

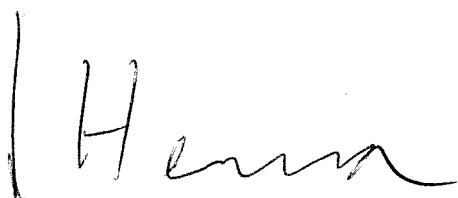
**FUNCION METABOLICA DEL HIGADO:
RELACION CON LA ADMINISTRACION DE FARMACOS
EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA.**

Tesis presentada para optar al Grado de Licenciado en Farmacia por Dña. Clotilde Janer Siles, dirigida por Dr. Joaquín Herrera Carranza. Realizada en la Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, durante el año académico 1994-95.

 Clotilde Janer Siles

Fdo. Clotilde Janer Silas


Director:



Dr. Joaquín Herrera Carranza.

Dra. Elisa Marhuenda Requena, catedrática de la Universidad de Sevilla y Directora del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

CERTIFICA: que la Tesis de Licenciatura "Función metabólica del hígado: relación con la administración de fármacos en la insuficiencia hepática.", presentada por Dña. Clotilde Janer Siles, ha sido realizada en el citado Departamento bajo la dirección de Dr. Joaquín Herrera Carranza, reuniendo los requisitos necesarios.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Elisa Marhuenda', enclosed within a large, stylized circular flourish.

Fdo. E. Marhuenda Requena

Directora del Dpto. de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica.

A Ricardo

Agradecimientos:

A D. Joaquín Herrera Carranza, por su orientación y dirección del trabajo, así como por su profesionalidad y trato para con aquellos que tenemos la suerte de conocerle.

A Inmaculada Rita Pérez Fernandez de Líger, reconociendo que sin su inestimable ayuda y labor, desde principio a fin, me habría sido imposible la completa realización del presente trabajo.

A mi madre, porque su apoyo y dedicación han sido durante 27 años.

A Belén Toribio, por su desinteresada ayuda en los momentos difíciles, que son los finales.

Y por último, agradezco la colaboración de M^a José León M^a Jesús Lucero, M^a Carmen Monedero , M^a Eugenia y todos los compañeros de la Cátedra de Farmacia Galénica, que me han ayudado siempre que lo he necesitado.

INDICE

OBJETIVOS	7
CAPITULO 1.	
FISIOLOGIA Y BIOQUIMICA HEPATICA.	
I. INTRODUCCION	8
II. HISTOLOGIA Y CITOLOGIA	11
II.1. Histología	11
II.1.1. Componentes del lobulillo hepático	12
II.1.2. Acino hepático	16
II.2. Citología	17
II.2.1. Hepatocito	17
II.2.2. Sinusoide	21
II.2.3. Unión canalículo biliar-conducto biliar	23
CAPITULO 2.	
METABOLISMO HEPATICO DE LOS MEDICAMENTOS.	
I. INTRODUCCION	24
II. SISTEMA MICROSOMAL HEPATICO: SISTEMA DE MONOOXIGENASAS U OXIDASAS DE FUNCION MIXTA	26
II.1. Introducción	26
II.2. Funcionamiento	27
II.3. Formas de citocromo P-450	29
III. REACCIONES METABOLICAS	31
III.1. Reacciones de oxidación	32
III.1.1. Sistema microsomal	32
III.1.2. Sistema no microsomal	33
III.2. Reacciones de reducción	33
III.2.1. Sistema microsomal	33
III.2.2. Sistema no microsomal	34
III.3. Reacciones de hidrólisis	34
III.4. Reacciones de descarboxilación	34
III.5. Reacciones de síntesis o conjugación	35
IV. MODIFICACIONES EN LA BIOTRANSFORMACION DE LOS FARMACOS	36
IV.1. Modificaciones fisiológicas	36

IV.1.1. Especie	36
IV.1.1.1. Diferencias cualitativas	37
IV.1.1.2. Diferencias cuantitativas	37
IV.1.2. Raza	39
IV.1.3. Edad	39
IV.1.4. Influencia hormonal en el metabolismo de los fármacos	42
IV.1.4.1. Hormonas sexuales	42
IV.1.4.2. Hormonas suprarrenales	43
IV.1.4.3. Hormonas tiroideas	43
IV.1.5. Nutrición	44
IV.2. Modificaciones farmacológicas	44
IV.2.1. Estimulación del sistema enzimático microsomal	44
IV.2.1.1. Clasificación de las sustancias inductoras enzimáticas	45
IV.2.1.2. Efecto de los inductores enzimáticos en la morfología y bioquímica hepática	48
IV.2.2. Inhibición del sistema enzimático microsomal	51
IV.3. Modificaciones patológicas.	52
IV.3.1. Hepatopatías	52
IV.3.1.1. Metabolismo de las benzodiazepinas	53
IV.3.2. Enfermedades hereditarias	54
IV.3.3. Anomalías hereditarias específicas	55
IV.3.3.1. Metabolizadores rápidos y lentos de la Isoniazida	56
IV.3.3.2. Hidrólisis de la Succinilcolina	57

CAPITULO 3.

FISIOPATOLOGIA HEPATICA.

I. INTRODUCCION	59
II. INSUFICIENCIA HEPATICA	61
II.1. Insuficiencia hepática crónica	63
II.1.1. Ictericia	64
II.1.1.1. Concepto de ictericia	64
II.1.1.2. Fisiopatología de las ictericias	65
II.1.2. Manifestaciones cutáneas	69
II.1.3. Transtornos endocrinos	70
II.1.4. Metabolismo nitrogenado	71
II.1.5. Alteraciones circulatorias y pulmonares	72

II.1.6. Encefalopatía hepática y ascitis	72
II.1.6.1. Encefalopatía hepática	72
II.1.6.2. Ascitis	78
II.1.6.3. Hipertensión portal	79
II.2. Insuficiencia hepática aguda	81
III. MANIFESTACIONES INMUNOLOGICAS EN LAS ENFERMEDADES	
HEPATICAS	82
III.1. Gammaglobulinas	83
III.2. Inmunocomplejos	84
III.3. Complemento	84
III.4. Antígenos virales y anticuerpos	85
III.5. Anticuerpos no organoespecíficos	86
III.6. Anticuerpos organoespecíficos	86
III.7. Sistema de histocompatibilidad	87
III.8. Sistema linfocitario	87
CAPITULO 4.	
VALORACION DE LA FUNCION HEPATICA.	
I. INTRODUCCION	89
II. BROMOSULFOTALEINA (BSP)	93
II.1. Aclaramiento de Bromosulfotaleína	94
II.1.1. Retención de BSP	94
II.1.2. Aclaramiento de BSP	95
II.1.3. Determinación de Tm y S	96
II.1.4. Enfermedades caracterizadas por excreción anormal de BSP	96
II.1.5. Utilidad de la prueba de BSP	98
III. ANTIPIRINA	99
IV. CAFEINA	100
IV.1. Farmacocinética y metabolismo hepático	100
IV.2. Cafeína como indicador de patología hepática	102
IV.3. Gráficas de Cafeína	103
V. LIDOCAINA	106
V.1. Farmacocinética de la Lidocaína	106
V.1.1. Absorción	106
V.1.2. Distribución	107
V.1.3. Metabolismo	108
V.1.4. Eliminación	109

V.2. El metabolismo de la Lidocaína como medida de la función hepática	109
V.2.1. Consideraciones farmacocinéticas	109
V.2.2. Consideraciones genéticas	110
V.2.3. Inducción del metabolismo de la Lidocaína	110
V.2.4. Competencia con otros fármacos	111
V.3. Medición del MEGX	111
V.4. Procedimiento para el test de metabolismo de la Lidocaína	112
V.4.1. Infusión y análisis de la muestra	112
V.4.2. Cálculos	115
VI. VALORES DE MEGX EN POBLACIONES SANAS Y ENFERMAS	115

CAPITULO 5.

HEPATOTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS.

I. INTRODUCCION	117
II. EFECTOS HEPATICOS DE ORIGEN MEDICAMENTOSO	120
III. CLASIFICACION DE TOXICOS HEPATICOS Y FORMAS DE HEPATOTOXICIDAD	121
IV. MECANISMOS IMPLICADOS EN LA HEPATOTOXICIDAD	123
IV.1. Toxicidad directa	123
IV.1.1. Formación de metabolitos tóxicos	123
IV.1.2. Formación de radicales libres	124
IV.1.3. Alteraciones de la síntesis de porfirinas	124
IV.1.4. Inhibición de la síntesis proteica	124
IV.1.5. Inhibición de la síntesis de nucleótidos	125
IV.1.6. Alteración del metabolismo de los lípidos intrahepáticos	125
IV.1.7. Alteración del metabolismo de la bilirrubina	125
IV.1.8. Alteraciones de los conductos biliares intrahepáticos, flujo biliar y composición de la bilis	126
IV.1.9. Lesiones de la pared del sinusoides hepático	126
IV.1.10. Tesaurosismosis	126
IV.2. Toxicidad indirecta	126
IV.3. Hiperergia y sensibilización	127
V. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL METABOLISMO DE LOS FARMACOS	128
VI. CLASIFICACION DE LAS HEPATITIS MEDICAMENTOSAS	130
VI.1. Lesión hepática aguda	130
VI.1.1. Citotóxica	130

VI.1.2. Colestática	131
VI.1.3. Formas de ictericia citotóxica-colestática	131
VI.2. Lesión hepática crónica	132
VII. PRINCIPALES MEDICAMENTOS HEPATOTOXICOS	133

CAPITULO 6.

METABOLISMO DE LOS MEDICAMENTOS EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA.

I. INTRODUCCION	134
II. ALTERACIONES FARMACODINAMICAS EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA	137
III. ALTERACIONES FARMACOCINETICAS EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA	139
III.1. A nivel de absorción	140
III.2. A nivel de distribución	141
III.3. A nivel de eliminación	141
IV. PARAMETROS FARMACOCINETICOS AFECTADOS EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA	143
IV.1. Biodisponibilidad	143
IV.2. Vida media de un fármaco	144
IV.3. Volumen de distribución	144
IV.4. Aclaramiento	145
IV.5. Flujo sanguíneo hepático	146
IV.6. Coeficiente de extracción	147
IV.7. Unión del fármaco	148
V. MODIFICACIONES DEL METABOLISMO DE LOS FARMACOS EN LAS DIFERENTES ENFERMEDADES HEPATICAS	153
V.1. Hepatitis vírica aguda	153
V.2. Hepatitis alcohólica	153
V.3. Hígado graso	153
V.4. Fibrosis	154
V.5. Cirrosis	154

CAPITULO VII.

AJUSTE DE DOSIS Y MANEJO DE MEDICAMENTOS EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA.

I. INTRODUCCION	156
II. TABLA IX. GUIA DE DOSIFICACION FARMACOLOGICA EN ENFERMEDAD HEPATICA	157

CONCLUSIONES.	169
BIBLIOGRAFIA	172

OBJETIVOS.

El hígado es el principal órgano metabolizador de los fármacos. El hígado, junto con el riñón, cumple la importante función farmacocinética, como órgano excretor que es, de eliminar los fármacos, a través de sus metabolitos, una vez que han cumplido con sus fines farmacológicos y terapéuticos. El hígado, por tanto, adquiere un papel de extraordinaria importancia en el manejo seguro de los medicamentos. Desde la perspectiva actual de la Farmacia Clínica, es obvio que, el farmacéutico orientado y dedicado hacia el seguimiento, dosificación y uso racional de los medicamentos en los pacientes, debe conocer las implicaciones que las distintas patologías tienen sobre la farmacología, en términos generales, y la farmacocinética, en términos particulares, de los diversos grupos terapéuticos.

La patología hepática implica en muchas ocasiones un serio compromiso de la función hepática -cirrosis, hepatitis crónica-, lo que se traduce en modificaciones importantes de la farmacodinamia y farmacocinética de numerosos medicamentos y, por consiguiente, una variabilidad, a veces imprevisible, en la respuesta terapéutica.

Por otra parte, dada la extraordinaria complejidad bioquímica y fisiológica del hígado, en el presente trabajo, se aborda una revisión en amplia exposición de conjunto de la patología hepática en su repercusión sobre el metabolismo hepático de los medicamentos y sus posibles repercusiones, así mismo, sobre la respuesta farmacológica y/o terapéutica, de los mismos, toda vez que la "insuficiencia hepática" constituye uno de los más importantes "grupos de riesgo" de la población enferma, susceptible de prescripción de medicamentos.

CAPITULO 1.

FISIOLOGIA Y BIOQUIMICA HEPATICA.

I. INTRODUCCION. [1,2]

Hemos creído conveniente comenzar este trabajo realizando una somera introducción sobre los aspectos fisiológicos y bioquímicos del hígado.

El hígado es el órgano más voluminoso del organismo, se diferencia de los restantes en que su aporte sanguíneo es doble, la arteria hepática suministra sangre procedente de la circulación general, mientras que la vena porta le envía sangre del bazo, estómago, páncreas, y, sobre todo, del intestino, esto último le permite recibir los elementos nutritivos absorbidos antes de su paso a la circulación general.

La estructura del hígado se encuentra por tanto adaptada a esta doble vascularización: en el espacio porta se encuentran una rama de la arteria hepática y otra de la vena porta; la sangre que suministran se mezcla en los sinusoides y es drenada por las venas centrolobulillares, que convergen para formar las venas suprahepáticas. De esta forma, la sangre portal y arterial aferente pueden entrar en contacto con el polo sinusoidal de los hepatocitos, lo que hace posible la captación por el hígado de las sustancias que contiene. Además, el lóbulo hepático contiene dos tipos importantes de células, los

hepatocitos, que son los más numerosos, y las células de Kupffer, situadas en los bordes de los sinusoides e integrantes del sistema reticuloendotelial.

Desde el punto de vista bioquímico, el hígado es responsable de multitud de procesos [3,4]:

I. Función sintética

A. Producción de proteínas plasmáticas

1. albúmina
2. factores de coagulación
3. proteínas de transporte

B. Síntesis de proteínas que modulan las concentraciones circulantes de calcio y magnesio

II. Función Excretora (Metabolismo de Ácidos Biliares)

A. Síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol

B. Secreción de ácidos biliares en el intestino, regulando el flujo biliar y permitiendo una emulsificación y absorción de grasas eficaz

III. Función Desintoxicante

Principal órgano encargado de la conversión metabólica de compuestos endógenos y exógenos (fármacos y tóxicos)

IV. Función Nutricional

A. Recepción, procesado y almacenamiento de nutrientes absorbidos en el tracto digestivo

1. aminoácidos
2. ácidos grasos
3. hidratos de carbono
4. colesterol
5. vitaminas

- B. Liberación de metabolitos según la demanda

V. Función Inmunológica

- A. Involucrado en el transporte de inmunoglobulinas
- B. Los antígenos son eliminados por células de Kupffer

VI. Función Hematológica

- A. Síntesis y liberación de factores de coagulación
- B. Eliminación de factores de coagulación activados

VII. Función Endocrina

- A. Lugar de catabolismo de las hormonas tiroideas y esteroideas
- B. Metabolismo de la insulina

Destacamos de estas funciones dos de ellas como las más importantes; por un lado la función de síntesis realizada por los hepatocitos, cuando existe una insuficiencia hepatocelular, los trastornos observados derivan en parte de una reducción de las funciones de síntesis.

El segundo grupo de funciones importantes del hígado lo integran las funciones de excreción; existen dos tipos de sustancias excretadas gracias a este órgano, el primer grupo denominadas sustancias coléfilas tras ser captadas por el hepatocito y sufrir una eventual transformación metabólica, se segregan en la bilis.

Las incluidas en el segundo grupo, tras su captación por el hígado y posterior transformación, generalmente por el sistema microsómico, se devuelven a la circulación y se excretan finalmente en la orina o bilis, esto sucede con la mayoría de las sustancias exógenas, y en particular con los medicamentos transformados por el hígado.

Hemos visto que la responsabilidad de gran parte de esta cantidad de funciones reside en un único tipo celular, el hepatocito. Si estas células son

multifuncionales, o por el contrario dividen su responsabilidad presentando heterogeneidad funcional, es una cuestión que lleva preocupando a citólogos, fisiólogos y bioquímicos durante más de cien años. A pesar de ello, nuestro conocimiento actual sobre la heterogeneidad del parénquima hepático nos impide conocer su auténtica repercusión sobre muchas de las funciones del hígado.

