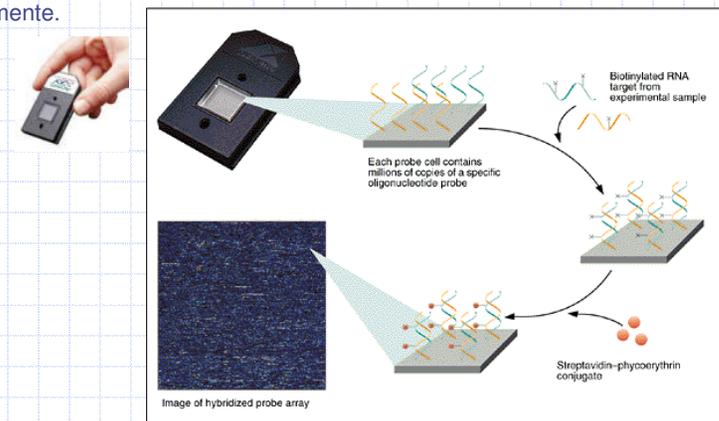
## La enzima paraoxonasa-1 (PON-1) también es un determinante importante de la eficacia del clopidogrel

- ◆ PON-1 es la enzima crucial para la bioactivación y actividad clínica del clopidogrel
  - ◆ La velocidad de formación del metabolito activo viene determinada por el polimorfismo común Q192R
  - ◆ La relevancia clínica del genotipo Q192R de *PON-1* se puso de manifiesto en una población de pacientes con enfermedad coronaria a los que se había implantado un *stent* y recibían clopidogrel
  - ◆ Con respecto a los individuos homocigotos RR192 para *PON-1*, los homocigotos QQ192 mostraron un mayor riesgo de trombosis, menor actividad PON-1 plasmática, concentraciones plasmáticas más bajas del metabolito activo y menor inhibición de la agregación plaquetar
  - ◆ Estos hallazgos tienen implicaciones terapéuticas y se pueden explotar para evaluar la eficacia clínica del clopidogrel de forma prospectiva.
- Nature Medicine* 17, 110-116 (2011)

## Genotipado de alelos de citocromos P450

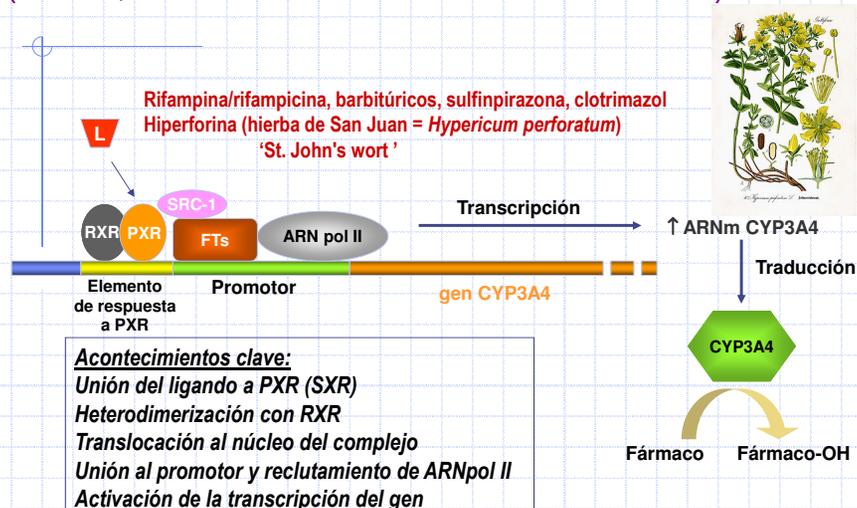
<http://www.cypalleles.ki.se/>

Se han desarrollado dispositivos que utilizan copias sintéticas de nucleótidos P450 inmovilizadas sobre una micromatriz (*chips* de genes, *e.g.* de Affymetrix) y que permiten la identificación de todas las variantes alélicas relevantes clínicamente.





## Inducción de CYP3A4 mediada por PXR (=SXR, sensor de sustancias xenobióticas)



↑ traducción del ARNm → Mayor cantidad de enzima → Actividad Enzimática Aumentada

## Ejemplos de fármacos y otras sustancias que inducen la expresión de citocromos P450

### INDUCTORES ENZIMÁTICOS

- CYP1A2 omeprazol, insulina, hidrocarburos aromáticos (humo del tabaco, carne a la parrilla... e.g. BP, metilcolantreno)
- CYP2B6 fenobarbital, rifampina, fenitoína
- CYP2C9 rifampicina, secobarbital
- CYP2C19 carbamazepina, prednisona
- CYP2D6 dexametasona
- CYP2E1 etanol, isoniazida
- CYP3A4 glucocorticoides, fenobarbital, rifampina/rifampicina, clotrimazol, fenitoína, nevirapina, sulfipirazona, troglitazona, hiperforina...

<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>

## Inhibición enzimática: la enzima responsable de la metabolización de un fármaco está inhibida por otro fármaco o por un compuesto de la dieta

### INHIBIDORES ENZIMÁTICOS

CYP1A2	cimetidina, ciprofloxacino, enoxacino...
CYP2C9	cloranfenicol, amiodarona, omeprazol,...
CYP2C19	fluoxetina, fluvastatina, sertralina,...
CYP2D6	fluoxetina, paroxetina, quinidina, haloperidol, ritonavir,...
CYP2E1	disulfiram, cimetidina,...
CYP3A4	eritromicina, ritonavir, ketoconazol, cannabidiol,...



Zumo de pomelo (*flavonoides*: naringina, que es metabolizada en seres humanos a naringenina; *furanocumarinas* [bergamotina, dihidroxibergamotina]): **inhibe CYP1A2, CYP3A4 y CYP2C9 intestinales (enterocitos)**

<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>

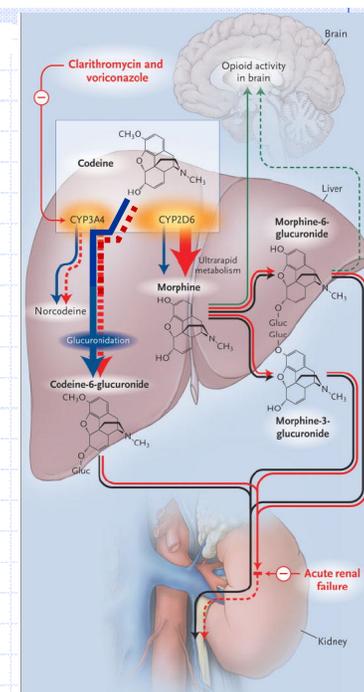
N ENGL J MED 351:27 WWW.NEJM.ORG DECEMBER 30, 2004

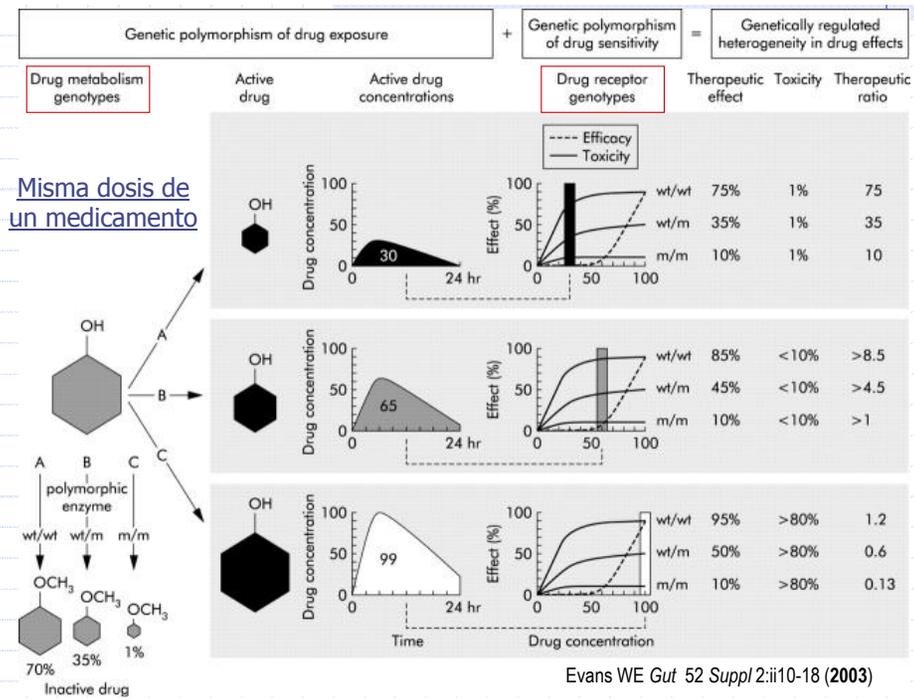
## Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism

La **O-desmetilación** de la codeína a morfina por el CYP2D6 representa una vía minoritaria del metabolismo de la codeína (<10% aclaramiento de codeína) pero es esencial para su actividad opioide.

La **N-desmetilación** de codeína a norcodeína por el CYP3A4 y la glucuronidación de codeína son las rutas principales (>80% aclaramiento de codeína) de conversión de la molécula a compuestos inactivos.

La respuesta inusual a codeína se pudo explicar por un **metabolismo CYP2D6 ultrarrápido**, combinado con la **inhibición del CYP3A4** por otros fármacos y la **acumulación** de metabolitos activos debido a un **fallo renal**.





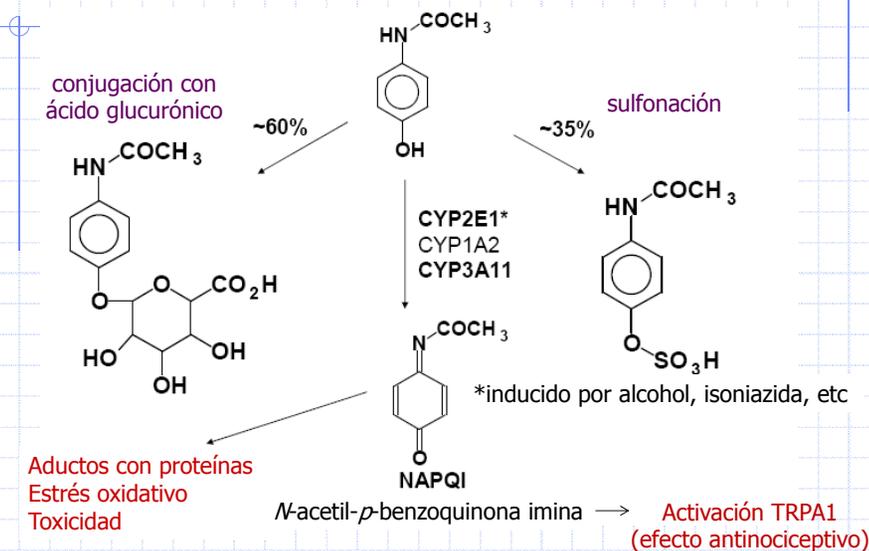
## Ejemplos de Actividad Enzimática Alterada y Biomarcadores Genómicos Asociados con Susceptibilidad a Reacciones Adversas a Fármacos