II. HISTOLOGIA Y CITOLOGIA. [1]

II.1. HISTOLOGIA. [5,6]

En un corte histológico del hígado, podemos comprobar que dicho órgano está formado por capas de células epiteliales orientadas de forma radial hacia un espacio redondeado, la vena hepática; en la periferia de las células y vena se aprecian varias formaciones estrelladas, los espacios porta. Estos tres componentes, capas celulares, vena hepática (denominada también vena centrolobulillar) y espacios porta, forman el lobulillo hepático de aspecto poligonal, esta estructura carece de delimitación anatómica.

El lobulillo hepático constituye la unidad funcional de la glándula hepática y realiza las dos funciones más importantes del órgano:

- endocrina, función dependiente de la circulación sanguínea: la sangre circula entre las capas epiteliales, pasa por los sinusoides y llega desde el espacio porta a la vena centrolobulillar.
- exocrina, función representada por la circulación biliar que es centrífuga respecto a la circulación sanguínea; la bilis se forma en las células epiteliales y sigue camino por una vía estrecha abierta entre ellas hasta el espacio porta.

En el lobulillo hepático las circulaciones sanguínea y biliar van en sentido contrario, con lo cual sangre y bilis no se mezclan nunca.

II.1.1. COMPONENTES DEL LOBULILLO HEPATICO.

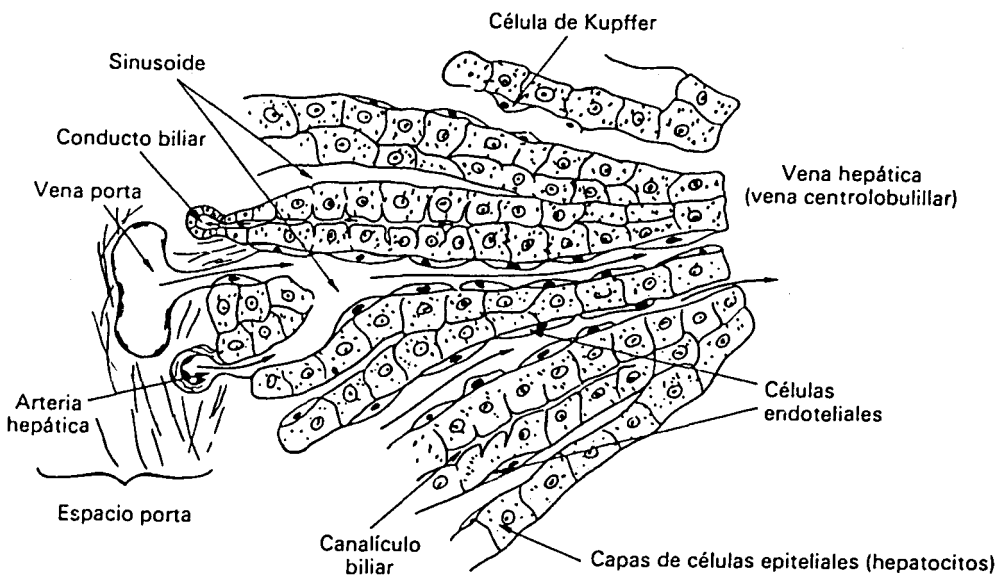


Fig.1. Esquema de los principales componentes del lobulillo hepático. Las flechas indican el sentido de las circulaciones sanguínea y biliar.

- **Hepatocitos.** Son las células de las capas epiteliales, se anastomosan entre sí para constituir en el espacio un sistema continuo. Son células poligonales voluminosas, de 15-25 micrómetros de diámetro, delimitadas por el sinusoides en varios de sus lados y por hepatocitos adyacentes en los restantes. A veces, existe una dilatación ovalada entre estas células, el

canalículo biliar; cuando éste está situado entre tres hepatocitos tiene forma estrellada.

- **Sinusoide.** Se le distinguen en cercanía a la membrana vascular del hepatocito tres tipos de células de revestimiento:

- Células endoteliales, caracterizadas por la presencia de prolongaciones citoplasmáticas delgadas y largas.
- Células de Kupffer, de forma estrellada y que sobresalen en la luz del capilar.
- Células ricas en grasa, de configuración redonda u oval.

También existen en el sinusoide una fina red de fibras de reticulina anastomosadas entre sí que dan al hígado un aspecto de malla.

- **Espacio porta.** La disposición de las capas epiteliales se modifica para formar una lámina limitante compuesta por una sola capa de hepatocitos con una serie de orificios por los que pasan las ramas de la vena porta y de la arteria hepática.

Distinguimos en este espacio porta cuatro elementos:

- a) rama de la vena porta.
- b) rama de la arteria hepática.
- c) conducto biliar.
- d) vaso linfático.

Estos cuatro elementos están rodeados por tejido conjuntivo procedente de la cápsula de Glisson que rodea al órgano, rico en fibras de colágeno y escaso en fibroblastos.

El tamaño de los espacios porta depende de su proximidad al hilio, los más cercanos son más voluminosos.

En cuanto a la irrigación, la sangre venosa desemboca directamente en los sinusoides por intermedio de numerosas vénulas. La organización de la sangre arterial es más compleja formando en torno a los conductos biliares un plexo rico del que parten arteriolas que se continúan a su vez en capilares.

Los canalículos biliares se reúnen en la proximidad del espacio porta y no están rodeados de hepatocitos, sino de células biliares que forman conductos intralobulillares denominados conductos de Hering.

- **Vena centrolobulillar.** De estructura más sencilla que el espacio porta, formada únicamente por un endotelio delgado que reposa en una membrana basal. Los sinusoides vierten en esta vena todo su caudal y el diámetro de estos, se reduce a este nivel.

Hasta ahora hemos considerado al lobulillo hepático como la unidad funcional del hígado, diferenciándose este órgano del resto de las glándulas por no estar centrado sobre un conducto excretor sino que su organización es consecuencia hemodinámica de la circulación sanguínea intrahepática, en ella, las ramas de la vena porta y de la arteria hepática constituye el sistema de drenaje, existiendo un gradiente metabólico entre las células más cercanas al espacio porta - que son las más oxigenadas y vascularizadas - y la vena centrolobulillar; este gradiente permite distinguir en el lóbulo hepático, zonas periportales o perilobulillares, zonas mesolobulillares y zonas centrolobulillares.

Sin embargo otra interpretación diferente, sería considerar la unidad funcional del hígado, no al lobulillo hepático sino al acino hepático, definido como la porción de tejido hepático asociado a las ramas terminales de la vena porta y de la arteria hepática y a un conducto biliar.

Estos dos conceptos no son contrapuestos, es interesante además razonar en función de uno u otro [7].

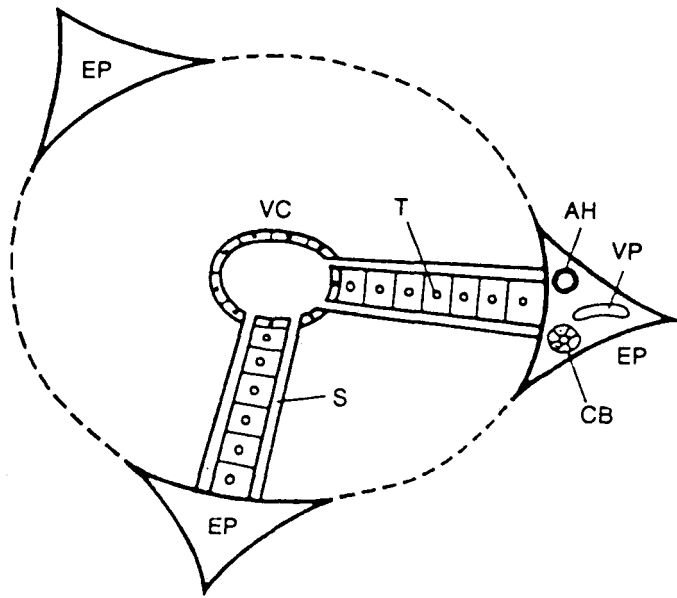


Fig.2. Lobulillo hepático. AH: rama portal de la arteria hepática; CB: conductillo biliar; EP: espacio porta; S: sinusoides; T: trabécula de células hepáticas; VC: vena centrolobulillar; VP: rama porta de la vena porta.

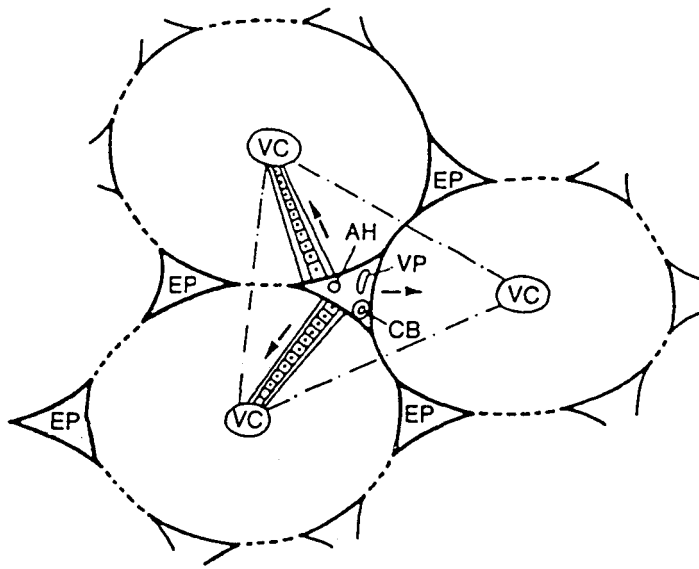


Fig.3. Acino hepático. (Abreviaturas: ver Fig. 2)

II.1.2. ACINO HEPATICO. [8-10]

Es un conjunto de parénquima orientado alrededor de los vasos aferentes terminales -portales y arteriales-. Estos vasos, junto con los canalículos biliares, son el eje del acino, por donde se suministra la sangre y por donde se recoge la secreción biliar. Por ello, se consideran las funciones ingestivas y secretoras en el eje de la unidad funcional. La sangre portal y arterial mezcladas discurren por los sinusoides que contienen unos veinte hepatocitos por lado en el hígado humano. En la periferia del acino, las vénulas terminales de la vena hepática drenan la sangre que procede de los sinusoides de aquel acino y de los acinos vecinos en dirección perpendicular al eje de cada acino.

El concepto de acino hepático permite definir zonas topológica mente distintas, según la proximidad o lejanía del parénquima al eje del acino a lo largo de los sinusoides que irradian de aquél. El acino es un conjunto de sinusoides colocados "en paralelo" pero en cada sinusoide los hepatocitos están situados "en serie". Al pasar la sangre por los sinusoides, se modifica su calidad por la actividad metabólica de los hepatocitos. Por ello se acepta la existencia de tres zonas:

1. La zona 1 o periportal, constituida por la zona de tejido que rodea al eje del acino y, por tanto, próxima a los vasos terminales portales y arteriales.
2. Una zona 2 intermedia.
3. La zona 3, perivenosa, constituida por el tejido situado alrededor de los sinusoides cercanos a los vasos terminales eferentes -vena hepática-.

II.2. CITOLOGIA.

El hígado no es un órgano celularmente homogéneo. Si excluimos los tejidos vasculares, el sistema biliar, el tejido conectivo y la sangre, pueden distinguirse en el dos conjuntos de células según que constituyan o no el parénquima hepático:

- Células parenquimatosas o hepatocitos, constituyen el epitelio parenquimatoso y representan aproximadamente el 90 por 100 del volumen celular del hígado.
- Células no parenquimatosas, denominadas así por exclusión, son las que se encuentran en los alrededores de los sinusoides, al ser más pequeñas que los hepatocitos representan sólo del 5 al 10 por 100 del volumen celular del hígado.

II.2.1. HEPATOCITO.

Esta célula contiene un núcleo y numerosos orgánulos, de los que haremos una breve descripción.

Mitocondrias: De forma redondeada u ovalada. Su número oscila en torno a 1600 por hepatocito - más numerosos en los hepatocitos periportales que en los centrolobulillares -.Se distinguen preferentemente en regiones citoplasmáticas activas, como el retículo endoplásmico. Se renuevan constantemente por división del hepatocito. Su morfología cambia constantemente, puede sufrir ensanchamiento del espacio intermembranoso y elongación ó acortamiento de las crestas mitocondriales, estas variaciones pueden ser debidas a agentes que desacoplen o inhiban la fosforilación oxidativa y de forma más general, a la intervención de numerosos factores tóxicos. La dilatación es debida a la entrada de agua en la mitocondria.

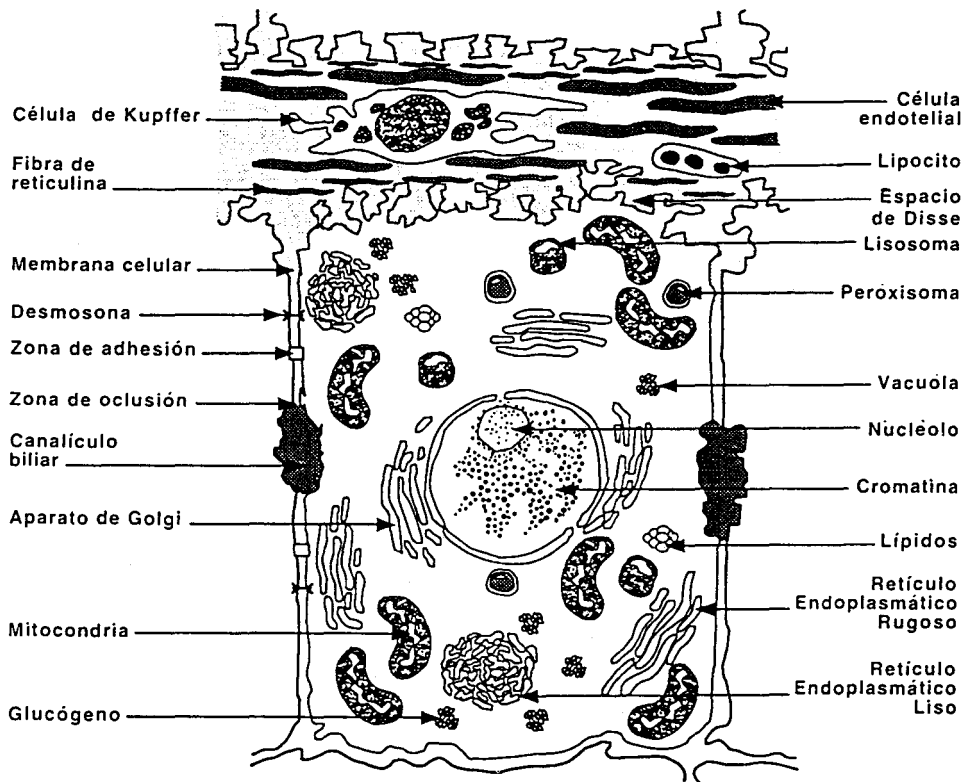


Fig.4. Estructura del hepatocito.

Retículo endoplásmico: En el tienen lugar gran número de funciones.

- **Retículo endoplásmico rugoso.** En los ribosomas asociados al retículo endoplásmico rugoso se sintetizan los polipéptidos que van a constituir las diferentes proteínas elaboradas por el hepatocito: albúmina, glicoproteínas y lipoproteínas. Después estas proteínas acceden al retículo endoplásmico liso y al aparato de Golgi, tras su paso por este último las proteínas llegan a la membrana vascular del hepatocito.

- **Retículo endoplásmico liso.** Realiza varias funciones:
 - Interviene en la glucogenolisis porque el glucógeno suele almacenarse en las regiones del citoplasma ricas en retículo endoplásmico liso. Diversas enzimas localizadas en las membranas del retículo endoplásmico intervienen en la liberación a la sangre de la glucosa hepática.
 - Metabolismo de los fármacos, la mayoría de las enzimas responsables de este metabolismo se hallan ubicadas en este orgánulo.
 - Metabolismo de las hormonas esteroides, y también las enzimas responsables de la conjugación de la bilirrubina.

Las proteínas sintetizadas en los ribosomas asociados a las membranas del retículo endoplásmico rugoso son las que se segregan en el plasma; mientras que las proteínas necesarias para llevar a cabo las síntesis endocelulares las fabrican los ribosomas denominados libres, ambos poseen la misma estructura y están igualmente asociados en polisomas que tienen forma de espiral o de roseta.