FÁRMACO	Enzima biomarcadora	Prevalencia	Efecto adverso	Etiqueta del mdto.
Tioridazina	CYP2D6 MP	Alelos múltiples	Arritmia ventricular	Contraindicado
Voriconazol	CYP2C19 MP	Alelos múltiples	Arritmia ventricular	Información
Irinotecán	baja actividad UGT1A1	~10%	Diarrea y neutropenia	Homozigotos: dosis inicial baja
Azatioprina	Baja actividad TPMT	Variabilidad demográfica	Mielosupresión	Homoz.: utilizar otro tratamiento Heteroz.: precaución
5-fluorouracilo	Deficiencia DPD	0 – 1%	Neutropenia, diarrea, estomatitis, neurotoxicidad	Información
Isoniazida	Deficiencia NAT2	Variabilidad demográfica	Hepatotoxicidad	Información
Warfarina	CYP2C9 MP	Caucas. 8 – 12% Negros 1 – 3%	Hemorragias	Considerar dosis inicial baja

MP = fenotipo metabólico (*Metabolic Phenotype*)

## Metabolismo del paracetamol (=acetaminofeno):

eliminación de metabolitos rápida y predominantemente por orina

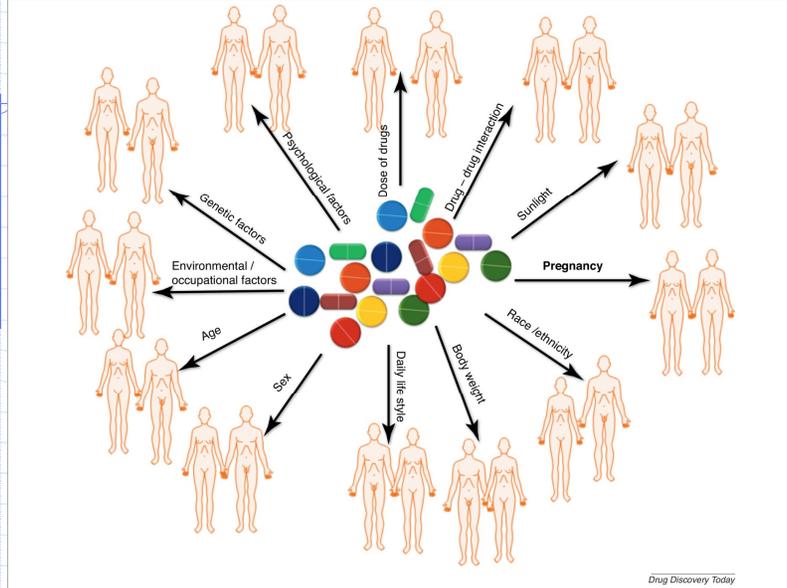


## Toxicidad por sobredosis de paracetamol

(acetaminofeno): analgésico muy bien tolerado y de toxicidad baja que, sin embargo, puede ser fatal tras una sobredosis

- Metabolismo primariamente a través de conjugación con sulfato y ácido glucurónico a las dosis habitualmente utilizadas (1-2 g).
- En caso de sobredosis (>6g), cabe la posibilidad de que el fármaco se oxide por el CYP2E1, formándose el intermedio reactivo *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina
- Este intermedio, más reactivo y tóxico, es conjugado con GSH y posteriormente eliminado como un derivado del ácido mercaptúrico
- En el caso de una sobredosis mayor (>10g), y dado que la capacidad de producción y conjugación con GSH es limitada, el intermedio reactivo puede reaccionar con grupos SH de proteínas críticas, modificándolas (inactivándolas) y formando aductos covalentes
- Estas modificaciones conducen a una **necrosis del hepatocito**, que se manifiesta como una **insuficiencia hepática fatal**
- La administración de precursores de GSH (*N*-acetilcisteína) previene la toxicidad

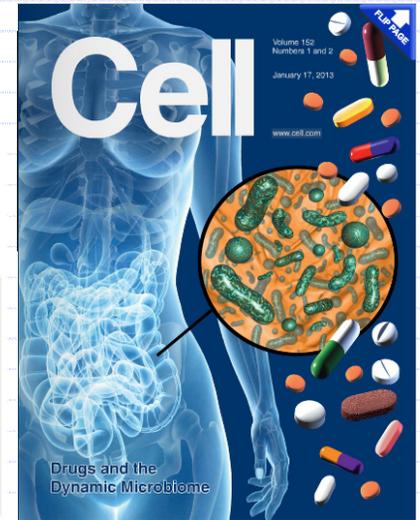
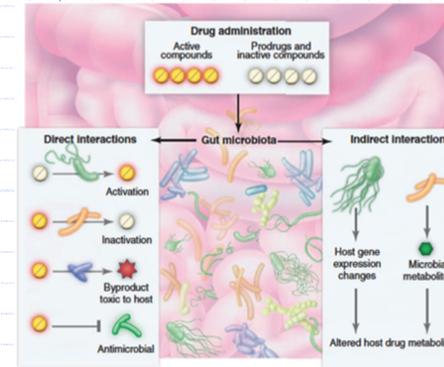
## Factores asociados con polimorfismos del metabolismo de fármacos



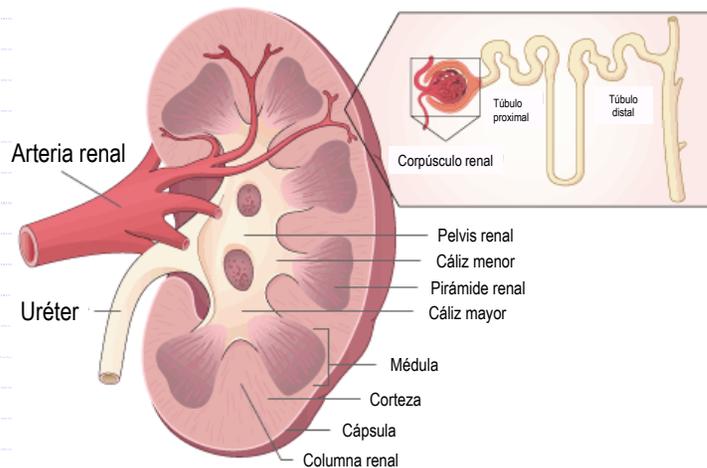
Shibashish Giri, Augustinus Bader  
A low-cost, high-quality new drug discovery process using patient-derived induced pluripotent stem cells  
*Drug Discovery Today*, 20 (1): 37-49 (2015)

## Importancia creciente del "microbioma"

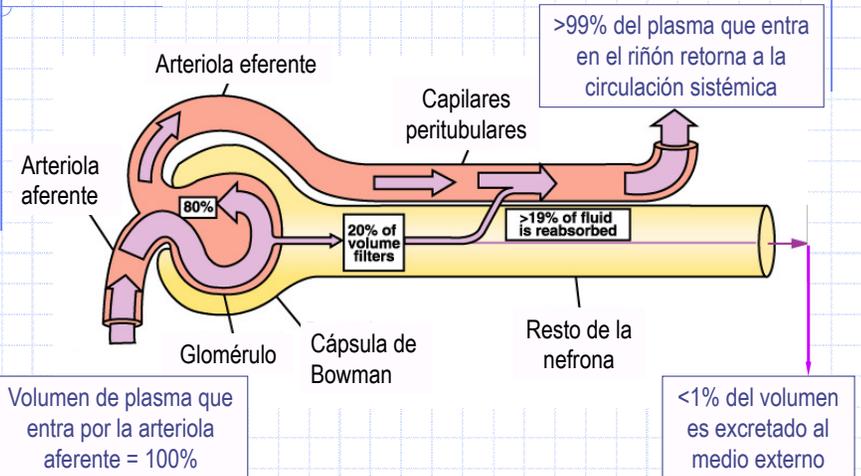
El intestino humano contiene billones de microbios que influyen en la eficacia y toxicidad de muchos fármacos, incluyendo antibióticos.



## Excreción por vía renal: la nefrona



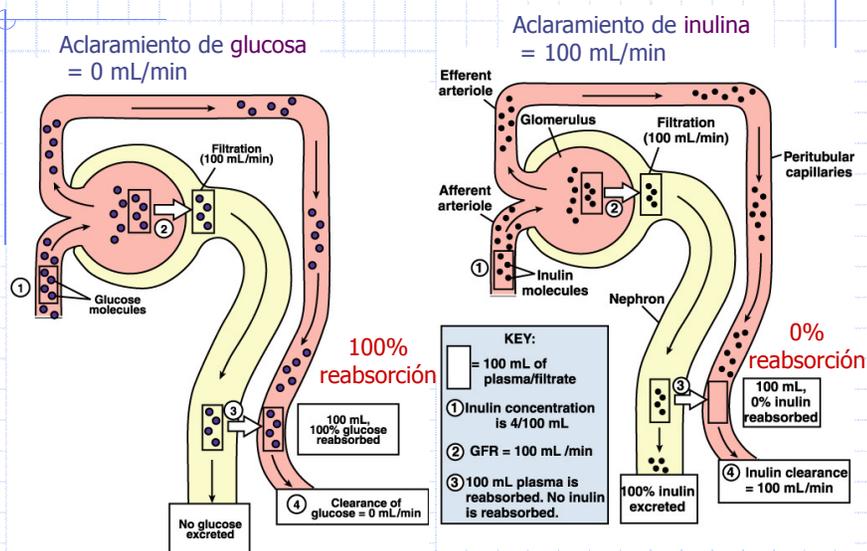
## Excreción por vía renal: filtración y reabsorción de líquido