Membrana plasmática. Presentan ciertas peculiaridades derivadas de la situación de la célula.

- **Membrana vascular.** Aparece frente al sinusoides, presenta numerosas microvellosidades que aumentan en cerca de seis veces la superficie de intercambio, y que están recubiertas de una delgada película formada probablemente por polisacáridos. En la cara interna, la membrana se invagina en el citoplasma para formar vacuolas de pinocitosis. Se pueden encontrar a su vez numerosas enzimas y receptores hormonales, entre ellos los de la insulina.

- **Membrana intercelular.** Esta parte de la membrana carece de microvellosidades, y es casi siempre rectilínea; limita con la membrana del hepatocito adyacente por un espacio estrecho, el espacio intercelular. La cohesión de los hepatocitos está garantizada por tres tipos de uniones:
 - Desmosomas, refuerzan de modo simétrico cada una de las membranas celulares. La anchura del espacio intercelular no aparece modificada y las membranas se muestran intactas.
 - *Gap unión*, caracterizado también por la integridad de las dos membranas celulares, aunque a su nivel el espacio intercelular se reduce a 2nm de anchura.
 - Zona ocludens ó unión estrecha, caracterizada por la fusión de la lámina externa de las dos membranas, si bien dicha fusión es incompleta y sólo se produce en puntos aislados de la misma. Esta se produce alrededor de los canalículos biliares.
- **Canalículo biliar.** Esta porción de la membrana intercelular adopta la forma de una dilatación ovalada entre dos hepatocitos, en ocasiones presenta configuración estrellada y puede triplicar su tamaño como consecuencia de su actividad secretora. Carece de pared propia, y está erizado de microvellosidades que sobresalen en su luz, se piensa que los microfilamentos participan en el transporte de la bilis hacia los canalículos [11].

II.2.2. SINUSOIDE.

El sinusoides es más ancho y regular que un capilar normal y se caracteriza por la presencia de cuatro tipos de células de revestimiento o células no parenquimatosas: células endoteliales, células de Kupffer, células almacenadoras de grasa -también denominadas células estrelladas o células *Ito*- y las llamadas células *pit*, por su aspecto granular.

Las células no parenquimatosas se alinean a lo largo del sinusoides hepático, entre los vasos aferentes y eferentes; por esta razón tales células se denominan también sinusoidales.

Cada tipo celular posee una localización distinta:

- Las células endoteliales constituyen la pared del sinusoides. Sus fenestraciones y su lámina basal discontinua actúan a modo de tamiz separando el espacio intravascular y el espacio de Disse.
- Las células de Kupffer son los macrófagos del hígado y pertenecen al sistema retículoendotelial del organismo. Se encuentran principalmente en la pared endotelial del sinusoides, pero, debido a su movilidad, alcanzan el espacio de Disse [12]. Estas células son más frecuentes en la zona periportal.
- Las células almacenadoras de grasa se localizan en el espacio de Disse, fijas entre el parénquima y la pared endotelial del sinusoides, de forma homogénea a lo largo de éste acumulan gotas de lípidos y vitamina A [13,14]

Cerca del espacio porta y de la vena centrolobulillar la estructura del sinusoides es idéntica a la de un capilar normal: las células endoteliales son de unión y no presentan poros citoplasmáticos, existe además una membrana basal continua.

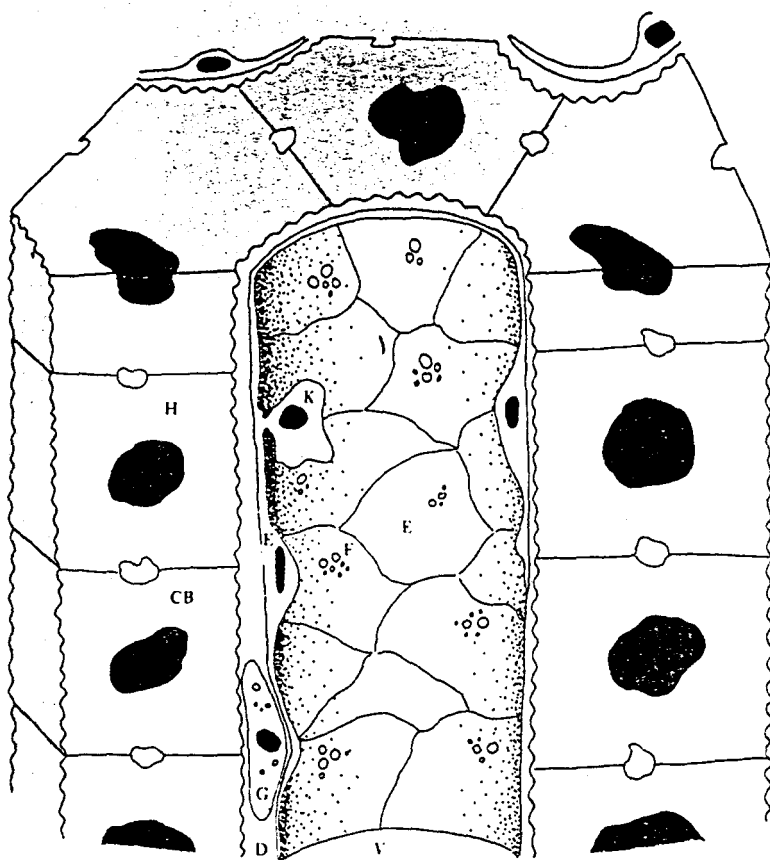


Fig.5. Los hepatocitos (H) constituyen un parénquima laminar de una célula de grosos. Entre las láminas parenquimatosas discurren los sinusoides tapizados de células endoteliales (E) que presentan fenestraciones (F). La sangre fluye por el espacio intravascular (V) de los sinusoides. Entre el parénquima y las células endoteliales se encuentra el espacio de Disse (D). Entre hepatocitos adyacentes discurren los canaliculos biliares intercelulares (CB). En el esquema se presnta una célula de Kupffer (K) y una célula almacenadora de grasa (G) en su localización habitual.

II.2.3. UNION CANALICULO BILIAR-CONDUCTO BILIAR.

No existe una opinión unánime sobre dicha unión. En la proximidad del espacio porta la pared del canaliculo biliar no está formada unicamente por hepatocitos, sino por unas células de menor tamaño similares a las células biliares del conducto biliar. De este modo el canaliculo biliar está rodeado de dos tipos de células en un trayecto corto que correspondería al conducto de Hering; dicho conducto es sustituido rapidamente por otro corto, formado sólo por células biliares rodeadas por una membrana basal y denominado dúctulo o colangiolo. Estos colangiolos penetran en el espacio porta y forman los conductos biliares; éstos están formados por unas hileras de células biliares de forma cúbica o cilíndrica, un nucleolo redondeado u oval y voluminoso y un citoplasma con escasos organoides. Poseen numerosos microfilamentos y abundantes microvellosidades en el polo apical. Las células están estrechamente unidas entre sí por numerosos desmosomas.

CAPITULO 2.

METABOLISMO HEPATICO DE LOS MEDICAMENTOS.

I.INTRODUCCION. [15-21]

Cuando una sustancia extraña al organismo penetra en éste, sufre, generalmente, una serie de transformaciones bioquímicas que tienden a aumentar su polaridad y reducir el cociente lipo/hidrosolubilidad, por lo que podrá ser excretada más fácilmente[15-17]. Las enzimas encargadas de realizar estas transformaciones se encuentran fundamentalmente en el hígado, aunque también se hallan en menor proporción en otros órganos, como riñón, pulmón, intestino, suprarrenales y otros tejidos, así como en la propia luz intestinal -mediante acción bacteriana-. Muchos medicamentos son ácidos o bases orgánicas débiles, liposolubles, que no se eliminan fácilmente del organismo; por ejemplo, aquellos que después de la filtración por el glomérulo renal se reabsorben fácilmente por difusión a través de las células tubulorreales. Los metabolitos de los medicamentos son por lo general más polares y menos liposolubles que la molécula de origen; esto aumenta su excreción y disminuye su volumen de distribución. La biotransformación no sólo favorece la eliminación de estas sustancias sino que también produce a menudo, inactivación del compuesto. No obstante, muchos metabolitos son

iguales de activos o más que los fármacos de los cuales derivan. Sí los metabolitos de los medicamentos son activos, su acción cesa por biotransformación ulterior o por excreción del metabolito activo en la orina. La variedad de metabolitos y la concentración de cada uno de ellos dependerá de la dotación enzimática de cada individuo[19].

A veces, es posible aprovechar las enzimas metabolizantes de fármacos , administrando un agente de forma inactiva, como profármaco, tal es el caso de la Dopamina, sustancia que no atraviesa la barrera hematoencefálica, se recurre al aminoácido precursor inmediato, la levodopa -L-dopa- que pasa la barrera por transporte facilitado, propio de aminoácidos aromáticos; la levodopa difunde a las neuronas y se convierte en dopamina dentro de aquellas que poseen la enzima l-aminoácido-aromático descarboxilasa (LAAD) ; se ha empleado en la enfermedad de Parkinson - pérdida profunda de dopamina en la sustancia negra y el estriado -, las neuronas dopaminérgicas captan la levodopa y tratan de compensar la actividad perdida, de hecho, los niveles de dopamina en estos enfermos llegan a normalizarse [20].

De todas formas es indiscutible que los procesos de biotransformación de los fármacos y de cualquier sustancia extraña al organismo, van dirigidos a reducir su actividad y facilitar su eliminación. Estos procesos son tanto más complicados cuanto más ascendemos en la escala filogenética. En los peces los compuestos liposolubles entran y salen de su organismo con absoluta facilidad y no necesitan -ni poseen- un sistema enzimático que oxide estos fármacos ni los conjugue con los ácidos glucurónico o sulfúrico. Los anfibios son capaces de oxidar, pero no de conjugar estos compuestos. Los reptiles y las aves poseen un equipo enzimático más complicado. Y finalmente los mamíferos, y dentro de ellos la especie humana, necesita un sistema de biotransformación mucho más complejo que les permite transformar los fármacos [16].

II.SISTEMA MICROSOMAL HEPATICO: SISTEMA DE MONOOXIGENASAS U OXIDASAS DE FUNCION MIXTA. [20-21]

II.1.INTRODUCCION.

Este sistema es el más utilizado en el metabolismo de fármacos, tanto por la variedad de reacciones oxidativas a que da lugar como por el número de fármacos que lo utilizan. El sistema se encuentra en la fracción microsomal del hígado, que corresponde a las membranas que conforman el **retículo endoplásmico liso**, éste se asemeja a un sistema de canales dentro de la célula. Para poder llegar hasta tales membranas y poder interactuar con los elementos que en ella se asientan, los fármacos deben tener cierto grado de lipofilia, pues esta propiedad favorece la penetración del fármaco en el retículo endoplásmico y su unión al citocromo P-450, componente primario del sistema de enzimas oxidativas.

Las enzimas que intervienen son oxigenasas que se encuentran adosadas a la estructura membranosa del retículo. Utilizan una molécula de O_2 , pero sólo emplearán un átomo para la oxidación del sustrato -por eso se denominan monooxigenasas-, mientras que el otro será reducido para formar agua -por eso se designan oxidasas mixtas- merced a la presencia de un donante externo de electrones. Estas enzimas que catalizan la oxidación de los fármacos, se encuentran predominantemente en la fracción microsomal hepática, pero también se han encontrado niveles mesurables de actividad enzimática en otros órganos; se ha demostrado la existencia de actividad hidroxilasa en riñón, intestino delgado y pulmón.

Las enzimas microsomales catalizan las conjugaciones de glucurónidos y casi todas las oxidaciones de fármacos, también se ha visto que contribuyen a la biotransformación de ácidos grasos y hormonas esteroideas, y además

conjugan la bilirrubina. Las reacciones de reducción e hidrólisis son catalizadas por enzimas microsomales y no microsomales.

Los sistemas enzimáticos microsomales hepáticos son notables: no sólo participan en la biotransformación de los fármacos sino que además la actividad de estas enzimas puede ser inducida por muchos fármacos y sustancias químicas que se encuentran en el ambiente. Las diferencias individuales normales en la actividad enzimática microsomal y la susceptibilidad a la inducción están genéticamente determinadas. La diferencia en la velocidad de biotransformación de un fármaco entre individuos puede ser de seis veces o más.

El desarrollo evolutivo de los sistemas metabolizadores de fármacos tiene probablemente su base en la exposición de vertebrados e invertebrados a alcaloides tóxicos de las plantas de las cuales se ha alimentado. Sin embargo pensar que la biotransformación se reduce a una desintoxicación es incorrecto, concretamente en cuanto a fármacos y contaminantes artificiales se refiere.

II.2. FUNCIONAMIENTO.

Las actividades del sistema monooxigenasa requieren la integridad de un flujo de electrones que es canalizado por la NADPH-citocromo P-450-reductasa desde el NADPH hasta un complejo formado por el sustrato o fármaco con una hemoproteína denominada **citocromo P-450**. En ocasiones, los electrones son cedidos por el NADH mediante la actividad de la NADH-citocromo b_5 -reductasa que transfiere desde el NADH al citocromo b_5 . El fármaco en forma reducida se une en primer lugar al citocromo P-450 oxidado (Fe^{3+}); después es reducido el citocromo P-450 (Fe^{2+}) por la reductasa, y el complejo fármaco-citocromo reducido interactúa con el O_2 molecular para

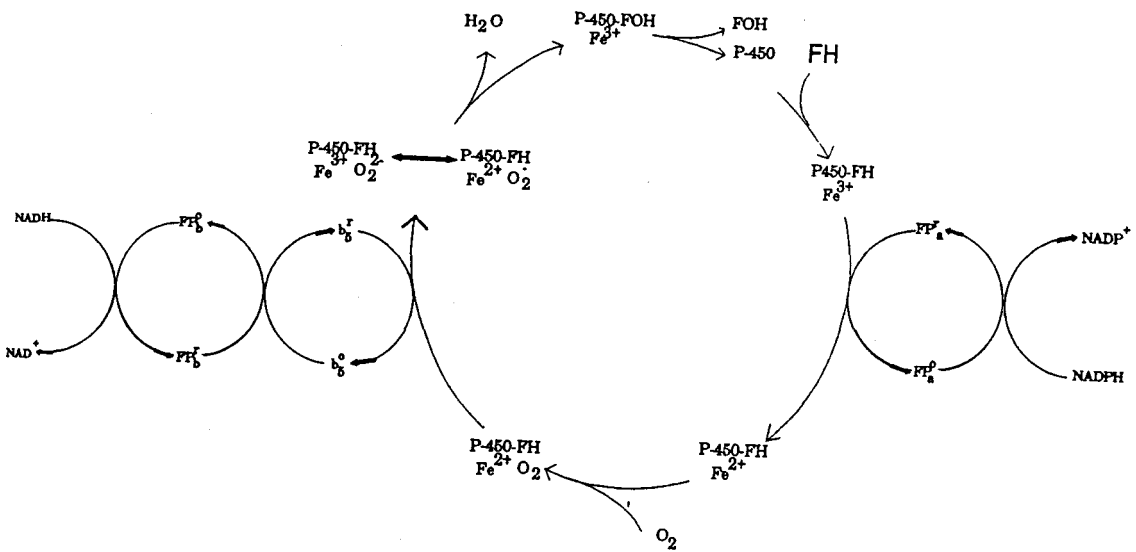


Fig.6. Flujo electrónico en el sistema microsomal de oxidación de fármacos. FH: fármaco en forma reducida; FOH: fármaco en forma oxidada; FPa: NADPH-citocromo P-450 reductasa; FPb: NADH- citocromo b₅-reductasa; b₅: citocromo b₅-reductasa; Superíndices o y a: oxidado y reducido.

formar un complejo terciario, el ferroxitocromo P-450-sustrato. Éste recibe un segundo electrón para formar uno o más complejos no bien identificados. Dentro del complejo, un átomo de oxígeno es transferido al sustrato para oxidarlo, y el otro reacciona con dos protones para formar agua; el sustrato oxidado queda liberado, y el citocromo P-450 se regenera en forma férrica.