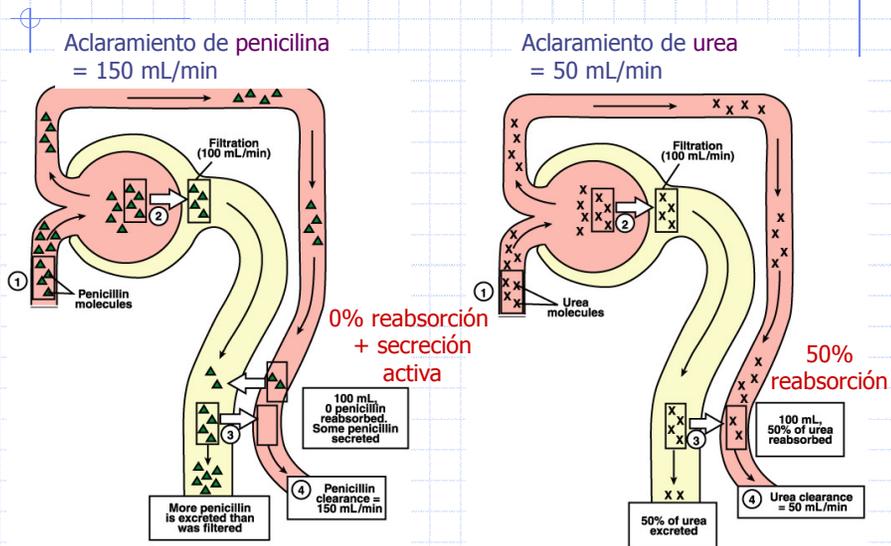
## Excreción de fármacos por vía renal

- ◆ El proceso de ultrafiltración en el glomérulo afecta únicamente a la fracción de fármaco que se encuentra libre en plasma.
- ◆ La fracción unida a proteínas plasmáticas no filtra y no está disponible para su excreción.
- ◆ El aclaramiento renal de **creatinina** permite evaluar la tasa de filtrado glomerular y es la base para el ajuste de la dosis en casos de enfermedad renal para aquellos fármacos que son eliminados principalmente de forma inalterada por la orina.

## Aclaramiento renal de solutos



## Aclaramiento renal de solutos



## Aclaramiento renal de fármacos

- ◆ El aclaramiento (*clearance*, CL) es el volumen de plasma que queda libre de fármaco por unidad de tiempo
- ◆ El aclaramiento es una constante para cada fármaco y viene dado en mL/min (o mL/h):

$$CL \text{ [mL/min]} = \frac{\text{velocidad de eliminación [mg/min]}}{C_p \text{ [mg/mL]}}$$

donde

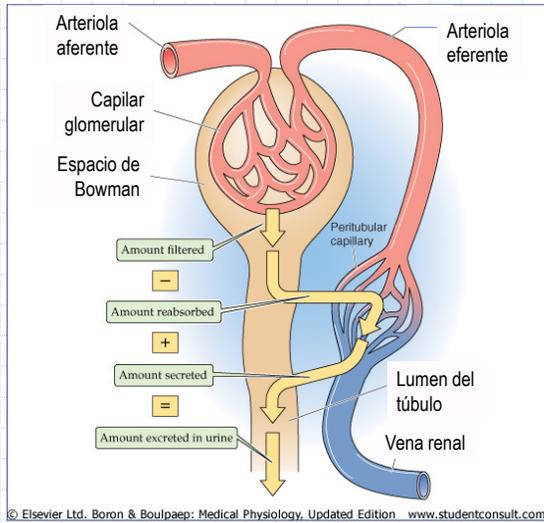
$$\text{Velocidad de eliminación [mg/min]} = k \text{ [1/min]} \times C_p \text{ [mg/mL]} \times V_d \text{ [mL]}$$

$$y \text{ Constante de velocidad de eliminación (k) [1/min]} = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

$$CL \text{ [mL/min]} = \text{Constante de velocidad de eliminación (k) [1/min]} \times V_d \text{ [mL]} = \ln 2 \times \frac{V_d}{t_{1/2}}$$

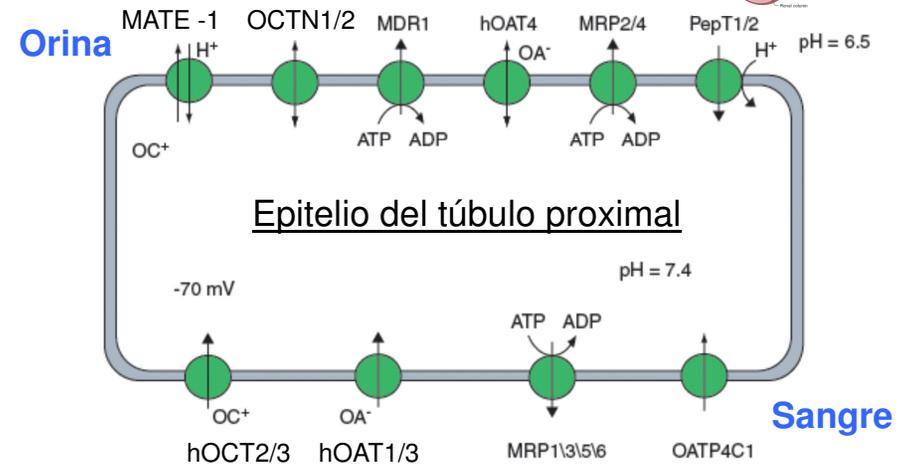
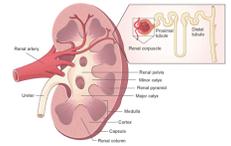
# Secreción y reabsorción en los túbulos renales

- Cantidad filtrada
- 
- Cantidad reabsorbida
- +
- Cantidad secretada
- =
- Cantidad excretada en orina



© Elsevier Ltd. Boron & Boulpaep: Medical Physiology, Updated Edition www.studentconsult.com

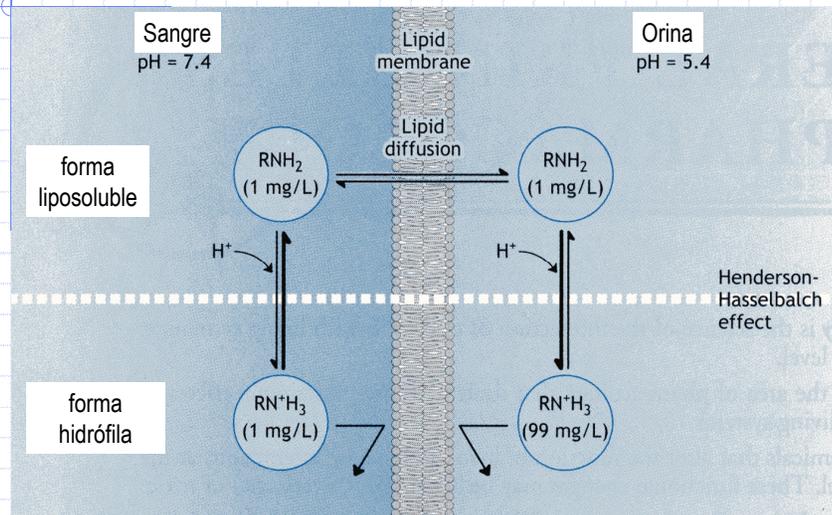
# Transportadores de fármacos en las células renales → secreción activa



¡Saturable y sometido a competición entre sustratos!

Li M et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol (2006)

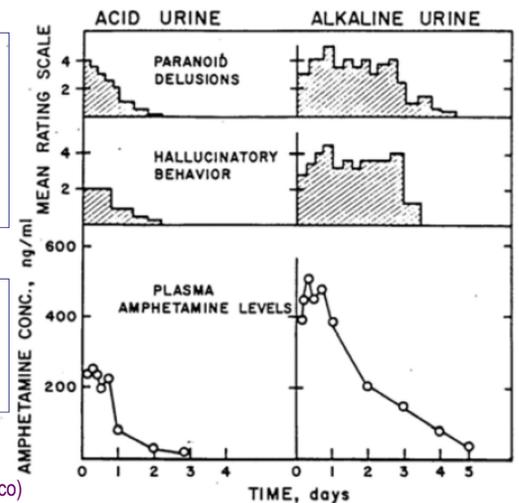
# Influencia del pH en los procesos de reabsorción en los túbulos renales



# Ejemplo: excreción urinaria de anfetaminas

Curso temporal de la psicosis por anfetamina en pacientes con orina ácida (pH 5.0-6.0) y alcalina (pH 6.5-7.1) después de una dosis oral de 150 mg

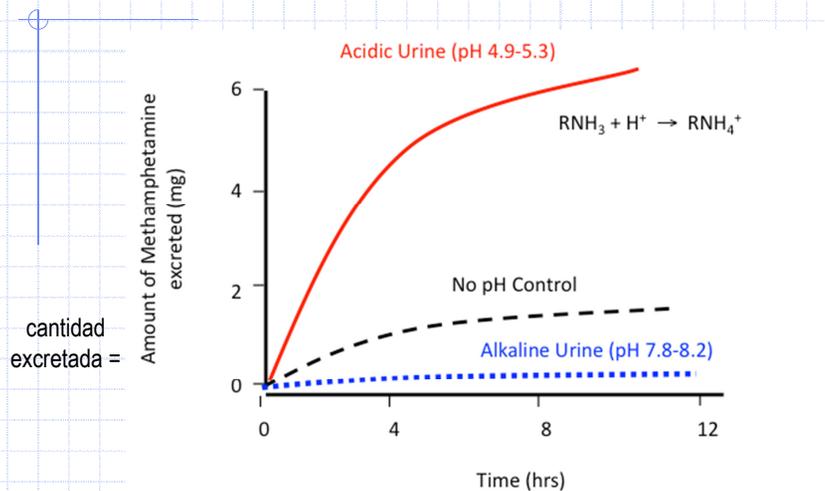
Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de anfetamina en estos mismos pacientes



La **acidificación** de la orina (e.g. ácidos cítrico o ascórbico > 2 g), cloruro amónico) favorece la excreción de los fármacos de naturaleza básica débil

Anggard E. et al. Clin Pharmacol Ther. 14:870-880 (1973)

## Efecto del pH en la excreción urinaria de metanfetamina (ejemplo de base débil)



Beckett & Rowland, *Nature* 206:1260; 1965

## Intoxicación por barbitúricos (ej. ácido débil): el "método escandinavo"

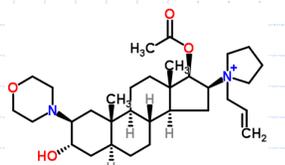
### ➤ Diuresis forzada con alcalinización de la orina

- Especialmente útil en el caso de barbitúricos de acción larga, cuya excreción es predominantemente renal.
- El aclaramiento renal de barbituratos aumenta con el uso de diuréticos y mejorando la tasa de flujo sanguíneo glomerular (evitar en ancianos porque puede ocasionar edema pulmonar, hiponatremia y aumento de la presión intracraneal).
- La excreción de fenobarbital (ácido débil) se puede aumentar hasta 10 veces **alcalinizando la orina** (pH 7,8 – 8,0)\* → favorece la ionización del fármaco tras su filtración al líquido tubular, donde queda atrapado porque su reabsorción resulta inhibida.