II.3. FORMAS DE CITOCROMO P-450.

El citocromo P-450, denominado así porque cuando se combina con el monóxido de carbono absorbe luz a 450nm, se encuentra abundantemente en la fracción microsomal. También existe, aunque en mucha menor cantidad, en las mitocondrias.

En concreto, las monooxigenasas citocromo P-450 consisten en un grupo de numerosas isozimas o formas P-450 responsables de la oxidación de numerosos sustratos hidrófobos:

- a) sustancias endógenas - ácidos grasos, prostaglandinas, esteroides y cetonas -
- b) contaminantes ambientales y/o sustancias carcinogénas - hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, hidrazinas y arilaminas -
- c) fármacos de estructura muy diversa.

Existe un gran solapamiento en la especificidad de los sustratos por cada una de las formas individuales de P-450, de manera que una isoenzima puede participar en varias reacciones metabólicas diferentes y, a su vez, un mismo sustrato puede ser metabolizado por más de una de estas formas individuales.

Se ha conseguido aislar e identificar alrededor de un centenar de diferentes formas de citocromo P-450. Estas proteínas difieren en sus secuencias de aminoácidos, lo que sugiere que las distintas formas P-450 pueden ser codificadas por genes diferentes procedentes de un gen ancestral común. Las enzimas P-450 forman, pues, una "superfamilia genética" que puede dividirse en familias, subfamilias y formas individuales según las analogías existentes entre sus secuencias de aminoácidos.

Algunas formas de citocromo P-450 se expresan en los individuos de manera constitucional; otras se expresan dependiendo del sexo o del tejido donde se encuentran; algunas se expresan diferencialmente durante el desarrollo y otras son inducibles por sustancias químicas, como fármacos, contaminantes ambientales, tóxicos y hormonas. Esta combinación de factores -ambiente, fase de la vida, sexo, regulación endocrina-, junto con la existencia de múltiples formas de citocromo P-450, contribuyen a que exista una enorme variación interindividual en las reacciones de hidroxilación dependientes de estas enzimas para un amplio abanico de sustratos exógenos y endógenos. Además algunas de estas formas son inducibles por la acción de diferentes sustancias exógenas, es decir, son los propios productos químicos los que estimulan o favorecen la formación o producción de las diversas isoenzimas P-450. En efecto, la exposición a determinados productos ambientales aumenta la capacidad metabolizante de ciertos sustratos y no de otros, debido al incremento de formas de citocromo P-450, determinadas y específicas, lo cual significa que estas isozimas se encuentran sometidas a mecanismos de control independiente. Algunos de ellos funcionan a un nivel determinado que puede ser incrementado o inducido por la influencia de un producto exógeno; otros, en cambio, pueden no existir en situaciones de control y sólo aparecer cuando el organismo entra en contacto con un producto químico exógeno.

La diversidad de formas expresa un mecanismo polivalente, genéticamente controlado, así como la variabilidad extraordinaria de la capacidad metabolizante que existe entre una especie y otra y, dentro de una misma especie, entre diversos individuos.

Las modernas técnicas de biología molecular están consiguiendo diferenciar isoenzimas presentes en una especie, identificar su origen génico y su posición en los cromosomas y comprender los mecanismos por los que

los fármacos son capaces de inducir unas formas u otras de P-450. Se han identificado ya algunos de los *loci* que responden a determinados compuestos inductores y sus formas de transmisión hereditaria.

III. REACCIONES METABOLICAS. [20]

Las reacciones involucradas en el proceso de metabolización son múltiples y diversas y en general puede considerarse que tienen lugar en dos fases:

Fase I o de funcionalización consisten en reacciones de *oxidación* y *reducción*, que alteran o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de *hidrólisis*, que rompen enlaces ésteres y amidas liberando también nuevos grupos funcionales. Estos cambios producen en general un aumento en la polaridad de la molécula y determinan algunos o varios de estos resultados:

- a) inactivación
- b) conversión de un producto inactivo en otro activo, en cuyo caso el producto original se denomina profármaco -ejemplo de este caso visto en introducción de Metabolismo Hepático de los Medicamentos-
- c) conversión de un producto activo en otro también activo, cuya actividad aprovechable con fines terapéuticos puede ser cualitativamente similar o distinta de la del fármaco original
- d) conversión de un producto activo en otro activo pero cuya actividad resulta tóxica.

Fase II son reacciones de *conjugación*, en las cuales el fármaco o metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno, como

el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco y se facilita su excreción; pero en ocasiones la conjugación puede activar al fármaco -p. ej., formación de nucleótidos y nucleósidos-.

Un determinado fármaco puede sufrir varias reacciones de las anteriormente expuestas de forma simultánea o sucesivamente. Así las reacciones de conjugación suceden a otras biotransformaciones realizadas previamente.

Vamos a detallar a continuación las distintas reacciones existentes[22]:

III.1. Reacciones de oxidación.

Se dan fundamentalmente en los microsomas hepáticos y son la vía de biotransformación más frecuente en la especie humana.

En primer lugar reseñaremos las reacciones oxidativas que se dan a nivel microsomal, y posteriormente las que ocurren a nivel extrahepático -no microsomal-.

III.1.1. Sistema microsomal:

- Oxidación de cadenas alifáticas (*secobarbital*)
- Hidroxilación aromática (*benceno*)
- Epoxidación (*naftaleno*)
- N-dealquilación (*morfina*)
- O-dealquilación (*codeína*)
- S-dealquilación (*6-metilpurina*)
- Deaminación oxidativa (*anfetamina*)

- Formación de sulfóxidos y sulfonas (*fenotiacinas, dimetilsulfóxido*)
- Desulfuración (*pentotal sódico*)
- N-oxidación (*clorpromacina, imipramina*)
- N-hidroxilación (*sulfonamidas*)

III.1.2. Sistema no microsomal:

- Aromatización (*ciclohexano*)
- Oxidación de es y aldehídos (*etanol*)
- Oxidación de purinas (*cafeína*)
- Monoamino-oxidasa mitocondrial (*MAO*) (*catecol e indolaminas*)
- Diamino-oxidasa (*DAO*) (*histamina*)
- Deshalogenación (*DDT*)
- Oxidación de arsenobenzoles (*salvarsán*)

III.2. Reacciones de reducción

Las reacciones de reducción son las más frecuentes después de las oxidativas. Pueden, al igual que éstas, darse en o fuera del sistema microsomal hepático. Las reacciones microsomales están mediadas por nitro y azorreductasas, que son flavoproteínas.

III.2.1. Sistema microsomal:

- Deshalogenación reductora (*halotano*)
- Azorreducción (*salazopirina*)
- Nitrorreducción (*cloranfenicol*)

III.2.2. Sistema no microsomal:

- deshidrogenasa (*hidrato de cloral*)
- Reducción de N-óxidos (*imipramina-N-óxido*)
- Reducción de sulfóxidos (*dimetilsulfóxido*)
- Reducción de disulfuros (*disulfirán*)

III.3. Reacciones de hidrólisis

Las hidrolasas son el tercer grupo de enzimas que participan en la metabolización de los fármacos. Se encuentran en microsomas hepáticos, hematíes, plasma sanguíneo y diversos tejidos. En general, son enzimas no específicas, existiendo gran variedad de isoenzimas.

Actúan fundamentalmente escindiendo enlaces éster y amidas:

- Hidrólisis de ésteres (*atropina*)
- Hidrólisis de amidas (*procaïnamida, hidracidas*)
- Hidrólisis de péptidos (*insulina, encefalinas, angiotensina*)
- Escisión hidrolítica de anillos (*hidantoínas, barbitúricos, tiacidas*)

III.4. Reacciones de decarboxilación: *Alfa-metildopa, tirosina, serina, triptófano, histidina*

III.5. Reacciones de síntesis o conjugación

Las reacciones anteriormente estudiadas: oxidación, reducción e hidrólisis, inducen la transformación de las sustancias originales en compuestos hidroxilados, ácidos carboxílicos y/o aminas principalmente. Estos compuestos pueden eliminarse como tales, pero más frecuentemente se conjugan con moléculas de origen endógeno muy poco liposolubles, como el ácido glucurónico, glicocola y grupos sulfato, acetilo y metilo.

En estas reacciones el grupo es transferido al fármaco, con la participación de coenzimas que se encuentran relacionadas con los dadores y que participan en el metabolismo intermediario.

En este tipo de reacción el organismo no sólo excreta los productos extraños a él, sino que también "se deshace" de productos intermediarios del metabolismo, como por ejemplo pigmentos biliares que son conjugados con glucurónico, y sales biliares conjugadas a la glicocola.

Las principales reacciones de conjugación son:

- Conjugación con ácido sulfúrico (*fenol*)
- Conjugación con ácido glicurónico (*cloranfenicol, sulfadimetoxina*)
- Síntesis de ribósidos y ribóticos (*análogos de purinas*)
- Acilación (*sulfonamidas*)
- Formación de ácido mercaptúrico (*naftaleno*)
- Metilación: O-metilación (*adrenalina*)
N-metilación (*noradrenalina*)
S-metilación (*dimercaprol*)
- Transulfuración (*cianuros*)
- Ciclización (*proguanil*)

IV. MODIFICACIONES EN LA BIOTRANSFORMACION DE LOS FARMACOS. [23]

El fármaco, en su paso por el organismo, puede sufrir múltiples reacciones de metabolización. La velocidad de biotransformación, la vía metabólica utilizada y los metabolitos finales resultantes varían en los individuos, dependiendo de sus características genéticas, raza, edad, sexo, estado nutricional, etc, -modificaciones fisiológicas-; de la administración simultánea de otros fármacos que alteren su biotransformación incrementándola o reduciéndola -modificaciones farmacológicas-; de situaciones patológicas -modificaciones patológicas-.

IV.1. Modificaciones fisiológicas

IV.1.1. *ESPECIE*

Los estudios realizados sobre la metabolización de los fármacos en distintas especies animales han demostrado que los animales más evolucionados -mamíferos- poseen un sistema de biotransformación más complicado.

La velocidad de transformación de un determinado fármaco, así como el espectro y cantidad de los metabolitos, difieren según distintas especies, lo que está relacionado con la actividad del sistema enzimático microsomal y la calidad y cantidad de ciertos mecanismos enzimáticos. Estos factores se encuentran bajo control genético.

Las diferencias en la biotransformación de los fármacos entre las distintas especies y razas puede ser de tipo cuantitativo, cualitativo o ambas simultáneamente. Pongamos de ejemplos los siguientes :

IV.1.1.1. *Diferencias cualitativas*

Los gatos no forman conjugados glucurónidos con sustancias externas que previamente han entrado en el organismo, aunque sí son capaces de conjugar productos de su metabolismo, como la bilirrubina, con el glucurónico.

En los perros, la sulfanilamida y/o sulfatiazol no se transforman en aminas aromáticas acetiladas, que son las responsables de la nefrotoxicidad en el hombre, por lo que en los ensayos preclínicos nunca se indicó esta toxicidad que se observó posteriormente en su utilización clínica.

IV.1.1.2. *Diferencias cuantitativas*

Son debidas a la distinta velocidad de metabolización. Ejemplo: la duración del sueño inducido por hexobarbital varía según especies, se observa que al despertarse de la anestesia, distintas especies tienen similares concentraciones de barbitúricos, por lo tanto, la duración del sueño inducido por el hexobarbital en estas especies es directamente proporcional a su vida media e inversamente proporcional a su conversión metabólica por las enzimas microsomales hepáticas.

En otras ocasiones la distinta biotransformación de un fármaco es debida a diferencias de tipo cualitativo y cuantitativo simultáneamente. Así, por ejemplo, un anticoagulante oral, el etilbiscumacetato, se metaboliza de

forma bastante rápida en el conejo y en el hombre -un 20% a la hora-, y de forma más lenta en el perro -un 3% a la hora-. Sin embargo, las vías metabólicas son distintas: en el hombre sufre una hidroxilación aromática, mientras en el conejo sufre una hidrólisis en grupo éster. En un estudio comparativo superficial podría suponerse que el metabolismo de este anticoagulante era semejante en el hombre y en el conejo y que difería sustancialmente del perro, lo cual no es correcto.

Estas diferencias entre distintas especies pueden tener grandes repercusiones en los estudios preclínicos y clínicos de lanzamiento de un nuevo fármaco, sobre todo cuando uno de los metabolitos, posea actividad farmacológica intensa. Así, la imipramina -fármaco que posee actividad antidepresiva- en el hombre se desmetila en gran proporción transformándose en la desmetilimipramina, que posee también intensa actividad antidepresiva, pero en el conejo no sufre esa transformación, metabolizándose por hidroxilación a compuestos que ya no poseen actividad antidepresiva.

Los diferentes mecanismos de biotransformación de los fármacos según las especies crean grandes problemas en el desarrollo del *screening* de nuevos fármacos, pues no siempre es posible extrapolar los resultados obtenidos de otras especies a la humana. Por otra parte, es obvio que tampoco se pueden realizar estos estudios directamente en el hombre. Por ello es necesario siempre realizar dichos estudios en el mayor número posible de especies animales y lo más cercanas al hombre filogenéticamente -a ser posible en el mono-.

IV.1.2. *RAZA*

También se han detectado variaciones entre las distintas razas de una misma especie. Estas diferencias también tienen una causa genética y pueden ser origen de alteraciones cualitativas y/o cuantitativas de los efectos farmacológicos esperados, con el consiguiente peligro tóxico.

Un ejemplo interesante en relación a la raza es el que se da en la biotransformación de un anestésico volátil: el metoxifluorano en las ratas. Se ha demostrado que de cinco razas de ratas sólo en una el anestésico producía daños renales intensos, semejantes a los que en ocasiones produce en el hombre. Esta raza de ratas es capaz de metabolizar el anestésico mucho más rápidamente que las otras, de tal forma que se encontraban altas concentraciones plasmáticas de ion fluoruro, responsable directo de la nefrotoxicidad. Las alteraciones renales podrían ser reproducidas por la administración directa de fluoruro a dosis equivalentes. Estas experiencias han hecho pensar en la posibilidad de que la nefrotoxicidad observada en el hombre por este anestésico tenga una causa semejante.

IV.1.3. *EDAD*

Se sabe desde hace tiempo que las personas muy jóvenes o muy viejas son más sensibles a los fármacos que los adultos en edades medias de la vida, lo cual parece ser debido a la imperfecta biotransformación que sufren en estas personas los fármacos.

Es evidente la correlación existente entre edad del animal, velocidad de metabolización del fármaco y duración de sus efectos. En la tabla II se

compara en ratas de distintas edades el hexobarbital metabolizado a tres horas de su administración y la duración del sueño tras distintas dosis.

TABLA I. Modificación del metabolismo del hexobarbital en la rata según su edad.

Edad (días)	Hexobarbital metabolizado a las 3 horas (%)	10 mg/Kg	Duración del sueño (min.) 50 mg/Kg	100 mg/Kg
1	0	360	Muerto	Muerto
7	11-24	107 ± 26	243 ± 30	360
21	21-33	27 ± 11	64 ± 17	94 ± 27
Adultos		5	17 ± 5	47 ± 11

Estos hechos tienen implicaciones clínicas importantes. Los niños y especialmente los recién nacidos, son mucho más sensibles que los adultos a los fármacos. Por otra parte, la administración de fármacos capaces de atravesar la barrera placentaria en la parturienta, hace que tras el parto el niño no se encuentre protegido frente a esos fármacos por el sistema enzimático microsomal materno, y como el suyo no funciona, la actividad del fármaco es muy superior. Un ejemplo de lo anteriormente expuesto es la utilización de cloranfenicol en el neonato que puede causar el llamado *síndrome gris*, pudiendo llevar a la muerte por colapso cardiovascular y respiratorio. En el adulto, el cloranfenicol se conjuga con glucurónico en un 90%; el resto se

desacetila. Pero en el recién nacido la conjugación con glucurónico es muy deficiente, al igual que la función renal, por lo que una dosis terapéutica de cloranfenicol puede dar lugar a concentraciones plasmáticas altas y duraderas y el peligro del establecimiento del síndrome gris.

De igual forma, el recién nacido no conjuga su bilirrubina con el glucurónico. Si esta bilirrubina es desplazada de su unión con la albúmina por sulfonamida o vitamina K, los niveles plasmáticos de bilirrubina libre aumentan difundiendo al SNC, donde se deposita provocando *kernicterus*.