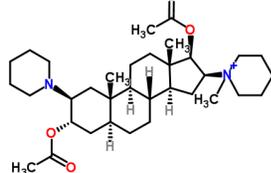
\* bicarbonato sódico, diurético tiazídico, diurético inhibidor AC...

Clemmesen C., Nilsson E. *Clin Pharmacol Ther.* 2:220-9 (1961)

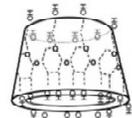
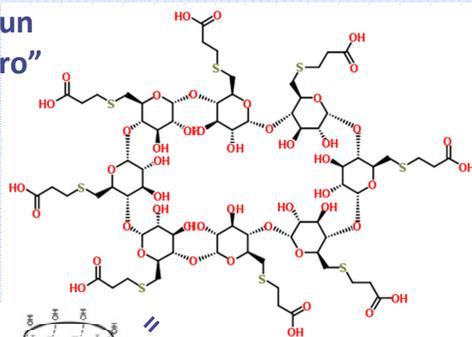
## Antagonismo del efecto de un fármaco mediante "secuestro" por encapsulación



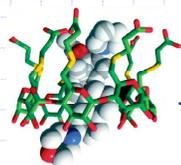
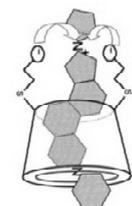
Rocuronio  
(relajante muscular)



Vecuronio  
(relajante muscular)



Sugammadex (Bridion®)  
(ciclodextrina modificada)

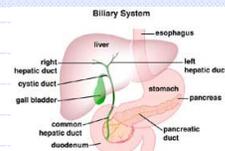


→ eliminación renal

## Semivida o vida media ( $t_{1/2}$ )

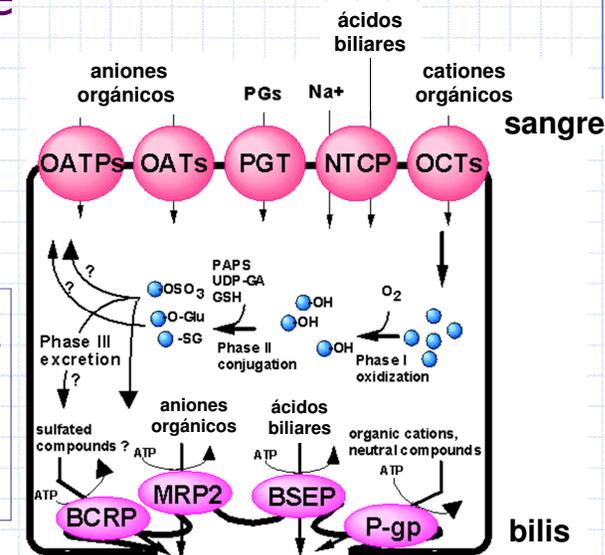
- ◆ Tiempo transcurrido hasta que la concentración plasmática del fármaco se reduce a la mitad
  - Permanece constante en la cinética de orden 1
  - Varía con el tiempo en la cinética de orden 0
- ◆ Usos:
  - Información sobre cuánto tiempo permanece el fármaco en el organismo.
  - Indicación sobre la frecuencia con la que hay que administrar el fármaco.
  - Necesarias ~ 5 semividas para alcanzar el estado estacionario en administraciones repetidas (v. seminario 1).

# Excreción biliar



- Se requiere transporte activo a través del epitelio biliar porque cursa en contra de un gradiente de concentración.
- Cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco son altas, el sistema de transporte se puede saturar.
- Sustancias con propiedades fisicoquímicas parecidas pueden competir por la excreción.
- Los fármacos con un peso molecular >300 g/mol y con grupos tanto polares como lipófilos son más susceptibles de ser excretados por la bilis.
- Está facilitada por la conjugación con ácido glucurónico.
- Un fármaco excretado por bilis puede reabsorberse en el intestino (ciclo enterohepático).

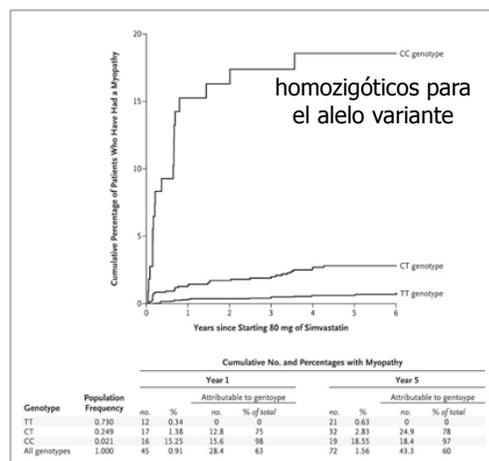
# Excreción biliar: mecanismos de transporte



Muchos de estos transportadores son los mismos que aparecen sobreexpresados en tumores resistentes a múltiples fármacos (fenotipo MDR)

## SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy — A Genomewide Study

The SEARCH Collaborative Group



Variantes corrientes en el gen *SLCO1B1*, que codifica el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, están fuertemente asociadas con un riesgo aumentado de miopatía inducida por las estatinas (hipocolesterolémiantes).

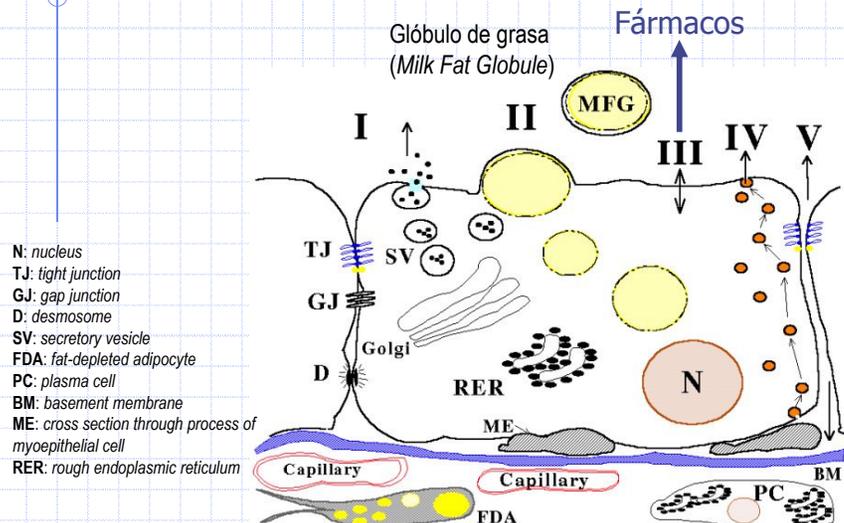
Eje de ordenadas: Riesgo acumulativo estimado de miopatía asociado a la toma de 80 mg de simvastatina al día, según el genotipo *SLCO1B1* rs4149056 (OATP1B1).

## Paso de fármacos a la leche materna: la célula alveolar de la glándula mamaria durante la lactancia

Cuatro procesos secretorios están sincronizados en las células epiteliales mamarias de la glándula mamaria productora de leche:

- I. Exocitosis
  - II. Síntesis y secreción de lípidos
  - III. Secreción transmembrana de iones y agua (transporte apical)
  - IV. Transcitosis de proteínas extra-alveolares como inmunoglobulinas, hormonas y albúmina desde el espacio intersticial.
- Además, una quinta vía (V), la ruta paracelular, permite la transferencia directa de materiales entre el espacio intersticial y la leche.

## La célula alveolar de la glándula mamaria durante la lactancia: rutas de secreción



## Los fármacos y la leche materna

- La permeabilidad a los fármacos del epitelio de las células alveolares mamarias es mayor durante la primera semana post-parto
- La transferencia de fármacos a la leche puede ser mayor durante la primera semana de la vida del recién nacido
- La excreción de fármacos a la leche depende de un número de factores relacionado con el propio fármaco:
  - Grado de ionización
  - Unión a proteínas
  - Peso molecular

Es más probable que se transfieran a la leche los fármacos de bajo peso molecular, no ionizados y con baja unión a proteínas plasmáticas.

Lawrence R. *A medical professional's guide to lactation* (2005)

## Los fármacos y la leche materna

- La mayor parte de los fármacos utilizados en terapéutica pasan a la leche materna por transferencia directa a través de las membranas basolaterales y apicales de la célula alveolar mamaria → administración al niño de un fármaco innecesario:
  - efectos directos.
  - sensibilización, por ejemplo, a antibióticos.
- El pH de la leche es de 6,6-7,0 frente al pH 7,4 del plasma: las bases débiles pueden alcanzar concentraciones iguales o superiores a las del plasma (teofilina, nicotina, antihistamínicos, morfina, antraquinonas, espiramicina...)
- Especial riesgo con litio, antitiroideos, antineoplásicos, isótopos radioactivos...

Sitio de consulta: <http://www.e-lactancia.org/>

## Seguridad de los fármacos durante la lactancia

<http://www.guiaterapeutica.net/clasificaciones.php>

- **Categoría A: Compatible con la lactancia.** Medicamentos que no han mostrado riesgos para el lactante, por lo que, en principio, podrían administrarse a la madre durante la lactancia.
- **Categoría B: Precaución.** Medicamentos que podrían utilizarse con precaución durante la lactancia vigilando la posible aparición de efectos secundarios en el lactante. Se trataría de medicamentos relativamente contraindicados en ciertas condiciones clínicas determinadas del lactante, o determinadas dosis o vía de administración.
- **Categoría B\*: Precaución por no disponerse de datos sobre su excreción en leche materna.** Se recomienda utilizar un medicamento alternativo más seguro durante la lactancia. En ocasiones, aunque no se disponga de datos sobre la excreción en la leche materna, la consideración teórica de sus características fisicoquímicas o farmacocinéticas puede hacer que no se recomiende la utilización del fármaco por existir un riesgo significativo de toxicidad.
- **Categoría C: Contraindicado.** Medicamentos contraindicados por haberse descrito efectos secundarios graves o porque se considera elevada la probabilidad de que ocurran.