Los niños -especialmente los recién nacidos- poseen poca capacidad enzimática microsomal, y su capacidad de respuesta a inductores enzimáticos, como el fenobarbital, es muy grande. Esta capacidad de respuesta no existe durante el período fetal. Comienza a desarrollarse inmediatamente después del parto. Esta gran capacidad de inducción enzimática que posee el fenobarbital ha hecho que se utilice en el tratamiento de los cuadros anteriormente indicados con relativo éxito.

La situación y dotación enzimática en los ancianos no ha sido demasiado estudiada todavía, si bien estudios realizados en ratas viejas -22 meses- han demostrado que tienen reducida la actividad enzimática microsomal: reducción en los niveles de citocromo P-450, NADPH-citocromo-c-reductasas, comparados con animales de 40 y 100 días. Por otra parte, el tratamiento con fenobarbital eleva entre el 20-40 % la actividad microsomal, mientras que en los animales jóvenes estos aumentos son de 200-700 %. O sea, que en tales casos no sólo está reducida su capacidad enzimática de forma importante, sino que también su capacidad de respuesta a inductores enzimáticos.

IV.1.4. INFLUENCIA HORMONAL EN EL METABOLISMO DE LOS FARMACOS

Existen situaciones hormonales que pueden modular la actividad enzimática microsomal. Las hormonas que tienen una mayor influencia sobre el metabolismo de fármacos son: sexuales, suprarrenales y tiroxina.

IV.1.4.1. Hormonas sexuales

En la especie humana no existen notables diferencias en el metabolismo de los fármacos, salvo para las hormonas sexuales. En general, se ha indicado un efecto más intenso de los fármacos en la mujer que en el hombre -a dosis por kg peso-, y puede ser consecuencia de la mayor proporción de tejido adiposo, que es metabólicamente mucho menos activo.

En otras especies animales las diferencias pueden ser notabilísimas. Así, en la rata la vida media del hexobarbital es mucho mayor en las hembras que en los machos, y estas diferencias son proporcionales a la actividad enzimática microsomal.

TABLA II. Duración del sueño y actividad enzimática microsomal en ratas machos y hembras inducido por hexobarbital

	Duración sueño (min)	Activ. enzimática (%)
Hembras	90	134
Machos	22	682

IV.1.4.2. *Hormonas suprarrenales*

La adrenalectomía en ratas reduce el metabolismo del hexobarbital y otros compuestos en los microsomas hepáticos. Este efecto puede ser revertido por la administración de cortisona, cortisol o prednisolona.

Los efectos de la adrenalectomía guardan relación con el sexo de la rata, de tal forma que son mucho más marcados en las ratas macho que en las hembras, dependiendo estos efectos asimismo del sustrato estudiado

IV.1.4.3. *Hormonas tiroideas*

La tiroidectomía alarga el sueño inducido por barbitúricos al reducir la biotransformación de éstos a nivel microsomal. Se ha demostrado que existe una reducción de la actividad del NADPH-citocromo-c-reductasa en un 40-60% con respecto al control.

Existen indudables interacciones hormonales con respecto al metabolismo de los fármacos a nivel microsomal no bien comprendidas y estructuradas, como lo demuestra el hecho de que la administración de tiroxina a ratas machos normales acelera el metabolismo del hexobarbital y aminopirina en un 50 % pero apenas lo modifica en ratas hembras.

Como se ha visto, tanto la administración de tiroxina exógena como la adrenalectomía reducen las diferencias observadas entre los dos sexos.

IV.1.5 *NUTRICION*

Las dietas deficientes en proteínas y con exceso de hidratos de carbono tienden a reducir la actividad enzimática microsomal; también se reduce con el ayuno. Así, tras 72 horas de ayuno en las ratas se observa una mayor duración (55,7 %) del sueño inducido por hexobarbital en las ratas machos; sin embargo, en las ratas hembras se reduce en un 29 %.

IV.2. **Modificaciones farmacológicas**

La duración e intensidad de la acción de un determinado fármaco liposoluble está limitada fundamentalmente por su velocidad de metabolización. Esta velocidad puede ser alterada por la administración simultánea de otros fármacos, que pueden acelerar o frenar los sistemas enzimáticos encargados de las metabolización.

IV.2.1. *ESTIMULACION DEL SISTEMA ENZIMATICO MICROSOMAL*

Actualmente conocemos más de 200 sustancias que, administradas a los animales de experimentación, aumentan la actividad enzimática, metabolizando más rápidamente los fármacos administrados y reduciendo por tanto su actividad/intensidad. Así por ejemplo, el tratamiento de ratas con fenobarbital reduce el efecto del hexobarbital, difenilhidantoína y bishidroxycumarina. Este efecto no es reproducible *in vitro* y puede ser bloqueado por la administración de sustancias inhibitoras de la síntesis

proteica, como puromicina y actinomicina D, por lo que queda bastante claro que la estimulación de la actividad enzimática microsomal es consecuencia de la estimulación de la síntesis proteica.

La inducción enzimática no es tan sólo un problema farmacológico que deben conocer los profesionales sanitarios. Para situar el problema en un contexto más actual, baste señalar que los llamados tóxicos de la civilización: tabaco y etanol, son inductores enzimáticos importantes. El etanol administrado a ratas durante 14 días potencia la metabolización de muchos fármacos por los microsomas hepáticos; incluso cirróticos alcohólicos que aún no padecen una evidente disminución del funcionalismo hepático, son capaces de metabolizar algunos fármacos más rápida y significativamente que los no alcohólicos.

En la placenta de mujeres fumadoras crónicas existe mayor actividad hidroxilasa que en las no fumadoras. Así mismo se ha demostrado que la administración de cafeína a ratas potencia el metabolismo de fármacos por las enzimas microsomales, efecto que es inhibido por la administración simultánea de actinomicina D.

IV.2.1.1. *Clasificación de las sustancias inductoras enzimáticas*

Los compuestos con actividad inductora enzimática microsomal son muy numerosos: hipnóticos barbitúricos y no barbitúricos, analgésicos, antiinflamatorios, antihistamínicos, insecticidas hidrocarbonados halogenados, algunos hidrocarburos policíclicos de tipo cancerígeno, e incluso recientemente se ha demostrado que también actúen en algunos constituyentes aromáticos de las coníferas.

Basándose en la diferencias de sus efectos biológicos, podemos distinguir tres tipos de agentes:

1. Tipo fenobarbital.
2. Tipo compuestos hidrocarbonados policíclicos.
3. Tipo esteroideal.

IV.2.1.1.1. *Tipo fenobarbital.* El mayor número de fármacos pueden incluirse en este grupo:

TABLA III. Inductores enzimáticos del sistema microsomal hepático semejantes al fenobarbital

Fenobarbital	Meprobamato
Barbital	Niketamida
Ciclicina	Orfenadrina
Clordano	Pentobarbital
Clorbutanol	Fenilbutazona
DDT	Tolbutamida
Difenílhidramina	Etinamato
Glutenimida	Uretano

El número de sustancias que ven acortada su vida media por aumento en la velocidad metabólica con estos fármacos es muy numeroso

TABLA IV. Fármacos cuyo metabolismo se ve acelerado por la inducción enzimática microsomal producida por el fenobarbital y sustancias relacionadas

Acetanilida	Etilmorfina
Anilina	Fenacetina
Amimopirina	Fenilbutazona
Bilirrubina	Griseofulvina
Bis-OH-cumarina	Hexobarbital
Cloranfenicol	Meperidina
Clorpromacina	Meprobamato
Codeína	Pentobarbital
Cortisol	Testosterona
Difenilhidantoína	Zoxazolamina
Cariprodol	Tiroxina

El fenobarbital y los fármacos del primer grupo actúan potenciando el metabolismo de las demás sustancias a 4 niveles distintos.

1. Aumentan la masa hepática total.
2. Aumentan las proteínas microsomales -g proteínas/ g de hígado-.
3. Aumentan la actividad enzimática de los microsomas - actividad enzimática/ mg de proteínas microsomales-.
4. Aumentan la NADPH citocromo-c-reductasa, NADPH citocromo P-450, citocromo P-450.

IV.2.1.1.2. *Tipo hidrocarburos policíclicos.* Los más conocidos son el 3-metilcolantreno y el 3,4-benzopireno. Otras sustancias de este grupo son: Fluorano, Fenantraceno, Naftaleno y algunas más.

IV.2.1.1.3. *Tipo esteroides anabolizantes.* No se conoce bien el mecanismo por el cual estas sustancias inducen el metabolismo microsomal. Se sabe que la administración de testosterona o metiltestosterona a ratas hembras castradas incrementa el metabolismo hepático. El espectro de sustancias que aumentan su velocidad metabólica es parecido al del fenobarbital, y la administración simultánea de esteroides y fenobarbital da lugar a una sumación de efectos, por lo que puede sugerirse que se realiza a través de mecanismos distintos.

IV.2.1.2. *Efectos de los inductores enzimáticos en la morfología y bioquímica hepática.*

El tratamiento de ratas con fenobarbital durante 3-4 días provoca un aumento del peso del hígado y aumento de su contenido proteico microsomal con incremento de la síntesis proteica. El tratamiento con 3-metilcolantreno provoca cambios ligeros de la masa hepática y aumento de la síntesis proteica.

El incremento del tamaño hepático no es siempre constante y tampoco guarda relación constante con el aumento de la masa hepática, ya que este último se debe tanto a hipertrofia como a hiperplasia.

Como se nombró anteriormente, el aumento de la actividad enzimática es el resultado de una mayor síntesis de proteínas enzimáticas y por tanto estrechamente relacionado con la síntesis de ADN y ARN. No sólo el aumento

de la síntesis es el único motivo de la actividad enzimática, también influye una reducción del catabolismo.

Las consecuencias prácticas que se derivan de lo anteriormente expuesto son grandes:

- a) Tratamiento de patologías que son motivadas en parte por inmadurez del sistema microsomal hepático: *kernicterus* y síndrome gris de los recién nacidos.
- b) Aumento de la dosis de determinados fármacos (difenilhidantoina, bishidroxicumarina, etc.) como consecuencia del tratamiento con fenobarbital u otro inductor enzimático, estas dosis han de aumentarse para lograr los mismos efectos terapéuticos. En este apartado podríamos destacar la aparición de cuadros tóxicos en personas tratadas con inductores enzimáticos ; por ejemplo al suprimir el fenobarbital en un paciente que ingería simultáneamente bishidroxicumarina, los niveles plasmáticos de anticoagulante aumentan al reducirse la velocidad de metabolización, pudiendo aparecer hemorragias. Se ha demostrado que la rifampicina, así como algunos anticonvulsivantes -fenobarbital y menos intensamente la fenitoína -, aceleran el metabolismo de los contraceptivos hormonales esteroides, esto podría explicar algunos embarazos en mujeres que toman simultáneamente ambas medicaciones.
- c) Autoinducción. La administración crónica de fármacos estimuladores del sistema enzimático microsomal puede provocar un aumento en la velocidad de su propio metabolismo, por lo que se reduce su concentración plasmática y su efecto. Como consecuencia para obtener el mismo efecto deberemos aumentar

las dosis. Este círculo repetido varias veces induce a una situación clínica conocida como *tolerancia*. Sí bien el fenómeno de autoinducción del sistema enzimático conduce siempre a la tolerancia, ésta no es debida siempre al fenómeno de autoinducción. Ha sido demostrada para algunos barbitúricos, sedantes, etc., la autoinducción, veamos algunas de estas sustancias:

TABLA V. Sustancias que pueden autoinducir su propio metabolismo

Aminopirina	Fenilbutazona
Benzeno	DDT
Carbamacepina	Exobarbital
Clorpromacina	Meprobamato
Clordiazepóxido	Pentobarbital
Clorocilina	Tolbutamida

Farmacológicamente la autoinducción es un hecho a tener en cuenta en los experimentos que tratan de medir la toxicidad crónica y establecer dosis letales.

IV.2.2. INHIBICION DEL SISTEMA ENZIMATICO MICROSOMAL

La inhibición del sistema enzimático microsomal provoca un aumento en las concentraciones plasmáticas y vida media de los fármacos que son metabolizados normalmente en el hígado, con el consiguiente peligro tóxico.

Son pocas las sustancias conocidas que posean un prolongado y marcado efecto inhibitor del metabolismo del sistema microsomal enzimático; ninguna de ellas poseen actualmente aplicación clínica, pero son de utilidad en investigación. El más conocido y utilizado es el SKF-525 A, éste inhibe *in vitro* el metabolismo de diversas sustancias: barbitúricos, meperidina, aminopirina y codeína, así como la conjugación con el ácido glucurónico y reacciones de hidrólisis de ésteres.

No se conoce con exactitud su mecanismo de acción. En ocasiones la inhibición enzimática es de tipo competitivo, otras no competitivo y finalmente de tipo mixto. Es importante señalar que estos compuestos tienen acción bifásica: primero inhiben y posteriormente estimulan. En la fase de inhibición hay una relación dosis/respuesta con respecto al grado y duración de la inhibición enzimática.

Otros compuestos inhibidores del metabolismo a nivel microsomal hepático: CFT 1201, Lilly 18947, iproniazida, Sch 5712, MPDC. Aparte de estas sustancias, hay fármacos que pueden reducir o inhibir la metabolización de otros de forma individual, al metabolizarse ambos de forma específica por los sistemas enzimáticos comunes. Esta inhibición es de tipo competitivo, lo que sugiere mecanismos comunes de biotransformación. Por ejemplo, la N-demetilación de la etilmorfina es inhibida por hexobarbital, zoxazolamina, clorpromacina, fenilbutazona y acetanilida.

La cimetidina -antiulceroso- es uno de los fármacos que tiene mayor capacidad de inhibir el metabolismo hepático de otros medicamentos, tales como antidiabéticos orales -clorpropamida-, anticoagulantes orales -cumarínicos-, analgésicos -paracetamol-, etc.

IV.3. Modificaciones patológicas

La biotransformación que puede sufrir un fármaco en el organismo puede, en ocasiones, verse afectada por situaciones patológicas.

Las alteraciones de la metabolización pueden ser inespecíficas, que afectan a gran número de fármacos; o específicas, sólo se ve afectado un fármaco, o un grupo de ellos. Estas modificaciones se tratarán con más extensión en próximos apartados del trabajo; sin embargo, a continuación se exponen algunas alteraciones que no volverán a ser mencionadas.

IV.3.1. HEPATOPATIAS

Siendo el hígado el órgano donde se metabolizan gran número de fármacos y simultáneamente se eliminan algunos de ellos, es teóricamente imaginable que toda hepatopatía modifique el efecto de los fármacos. La modificación puede producirse por motivos farmacocinéticos o farmacodinámicos -se detallarán ambos en el penúltimo capítulo-.

IV.3.1.1. *Metabolismo de las benzodiazepinas* [24]

Describimos este caso particular, como ejemplo de la metabolización de un grupo determinado de fármacos, las benzodiazepinas, dada su liposolubilidad, no son directamente excretables por el riñón, debiendo metabolizarse; los derivados presentes en la orina son -en su mayor parte- conjugados con ácido glucurónico o con sulfato, los cuales, además de ser excretados fácilmente, carecen de actividad metabólica. Algunas benzodiazepinas -en general las que tienen oxhidrilos en su molécula- pueden ser directamente conjugadas y, por ello, su vida media es corta, pero otras han de ser transformadas antes de ser conjugadas -las reacciones de transformación más características son las hidroxilaciones y las desalquilaciones, en ocasiones desmetilaciones-. Muchos de los metabolitos así producidos son activos y algunos, los desalquilados, tienen vidas medias largas, incluso superior a la del fármaco original.

El metabolismo va a condicionar pues, la farmacocinética de las benzodiazepinas, que va a ser muy variable. Gran parte de esta variabilidad tiene una causa genética, pero también se ve afectada especialmente en circunstancias fisiológicas y patológicas: la insuficiencia hepática y el envejecimiento reducen notablemente la eliminación de aquellas que deben ser oxidadas -hidroxiladas o desalquiladas-, la mayoría de ellas de vida media larga, afectando mucho menos a las que son directamente conjugadas -oxacepam, loracepam-, puesto que la conjugación se conserva aún con escasa reserva funcional del hígado.

La duración del efecto de las benzodiazepinas depende tanto de la vida media del compuesto original como de la de sus metabolitos activos. Esto lleva a clasificarlas de acuerdo con la duración de su acción:

- Acción prolongada, semivida efectiva superior a 24 horas.

- Acción intermedia, semivida efectiva entre 14 y 24 horas.
- Acción corta, semivida efectiva entre 6 y 14 horas.
- Acción muy corta, semivida efectiva inferior a 6 horas.

En general, las incluidas entre las de acción prolongada e intermedia son las más susceptibles de acumulación y las que requieren mayores reajustes en enfermos hepáticos y ancianos.

En el caso de acumulación pueden producir tolerancia, la duración y la intensidad del efecto no podrán deducirse sólo de los parámetros farmacocinéticos -incluidos los niveles plasmáticos-. Se sabe que las benzodiazepinas tienen distinta capacidad de producir tolerancia y que algunas pueden producirla con una sola dosis; en ocasiones, el fármaco original produce mayor tolerancia que el metabolito activo y existe tolerancia cruzada entre el fármaco original y el metabolito con lo que éste, aunque no es "responsable" de que la tolerancia se produzca, también ve reducido su efecto. Todo ello hace imperativo ajustar las dosis individualmente de acuerdo con la respuesta clínica, y no fiarse exclusivamente de consideraciones teóricas o de laboratorio.

IV.3.2. ENFERMEDADES HEREDITARIAS

- *Metahemoglobinemia hereditaria*. Los nitritos son capaces de aumentar en todas las personas la metahemoglobina -1% de la hemoglobina total- durante la primera hora tras su administración.

La aparición de la metahemoglobina es probablemente debida a la oxidación espontánea que sufre el Fe^{++} \rightarrow Fe^{+++} en las moléculas de hemoglobina. En las personas normales no existe metahemoglobina 6 horas

después de la administración del nitrito sódico, lo cual es debido a que el Fe^{+++} es reducido constantemente a Fe^{++} por cuatro mecanismos redox distintos: ácido ascórbico, glutatión, NADPH y NADH metaglobin-reductasa. Este último es el más importante. Esta enzima es oxidada y reducida constantemente por la metahemoglobina y NADH, respectivamente, al tiempo que la metahemoglobina es reducida a hemoglobina. En los enfermos portadores de una metahemoglobinemia hereditaria no existe esta enzima: NADH metaglobin-reductasa, por lo que no puede transformarse la metahemoglobina en hemoglobina. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta únicamente en homocigóticos.

Existen otros fármacos que actúan *in vivo* causando metahemoglobinemia: oxidantes directos -nitritos, nitratos, cloratos, purinas-, oxidantes indirectos -anilina, acetanilida, nitrobenzenos, nitrotoluenos, sulfonamidas-.

- *Ictericia familiar no hemolítica*, en ella, así como en los síndromes de Crigler-Najjar y Dubin-Jhonson, existe un déficit en la formación de glucuronatos.

IV.3.3. ANOMALIAS HEREDITARIAS ESPECIFICAS

La heterogeneidad de la especie humana, incluso para personas de características generales semejantes -raza, edad, sexo, etc.-, es grande. Es obvio, que la relación dosis/respuesta para un determinado fármaco puede variar entre los individuos de una población homogénea.

Cuando la respuesta a una dosis habitual de un fármaco difiere ostensiblemente cuantitativa o cualitativamente de la respuesta normal,

hablamos de "idiosincrasia", que podemos definirla como una reactividad anormal al fármaco de origen genético.

Vamos a describir algunos casos en los que existen anomalías hereditarias no ligadas a una enfermedad general ni a otras manifestaciones patológicas. Son alteraciones que no podemos considerarlas fisiológicas y pueden pasar inadvertidas en la vida de las personas que la padecen, pues apenas van ligadas con manifestación alguna verdaderamente patológica.

Los ejemplos más conocidos y estudiados son:

IV.3.3.1. *Metabolizadores rápidos y lentos de la isoniacida*

La isoniacida es un fármaco antituberculoso que se metaboliza en el hombre fundamentalmente por acetilación del grupo hidroxilo.

Existen dos grupos de personas: los metabolizadores rápidos, que acetilan rápidamente la isoniacida, y los que lo hacen lentamente.

La enzima responsable de esta inactivación es una acetiltransferasa dependiente del Co A. Esta reacción está ligada a un gen autosómico recesivo, y por lo tanto no existe relación con la edad y el sexo.

Estudios realizados en poblaciones diversas indican que la proporción de inactivadores rápidos y lentos de la isoniacida varía según los distintos grupos étnicos: las poblaciones que poseen una proporción mayor de metabolizadores rápidos son: los esquimales (91%), Escandinavía (82%), Israel (87%), Japón (84%), las razas americanas blancas y negras (alrededor de un 50%), siendo los pueblos mediterráneos los que poseen un mayor porcentaje de metabolizadores lentos.

La administración de isoniacida a metabolizadores lentos puede provocar acumulación de la misma, apareciendo concentraciones tóxicas y, consecuentemente, polineuritis.

Similares efectos tóxicos se han observado con la fenelzina e hidralazina.

No todos los fármacos que son acetilados en el organismo lo son por la misma acetiltransferasa, ya que junto a fármacos que sufren variaciones en su velocidad de metabolización semejante a la isoniacida, -como son la sulfametazina e hidralazina-, otros son metabolizados siempre de forma monomórfica e invariable -como el PAS y PABA-, no existiendo diferencias entre los individuos pertenecientes a uno u otro grupo.

IV.3.3.2. *Hidrólisis de la succinilcolina*

La succinilcolina es un bloqueante neuromuscular no despolarizante utilizado para obtener relajación muscular de efecto rápido y corta duración. Este fármaco es rápidamente hidrolizado por una colinesterasa plasmática, que es una glicoproteína, capaz de hidrolizar otras estructuras éster como procaína, benzoilcolina, butirilcolina. La colinesterasa es capaz de inactivar hasta 120 mg de succinilcolina por minuto, pero existe una pequeña proporción de individuos que poseen en lugar de colinesterasa normal una colinesterasa atípica o pseudocolinesterasa, que posee una afinidad mucho más pequeña por la succinilcolina.

Este gen portador de la pseudocolinesterasa se distribuye por toda la población humana de forma irregular, aunque siempre es baja.

La administración de succinilcolina a estos sujetos produce una parálisis muscular duradera que puede llevar a la muerte por apnea. La solución a esta

situación consiste en mantener la respiración hasta que el fármaco es eliminado como tal y en pequeña proporción metabolizado por una hidrólisis.

Utilizando un anestésico local, la dibucaína, que es estable en presencia de colinesterasa y que presenta una afinidad por ella 20 veces superior a la pseudocolinesterasa, se ha estudiado el plasma de individuos de poblaciones diversas en condiciones estandarizadas utilizando benzoilcolina como sustrato y dibucaína como inhibidor, y se ha observado que la velocidad de hidrólisis de la benzoilcolina se reduce en un 80% pero no se afecta la pseudocolinesterasa. El tanto por ciento de inhibición producido por la dibucaína se denomina *número de dibucaína*. Esto indica la existencia de tres tipos de personas:

- a) homocigóticos con un número de dibucaína de 70
- b) heterocigóticos con un número de dibucaína de 45-69
- c) homocigóticos atípicos con un número de dibucaína aproximadamente de 30.

Esto último encuentra aplicación clínica directa cuando se utiliza la succinilcolina como miorelajante en la medicación preanestésica.

CAPITULO 3.

FISIOPATOLOGIA HEPATICA.

I. INTRODUCCION [25]

El hígado es un órgano que posee una enorme y complicada capacidad funcional, como consecuencia, presenta un amplio espectro de disfunciones de las cuales es víctima. Ningún otro órgano está implicado en tantas interrelaciones complejas, ni ha sido estudiado tan frecuentemente como tejido experimental en ambos aspectos, normal y anormal. Por ello, la respuesta hepática a cualquier ataque ha sido tomada como modelo, frente a otros tejidos y órganos más específicos para una u otra enfermedad, pero menos accesibles para la experimentación.

La accesibilidad del hígado, así como su relativa homogeneidad y su disponibilidad, en diversos estados del desarrollo de un proceso patológico, hacen de este órgano el modelo biológico experimental por excelencia. De gran importancia a su vez, es la relación que mantiene el hígado con otros órganos; como ejemplos podemos citar: la encefalopatía hepática, que tiene su etiología en la disfuncionalidad del hígado; las alteraciones en la secreción o estructura de las lipoproteínas plasmáticas que pueden ser las responsables de otros modelos de enfermedad.

El notable incremento sufrido en los últimos años en la incidencia de hepatopatías causadas por determinados tóxicos o fármacos, como las bebidas alcohólicas, el uso indiscriminado de medicamentos, o bien productos del desarrollo industrial, ha desencadenado un gran interés, encaminado a investigar por un lado, los mecanismos de acción de los mencionados compuestos y, por otro, la manera de combatir los efectos tóxicos, bien disminuyendo los factores de riesgo o bien empleando fármacos de nuevo diseño.

Los factores más importantes que han intervenido de forma directa o indirecta en la escalada de mortalidad originada por enfermedades hepáticas se deben a:

- determinantes genéticos -enzimopatías, defensas inmunitarias, desajustes hormonales, etc...-
- influencias socio-culturales -alcohol, tabaco, drogas, dieta, etc...-
- status de salud -agentes polucionantes, infecciones virales y bacterianas, exposición a agentes químicos y medicamentos, etc...-

En este apartado nos ceñiremos a describir las distintas patologías relacionadas con la diversidad funcional del hígado, centrándonos especialmente en la Insuficiencia Hepática; haremos a su vez mención de las diferentes manifestaciones clínicas asociadas tanto a la insuficiencia hepática crónica como a la aguda.

II. INSUFICIENCIA HEPATICA [26]

El diagnóstico de insuficiencia hepática se había asignado durante muchos años a diversos procesos casi siempre poco definidos, de sintomatología imprecisa y de signos poco objetivos. Los clínicos franceses hablaban de grados de insuficiencia hepática que iban desde el coma hepático o gran insuficiencia hepática hasta la pequeña insuficiencia hepática que podía manifestarse de forma muy diversa. Los clínicos anglosajones y alemanes no admitían el término de insuficiencia hepática como un proceso individualizado o independiente.

El concepto tradicional está sometido en la actualidad a fuertes críticas, ya que se basaba en la falta de conocimiento preciso sobre la fisiología y fisiopatología del hígado y de la expresión clínica o bioquímica de sus alteraciones. Hoy se sabe que es necesario estudiar discriminadamente las funciones o grupos de funciones del hígado que puedan fracasar aislada o conjuntamente con intensidad distinta y que tiene su traducción en el laboratorio y en la clínica. Existen, por tanto, múltiples modalidades de insuficiencia hepática que pueden agruparse en varios síndromes, en ocasiones coincidentes y otras veces aislados, que pueden ser el acompañante de las más diversas hepatopatías tanto agudas como crónicas causadas por agentes etiológicos distintos.

Como se vio en el primer apartado de est trabajo, en el hígado existen tres estructuras fundamentales:

- Hepatocitos
- Trama conectiva reticulo-endotelial
- Estructura vascular

Las alteraciones que sufren los hepatocitos se traducen en una gran variedad de síntomas y signos clínicos y en un funcionalismo alterado que

puede detectarse mediante las pruebas adecuadas de laboratorio o por los modernos métodos de exploración funcional.

La respuesta de las estructuras que corresponden al sistema inmunitario y que están representadas en el hígado en su trama conectivo endotelial, producen situaciones y cambios bioquímicos en la sangre de gran importancia en el momento de juzgar la clínica de una hepatopatía especialmente de tipo crónico.

La alteración en los dispositivos vasculares intrahepáticos, van a conducir a una distorsión de la circulación sanguínea en el hígado dando lugar frecuentemente al síndrome de hipertensión portal con su cuadro propio, pero que con frecuencia se acompaña o provoca la aparición de auténtica *insuficiencia hepatocelular*.

En este trabajo, nos referiremos a los trastornos de la función de los hepatocitos, es decir, a la *insuficiencia hepatocelular* y puesto que la reserva funcional del hígado es muy grande cualquier manifestación de dicha insuficiencia hepatocelular -estructural o bioquímica- indica siempre importante afectación de la función hepática.

Aunque comunes muchas de las características, la diferente forma de presentación y evolución en el tiempo hacen necesario diferenciar la insuficiencia hepática aguda de la crónica. La insuficiencia hepática crónica es secundaria en la mayoría de los casos a una cirrosis o a una hepatitis crónica activa evolucionada. La causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda es la necrosis hepática masiva por hepatitis fulminante.

II.1. INSUFICIENCIA HEPATICA CRONICA [27-29]

TABLA VI. MANIFESTACIONES CLINICAS

ICTERICIA

Manifestaciones cutáneas:

- Arañas vasculares.
- Eritema palmar.
- Opacidad lecho ungueal.

Trastornos endocrinos:

- Hipogonadismo y ginecomastia en el varón.
- Alteraciones menstruales, disminución de la libido y fertilidad en el sexo femenino.

Metabolismo nitrogenado:

- Disminución de la urea plasmática.
- Hipoalbuminemia.

Trastornos de la coagulación:

- Disminución de síntesis de factores.

Alteraciones circulatorias y pulmonares:

- Circulación hipokinética.
- Aumento del gasto cardiaco.
- Hipoxia ocasional.

ENCEFALOPATIA HEPATICA.

ASCITIS.

II.1.1. ICTERICIA [30]

II.1.1.1. Concepto de Ictericia.

Se denomina *Ictericia* a la coloración amarilla de piel y mucosas provocada por hiperbilirrubinemia. Los niveles séricos normales de bilirrubina fluctúan entre 0,5 y 1mg/100ml. La ictericia se percibe clínicamente cuando la bilirrubina es superior a 2mg/100ml. La ictericia es siempre secundaria a una alteración en una o más fases del metabolismo de la bilirrubina.

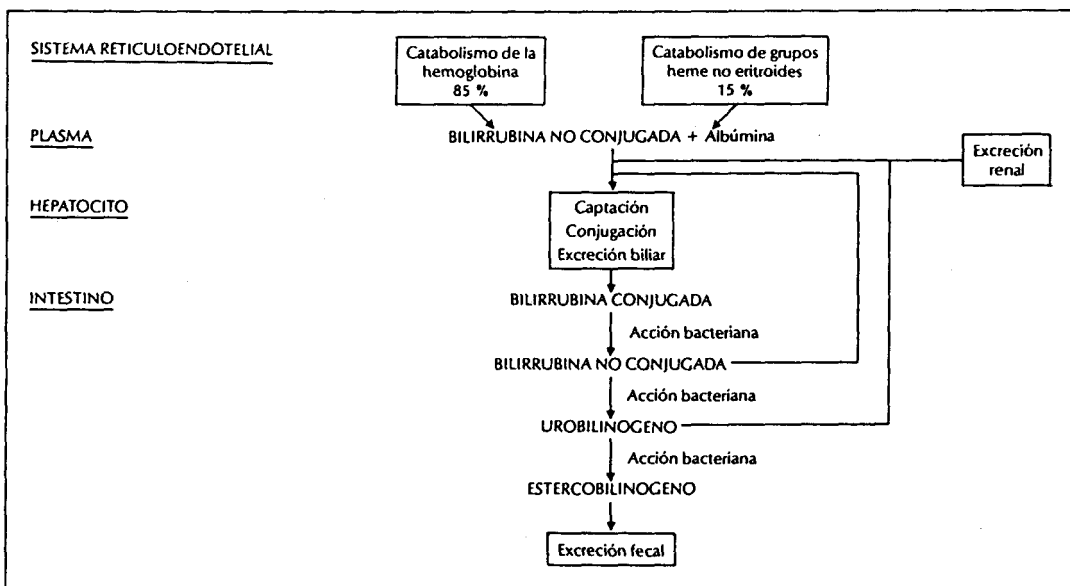


Fig.7. Metabolismo de la bilirrubina.

II.1.1.2. Fisiopatología de las ictericias.

TABLA VII. CLASIFICACION FISIOPATOLOGICA DE LAS ICTERICIAS

- A) HIPERBILIRRUBINEMIA PREDOMINANTE NO CONJUGADA:
Aumento de la producción de bilirrubina:
- Anemia hemolítica.
- Hiperbilirrubinemia por shunt.
Alteración en el transporte:
- Sulfamidas.
Alteración en la captación:
- Ayuno.
- Sepsis.
- Acido flavaspídico.
- Agentes colecistográficos.
Disminución de la conjugación:
- Síndrome de Gilbert.
- Enfermedad de Crigler-Najjar, tipo I y II.
- B) HIPERBILIRRUBINEMIA PREDOMINANTE CONJUGADA:
Alteración en la excrección:
- Colestasis extra e intrahepática.
- Ictericia hepatocelular (mecanismo complejo).
- Síndrome de Dubin-Johnson.
- Síndrome de Rotor.

Desde el punto de vista fisiopatológico las ictericias se pueden clasificar según el tipo de hiperbilirrubinemia y el nivel de la alteración en el metabolismo de la bilirrubina.

Cuando la hiperbilirrubinemia es principalmente a expensas de la bilirrubina no conjugada, la alteración metabólica puede ser por:

- a) Aumento de la producción de bilirrubina.
- b) Alteración en el transporte.
- c) Alteración en la captación hepática.
- d) Disminución de la conjugación de bilirrubina.

La causa más frecuente de hiperbilirrubinemia por aumento de la producción son los diversos tipos de anemia hemolítica. En estos cuadros, como consecuencia de la hemolisis, la producción de bilirrubina es superior a la capacidad hepática de captación y conjugación, lo que determina la aparición de hiperbilirrubinemia no conjugada. En la eritropoyesis ineficaz también existe aumento en la producción de bilirrubina por destrucción aumentada en la médula ósea de elementos precursores o de hematíes maduros que no alcanzan a pasar a la circulación general, provocando la llamada hiperbilirrubinemia por Shunt [31].

El uso de sulfamidas y diversas situaciones clínicas como el ayuno, sepsis o el uso de ácido flavaspídico y agentes colecistográficos, pueden provocar hiperbilirrubinemia no conjugada por alteración en el transporte o por alteración en la captación hepática, respectivamente.

Otro mecanismo importante de la hiperbilirrubinemia no conjugada es la disminución de la conjugación hepática. El síndrome de Gilbert y la enfermedad de Crigler-Najjar son dos cuadros familiares que provocan ictericia por este mecanismo.

- En el síndrome de Gilbert existe principalmente una disminución de la actividad de la glucuronil-transferasa y también una

alteración en la captación hepática de bilirrubina [32]. En la mitad de los pacientes se evidencia además cierto grado de hemólisis [33]. Es un cuadro frecuente y benigno. La bilirrubina total es inferior a 3mg/100ml. Los niveles de bilirrubina suelen aumentar con el ayuno, ejercicio físico e infecciones. Pueden descender con fenobarbital. No precisa tratamiento.

- La enfermedad de Crigler-Najjar es una entidad muy poco frecuente, en la que existe déficit total (Crigler-Najjar tipo I) o parcial (Crigler-Najjar tipo II) de la enzima glucuronil-transferasa. El cuadro tipo I aparece en el período neonatal y se caracteriza por hiperbilirrubinemia no conjugada muy elevada, de hasta 50mg/100ml. y *kernicterus*, causa de muerte de estos enfermos [35]. En el cuadro tipo II, la hiperbilirrubinemia no suele ser tan importante, al ser parcial el déficit enzimático [34].

El *kernicterus* es poco frecuente en esta forma clínica. En algunos de estos pacientes el fenobarbital permite disminuir los niveles de bilirrubinemia.

En la hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada, el trastorno fisiopatológico está situado a nivel de la excrección de bilirrubina por el hepatocito. En caso de existir un defecto de la excrección se produce un reflujo al plasma de la bilirrubina ya conjugada. Al ser esta bilirrubina filtrable en el glomérulo renal, aparece en estos pacientes bilirrubina (coluria).

Las dos causas más frecuentes de hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada son: la ictericia obstructiva o colestasis y la ictericia hepatocelular.

- La colestasis se debe a una obstrucción anatómica o funcional de los conductos biliares intra o extrahepáticos [36]. En la colestasis extrahepática la obstrucción es mecánica - coledocolitiasis, estenosis benigna, cáncer de páncreas, etc.-. En

la colestasis intrahepática la causa puede ser funcional - fármacos- o anatómica -cirrosis biliar primaria-. Fisiopatológicamente, la colestasis se caracteriza por una disminución del flujo biliar, esta se debe a una afectación de los tres mecanismos dependientes de energía que controlan la secreción de bilis. Puede afectarse tanto la secreción dependiente de sales biliares -relacionada con el poder osmótico de éstas- la secreción no dependiente de sales biliares -ligada al transporte de sodio-, como la secreción ductular de cloruro de sodio y bicarbonato de sodio, controlada por la secretina.

- La ictericia hepatocelular es secundaria a lesión aguda -hepatitis aguda- o crónica -hepatitis crónica, cirrosis-, del hepatocito, en la que están alteradas las diferentes fases del metabolismo de la bilirrubina; sin embargo, el ser la excreción el verdadero cuello de botella de todo el proceso, la hiperbilirrubinemia principalmente será a expensas de la bilirrubina conjugada.

Otras causas, mucho más raras, de hiperbilirrubinemia conjugada son: el síndrome de Dubbin-Johnson y el síndrome de Rotor, cuadros hereditarios con alteración en la excreción celular de bilirrubina.

- El síndrome de Dubbin-Johnson es un cuadro hereditario poco frecuente, se transmite de modo autosómico recesivo, puede afectar a ambos sexos y no posee ningún predominio racial o geográfico [37]. La bilirrubina total suele ser inferior a 7 mg/100 ml. y la bilirrubina conjugada, superior al 60 por 100. En la exploración física puede encontrarse discreta hepatomegalia. El hígado tiene macroscópicamente un color negro pizarra, debido al depósito de un pigmento parduzco, semejante a la melanina, en el citoplasma de los hepatocitos centrolobulillares [38]. A

diferencia de los cuadros de colestasis, en el síndrome de Dubbin-Johnson los valores de la fosfatasa alcalina plasmática son normales. En el test de bromosulfaleína (BSP) se observa una alteración característica. A los noventa o ciento veinte minutos de la inyección del colorante se produce una elevación paradójica de éste en el plasma, por reflujo de la BSP conjugada. La colecistografía oral suele demostrar exclusión vesicular por trastorno en la excrección del contraste.

- La alteración metabólica del síndrome de Rotor es semejante a la del Dubbin-Johnson. Sin embargo, no existe el característico pigmento y los valores de BSP a los 45 minutos son altos, indicando que la capacidad de almacenamiento (S) está reducida, así como el transporte máximo (Tm) [39]. En la colecistografía oral se obtiene un contraste adecuado de la vesícula biliar.

Por último destacar que la ictericia del paciente con insuficiencia hepática puede deberse a necrosis hepática, hemólisis o a insuficiencia hepatocelular; siendo frecuente la asociación de estos tres mecanismos. En el paciente cirrótico sin necrosis hepática actual y sin hemólisis demostrable, la presencia de ictericia persistente indica mal pronóstico al ser una consecuencia de grave insuficiencia hepatocelular.

II.1.2. Manifestaciones cutáneas.

Las llamadas arañas vasculares son una frecuente manifestación cutánea de insuficiencia hepática. Son lesiones de 1 a 5 mm. de diámetro que están formadas por una arteriola central, de la cual radian varios pequeños vasos, con un aspecto que recuerda a una araña, de ahí el nombre de araña

vascular. Estas lesiones, por razones desconocidas, están situadas preferentemente en el territorio de la vena cava superior. En sujetos completamente normales pueden observarse alguna de estas lesiones, sin embargo cuando existen varias de ellas es prácticamente constante la existencia de insuficiencia hepática. Otra lesión cutánea característica, es el eritema palmar. Las palmas de las manos y los pulpejos de los dedos adquieren un aspecto eritematoso, que cede a la presión. El eritema palmar es menos frecuente que las arañas vasculares. Ambos fenómenos parecen tener una causa endocrina, posiblemente están relacionados a un exceso de estrógenos.

En la insuficiencia hepática puede observarse asimismo una opacificación del lecho ungueal, con desaparición de la lúnula, adquiriendo las uñas un color blanquecino. Las causas de este fenómeno son desconocidas.

II.1.3. *Trastornos endocrinos.*

En el paciente cirrótico son frecuentes los trastornos endocrinos como consecuencia de insuficiencia hepatocelular. Aunque presentes en ambos sexos, suelen ser más notorios en pacientes varones. En el sexo femenino pueden observarse alteraciones menstruales y la líbido y la fertilidad están disminuidas. En el varón las manifestaciones de hipogonadismo son frecuentes e importantes. Es común la disminución de la líbido y de la potencia sexual. El vello axilar y pubiano está disminuido y los testículos suelen mostrar mayor o menor grado de atrofia. En el varón cirrótico, especialmente el alcohólico, se observa ocasionalmente ginecomastia con manifestación de feminización.

El estudio de los niveles hormonales de estos pacientes muestra disminución de los niveles plasmáticos de testosterona, por disminución de la producción testicular de esta hormona. Por otra parte, la fracción activa - no

ligada a proteína- de la testosterona está disminuida. En la cirrosis la conversión periférica de andrógenos en estrógenos parece estar aumentada, lo que justificaría la feminización de estos pacientes.

Pese a la atrofia testicular, en el cirrótico los niveles de gonadotrofinas plasmáticas suelen ser normales, lo que indicaría un fallo del eje hipotálamo-hipofisario. Los pocos casos en los cuales las gonadotrofinas están elevadas apuntaría a la posibilidad de un fallo testicular primario.

II.1.4. *Metabolismo nitrogenado.*

El hígado juega un importante papel en el metabolismo del amonio y la urea, aminoácidos y proteínas. En caso de insuficiencia hepatocelular severa se puede observar disminución de la urea plasmática -hecho frecuente sólo en la hepatitis fulminante-. La disminución de la urea es secundaria a una menor metabolización hepática del amonio. La hipoalbuminemia es otra alteración frecuente, especialmente si consideramos que el hígado es el único órgano en el que se sintetiza albúmina. Sin embargo, los niveles de albúmina plasmática dependen también de otros factores tales como la ingesta calórica y protéica y el volumen plasmático. La proporción de los diferentes aminoácidos plasmáticos en estos pacientes está alterada. Existe un aumento de los aminoácidos aromáticos y un descenso de los ramificados.

Son frecuentes los trastornos de la coagulación, principalmente por descenso de la síntesis hepática de la protrombina y otros factores de la coagulación

II.1.5. Alteraciones circulatorias y pulmonares.

Estos pacientes presentan circulación hiperquinética, con aumento del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo perimétrico, especialmente el cutáneo. La tensión arterial suele estar descendida en las fases más avanzadas. En esta circunstancia la situación del enfermo se deteriora aún más por disminución del flujo hepático, renal y cerebral. Se desconocen los mecanismos que llevan al desarrollo de circulación hiperquinética en la insuficiencia hepática. Es posible que por acción de alguna sustancia vasodilatadora se abran anastomosis arteriovenosas que existirán en estos pacientes y que habitualmente estarían cerradas.

En la cirrosis evolucionada puede observarse en cierto número de casos hipoxia, eventualmente cianosis, refractaria a la oxigenoterapia y que empeora con el ejercicio. Se debe a *shunts* intrapulmonares.

II.1.6. Encefalopatía hepática y ascitis.

Ambas relacionadas con la insuficiencia hepática de forma importante, aunque también dependen de otros factores.

Vamos a describir cada una de ellas en este apartado, por tratarse de relevantes fisiopatologías del hígado.

II.1.6.1. ENCEFALOPATIA HEPATICA [40]

La encefalopatía hepática (EH) o coma hepático es un síndrome neuropsiquiátrico complejo, secundario a enfermedad hepática grave, aguda o crónica. Las manifestaciones clínicas son variadas y dependen básicamente

de un trastorno funcional del sistema nervioso central, desencadenado por diversas causas en pacientes con insuficiencia hepatocelular severa [41].

La EH es un transtorno principalmente metabólico y funcional[42]. Los mecanismos implicados en su patogenia son complejos y aún no están perfectamente definidos. Sin embargo existen cuatro hechos básicos de importancia demostrada, presentes en todos los casos, aunque en grado e importancia relativa diferente.

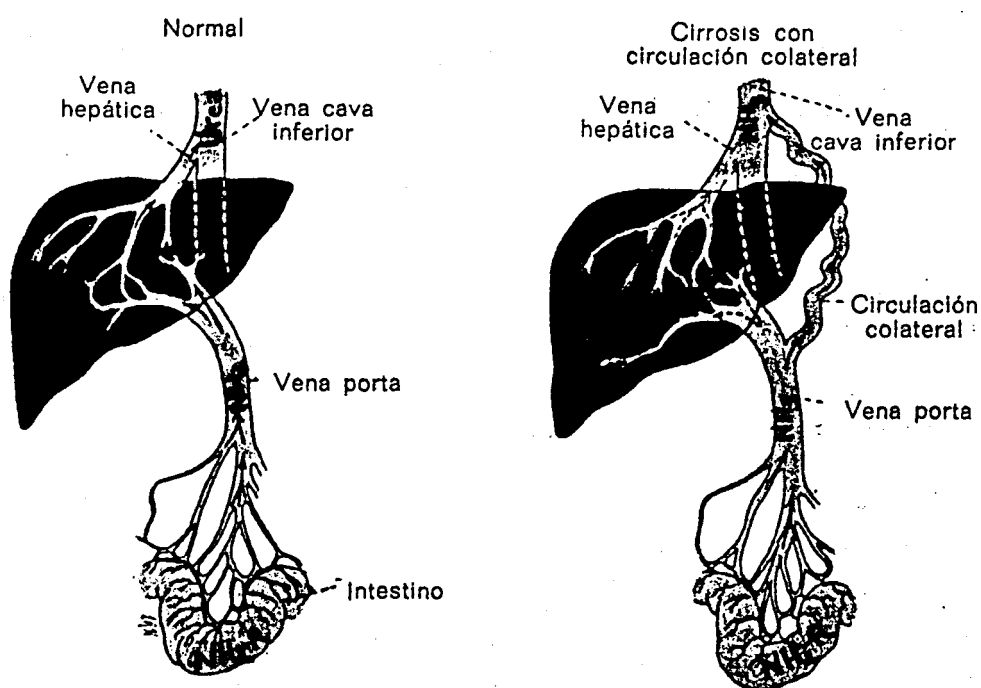


Fig.8. Dibujo de la formación intestinal de amoníaco en los individuos normales y en los cirróticos y del papel del hígado normal en la eliminación del amoníaco aportado por la sangre portal. La figura muestra también la producción de niveles elevados de amoníaco en el plasma por "derivación" de la sangre a través de la circulación colateral o por alteración de la función del parénquima hepático.

- **Insuficiencia hepatocelular:** Es prácticamente constante la presencia de insuficiencia hepatocelular grave, aguda -hepatitis fulminante- o crónica -

cirrosis-. En estos casos la insuficiencia de la función hepática impide la metabolización de sustancias tóxicas para el cerebro, o, eventualmente, la síntesis de sustancias necesarias para el metabolismo del sistema nervioso central.

- **Derivaciones portosistémicas:** En la cirrosis hepática la situación de hipertensión portal provoca el desarrollo de circulación colateral intra y extrahepática, que permite la conexión directa del sistema porta con la circulación sistémica. De este modo, sustancias tóxicas para el cerebro dejan de ser depuradas por el hígado, desencadenándose el cuadro de la EH. De hecho, los pacientes cirróticos sometidos a una derivación porto-sistémica como tratamiento de una hemorragia digestiva provocada por rotura de varices esofágicas, presentan una alta incidencia de EH con posterioridad a la intervención. Si se realiza una derivación espleno-renal -operación de Warren- la incidencia de EH es menor, ya que en esta técnica el flujo portal hepático no se modifica sensiblemente.

- **Tóxicos cerebrales:** Existiendo los factores predisponentes anteriormente mencionados, las alteraciones propias de la EH son inducidas por sustancias tóxicas nitrogenadas de origen intestinal, que actúan sobre el sistema nervioso central. En los pacientes cirróticos existe una sensibilidad cerebral aumentada a la acción de determinados fármacos, fundamentalmente sedantes, que pueden fácilmente desencadenar un episodio de EH.

- **Amonio:** En la EH es frecuente la elevación de los niveles plasmáticos de amonio. En pacientes acirróticos se ha conseguido asimismo inducir el cuadro clínico administrando sales de amonio por vía oral o intravenosa. El amonio plasmático deriva de la acción bacteriana sobre las proteínas del contenido intestinal, de la síntesis renal y del amonio producido por acción de ureasas gástricas. Es metabolizado por el hígado a urea, por lo que es comprensible que en caso de insuficiencia hepatocelular puedan elevarse los

niveles plasmáticos de esta sustancia de demostrada toxicidad para el cerebro [43]. Sin embargo, existe evidencia que impide considerar al amonio como único metabolito tóxico para el cerebro en la EH [44]. De hecho, no se observa una correlación entre la severidad del cuadro clínico y la concentración plasmática de amonio; incluso, en un 10 por ciento de los casos ésta es normal. En segundo lugar, tal como se ha señalado anteriormente, existen fármacos capaces de inducir EH sin que se afecte la amoniemia. Finalmente, en el animal de experimentación es necesario alcanzar concentraciones plasmáticas de amonio mucho más elevadas que las habituales de la EH para que se produzcan los trastornos característicos de este cuadro.

- **Falsos neurotransmisores:** En la EH se encuentran niveles elevados de octopamina en plasma y orina; esta sustancia desplazaría en las terminaciones nerviosas a los neurotransmisores fisiológicos -noradrenalina y dopamina-, afectando la función del SNC [45]. Por otra parte, el tratamiento con bromocriptina, sustancia dopaminérgica, puede mejorar el cuadro clínico de la EH. Sin embargo, en el animal de experimentación la infusión intraventricular de grandes cantidades de octopamina no ha conseguido inducir coma, pese a que se encontró disminución de los niveles cerebrales de los neurotransmisores fisiológicos.

- **Aminoácidos:** Se ha observado un cambio en la distribución de los aminoácidos libres en el plasma. Los aminoácidos neutros aromáticos -tirosina, fenil-alanina y triptófano- son catabolizados normalmente por el hígado, por lo que cuando éste es insuficiente sus niveles en el plasma aumentan. Por el contrario, los aminoácidos de cadena ramificada -valina, leucina e isoleucina- son catabolizados normalmente por el músculo esquelético, por lo que sus niveles en la sangre, aun cuando exista insuficiencia hepática, son normales o bajos. Los aminoácidos neutros

compiten con los de cadenas ramificadas para atravesar la barrera hematoencefálica y penetrar en el cerebro. Cuando disminuyen los aminoácidos ramificados, aumenta la absorción cerebral del triptófano, el cual, cuando está en exceso, se convierte en serotonina, lo que favorece la producción de sueño. Otros factores contribuyen también a estos mismos resultados; así, por ejemplo, los niveles de insulina en sangre están incrementados en los enfermos con hepatopatía crónica debido no solamente a la disminución del metabolismo de la insulina por el hepatocito insuficiente, sino también al cortocircuito portosistémico. El aumento de insulina da lugar a un incremento del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada en el músculo esquelético, con lo que se reducen más sus niveles sanguíneos y, por tanto, su incorporación al cerebro. Los niveles de glucagón en el plasma se encuentran también aumentados en los enfermos con cirrosis, lo que se pone en relación no solamente con la existencia de cortocircuitos portocava, sino también con el incremento de los aminoácidos aromáticos, lo que produce un estímulo para la liberación del glucagón. Estas observaciones han llevado a la introducción de un tratamiento de la encefalopatía hepática mediante la infusión de aminoácidos de cadena ramificada, que al aumentar en el plasma, harían regresar las alteraciones. La acumulación de aminoácidos aromáticos intracerebrales conduciría finalmente a la síntesis de octopamina que, como hemos señalado, actuaría como falso neurotransmisor de la EH; puede observarse también en la insuficiencia respiratoria y renal.

Los métodos complementarios más útiles para valorar al paciente con EH son los test psicométricos, el electroencefalograma y la determinación de la amoniemia.

TABLA VIII. CAUSAS DESENCADENANTES DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA

- Hemorragia digestiva.
 - Insuficiencia renal.
 - Uso de diuréticos.
 - Infecciones.
 - Sedantes y otros medicamentos.
 - Derivación portocava.
 - Aumento de la ingesta de proteínas.
 - Estreñimiento.
 - Espontánea (insuficiencia hepatocelular progresiva).
-

Como se ha visto son muchos los factores posibles incriminados en la aparición del coma hepático, pero todos ellos cuentan con la existencia de circunstancias que favorecen el paso a la circulación general de sustancias tóxicas originadas en el intestino por el ataque bacteriano de las proteínas, favorecido por la existencia de cortocircuitos en las hepatopatías crónicas y por la insuficiencia hepatocelular grave en las hepatopatías agudas fulminantes, o en la agudización de un proceso crónico. Además de estos productos tóxicos, existe un trastorno en la distribución de ciertas sustancias que normalmente alcanzan el cerebro, pero que cuando el coma hepático ya está establecido, lo hacen de forma desequilibrada, como son distintos aminoácidos y los llamados falsos neurotransmisores simpáticos. Es evidente que, además, existe una sensibilidad especial del cerebro a la acción de estas sustancias mayor que en circunstancias normales.

II.1.6.2. ASCITIS [46]

Ascitis es la acumulación anormal de líquido en la cavidad peritoneal. En situación normal existe una pequeña cantidad de líquido, menos de 200 ml., en el peritoneo. La ascitis se detecta clínicamente cuando se acumulan más de 1.500 - 2.000 ml. Es una manifestación clínica frecuente y su presencia siempre indica una enfermedad subyacente de importancia. Aunque sus causas son múltiples, se asocia principalmente a cirrosis hepática y a carcinomatosis peritoneal [47].

TABLA IX. PRINCIPALES CAUSAS DE ASCITIS

- I. Hipertensión portal:
 - Cirrosis hepática.
 - Congestión hepática.
 - Insuficiencia cardiaca derecha.
 - Pericarditis constrictiva.
 - Síndrome de Budd-Chiari.
 - Trombosis portal.
 - II. Hipoalbuminemia:
 - Síndrome nefrótico.
 - Desnutrición.
 - Enteropatía pierde proteínas.
 - III. Enfermedad peritoneal:
 - Tuberculosis.
 - Carcinomatosis.
 - Mesotelioma.
 - Vasculitis.
 - IV. Miscelánea:
 - Síndrome de Meigs.
 - Mexidema.
 - Ascitis pancreática.
 - Ascitis biliar.
 - Ascitis urinosa.
 - Asociada a diálisis.
-

II.1.6.3. HIPERTENSION PORTAL [48]

Se denomina hipertensión portal al aumento de presión en el sistema porta. Aunque sus causas son múltiples, en la mayoría de las ocasiones este trastorno fisiopatológico es secundario a una enfermedad hepática, casi siempre una cirrosis. A su vez, la hipertensión portal juega un papel importante en la patogenia de diversas complicaciones. Concretamente, la hemorragia digestiva alta secundaria a rotura de varices esofágicas es una complicación propia de la hipertensión portal. Como se ha visto, la hipertensión portal participa también en la patogenia de la ascitis y de la encefalopatía hepática.

La presión portal es de 7 a 10 mm. de Hg. Se habla de hipertensión portal cuando la presión del sistema es superior al doble de esta cifra [49].

La hipertensión portal puede deberse tanto a un aumento de las resistencias como a un aumento del flujo venoso en el sistema. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, la hipertensión portal es secundaria a un aumento de las resistencias por una obstrucción al flujo, situada a nivel intra o extrahepático. De hecho, en la clínica es infrecuente la hipertensión portal causada por aumento del flujo [50].

La hipertensión portal y el correspondiente gradiente de presiones portocava favorece el desarrollo de circulación colateral que comunique dichos sistemas, de modo que la sangre portal evita el paso a través del sistema cava, a través de diferentes anastomosis portocava.

Aunque desde el punto de vista teleológico estas anastomosis serían beneficiosas, ya que tenderían a controlar la presión portal, en la práctica la mayoría de las complicaciones clínicas de la hipertensión portal son

secundarias al desarrollo de esta circulación colateral y a la consiguiente disminución del flujo portal hepático. Este hecho tiene gran importancia, ya que el 70 por 100 de las necesidades hepáticas de oxígeno es suministrado por el flujo portal. Existe además evidencia de que a través del sistema porta el hígado recibe ciertos factores hepatotróficos.

Las anastomosis porto-cava juegan un papel fundamental en la patogenia de la encefalopatía hepática, el permitir que tóxicos cerebrales de origen intestinal pasen directamente a la circulación sistémica, sin ser metabolizados por el hígado [51].

En la hipertensión portal la circulación colateral se establece fundamentalmente a cinco niveles:

- a) Submucosa de esófago y fundus gástrico.
- b) Submucosa rectal.
- c) Ligamento redondo.
- d) Vísceras abdominales.
- e) Esplenorrenal.

Otra consecuencia fisiopatológica importante de la hipertensión portal es el aumento de la producción hepática de linfa por aumento de la presión sinusoidal, la cual provoca exudación de proteínas y líquido al espacio de Disse [52]. El aumento de la producción hepática de linfa trae consigo un aumento de flujo y una dilatación del conducto torácico. Cuando la capacidad de drenaje linfático del hígado es excedida por la producción, la linfa exuda a nivel de la superficie hepática y puede contribuir a la formación de ascitis.

Finalmente, la hipertensión portal provoca el desarrollo de esplenomegalia por congestión y consiguiente fibrosis del bazo - esplenomegalia fibrocongestiva-.

La medición de presiones del eje esplenoportal permite la clasificación de la hipertensión portal según el nivel de la obstrucción al flujo. Se establecen de este modo dos grandes grupos de hipertensión portal:

- a) **Hipertensión portal presinusoidal:** Caracterizado por aumento de la presión intraesplénica y por presión sinusoidal normal.
- b) **Hipertensión portal intrahepática:** En este grupo tanto la presión intraesplénica como la presión sinusoidal están elevadas.

II.2. INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA [26]

TABLA X. MANIFESTACIONES CLINICAS

-
- Encefalopatía hepática.
 - Trastornos de la coagulación.
 - Hipoglucemia.
 - Insuficiencia renal.
 - Trastornos respiratorios.
-

Es un síndrome de extrema gravedad que surge en el curso clínico de una hepatitis aguda de curso fulminante. La etiología suele ser vírica o tóxica. Los virus responsables pueden ser el virus A, B o el no A no B. Las hidracidas, paracetamol, halotano y la iproniacida son los fármacos que provocan con mayor frecuencia hepatitis. El abuso alcohol de y la intoxicación por *Amanita falloides* son causa ocasional de este cuadro clínico. El sustrato morfológico de la mayoría de los casos de insuficiencia hepática aguda suele corresponder a una necrosis hepática masiva.

El síndrome clínico de la insuficiencia hepática aguda está caracterizado fundamentalmente por la presencia de encefalopatía hepática y graves

trastornos de la coagulación. La encefalopatía suele instaurarse de forma relativamente aguda y progresa frecuentemente al coma profundo. El edema cerebral y el aumento de la presión intracraneana son un factor importante en la patogenia del trastorno de consciencia de estos enfermos.

El trastorno de coagulación se debe a la grave disminución de la síntesis hepática de los factores de coagulación. Otros mecanismos son la aparición de trombopenia severa o eventualmente el desarrollo de una coagulación intravascular diseminada. De hecho, la hemorragia, habitualmente originada en tubo digestivo, es una frecuente causa de muerte de estos enfermos.

La hipoglucemia es otra manifestación metabólica de insuficiencia hepática aguda. Se acompaña de niveles elevados de insulina en plasma.

Los trastornos respiratorios son causa de muerte en un cierto número de pacientes. Inicialmente se observa taquipnea y alcalosis respiratoria. Posteriormente puede aparecer depresión respiratoria, hipoxia y finalmente paro respiratorio.

La insuficiencia renal acompaña frecuentemente a la insuficiencia hepática aguda. Su mecanismo de producción puede ser funcional -síndrome hepatorenal-, prerrenal o puede ser secundaria a una necrosis tubular [53].

El pronóstico del paciente con insuficiencia hepática aguda depende fundamentalmente de la edad -mejor pronóstico en niños y adultos jóvenes- profundidad del coma y grado de afectación de las pruebas de coagulación.

III. MANIFESTACIONES INMUNOLOGICAS EN LAS ENFERMEDADES HEPATICAS [54]

El hígado es un órgano que, como se ha visto, contiene distintos tipos de células, entre los que una importante proporción está constituido por

macrófagos pertenecientes al sistema reticuloendotelial. Estas células, llamadas células de Kupffer y localizadas en los sinusoides hepáticos, tienen como función primordial fagocitar virus, bacterias, macromoléculas y diversos antígenos procedentes del sistema venoso portal. Por tanto, cualquier enfermedad hepática que altere la función de las células de Kupffer, o que evite el paso de sangre por los sinusoides hepáticos, supondrá un estímulo antigénico no anulado con repercusión sobre la producción de gammaglobulinas.

El hígado es también un órgano que potencialmente puede ser lesionado por diversos procesos de distinta naturaleza -virus, toxinas, enfermedades autoinmunes, etc.- y secundariamente producirse múltiples manifestaciones inmunológicas humorales y celulares.

Por último, existe evidencia del protagonismo que los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad pueden jugar tanto en la predisposición como en el desarrollo de diversas enfermedades hepáticas.

Comentaremos brevemente las distintas manifestaciones inmunológicas que acompañan a ciertas enfermedades hepáticas.

III. 1. GAMMAGLOBULINAS

La fracción gamma de las globulinas del suero, constituida por inmunoglobulinas formadas por las células plasmáticas en respuesta a estímulos antigénicos, suele estar aumentada en las hepatopatías crónicas, siendo este aumento generalmente de carácter policlonal. El aumento de gammaglobulinas está relacionado fundamentalmente con el paso de antígenos procedentes del tracto gastrointestinal a través de los cortocircuitos portosistémicos intra y extrahepáticos, propios de ciertas hepatopatías

crónicas, y por tanto con la falta de depuración de los mismos por parte de las células de Kupffer.

La determinación de inmunoglobulinas puede proporcionar cierta información sobre la etiología de la enfermedad hepática, aunque de forma orientativa. Así, el aumento de IgM suele ser propio de la cirrosis biliar primaria, el de IgA de la cirrosis alcohólica y el de IgG de la hepatitis crónica activa.

III. 2. INMUNOCOMPLEJOS

La presencia de complejos inmunes antígeno-anticuerpo en suero es un rasgo que caracteriza a ciertas enfermedades hepáticas, tanto agudas como crónicas. La hepatitis por virus B puede asociarse a la presencia de inmunocomplejos circulantes, los cuales están implicados en la aparición de ciertas manifestaciones extrahepáticas como la glomerulonefritis membranosa.

Otras enfermedades hepáticas en las que también podemos encontrar inmunocomplejos circulantes son, entre otras, la cirrosis biliar primaria, la cirrosis alcohólica y las hepatitis crónicas activas.

III.3. COMPLEMENTO

El hígado juega un papel fundamental en la síntesis de factores del complemento, y hoy se sabe que la mayor parte de estos factores se sintetizan en el mismo. En general, se ha encontrado que en las hepatopatías crónicas existe una tendencia al descenso de determinadas fracciones del complemento.

III.4. ANTIGENOS VIRALES Y ANTICUERPOS [55]

Los antígenos virales y los anticuerpos se emplean en la detección de la hepatitis vírica, sobre todo la producida por los virus A, B, no A no B, y delta.

- Los anticuerpos anti-VHA que aparecen durante la fase inicial de la enfermedad son del tipo IgM anti VHA, persistiendo durante seis-doce meses después de la hepatitis. Posteriormente se incrementa la aparición de IgG e IgA, anti-VHA en la convalecencia, por lo que la determinación de IgG, principalmente, indica inmunidad permanente.

- Cada uno de los antígenos del VHB evoca la aparición de su correspondiente anticuerpo anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe. Por todo esto, en un paciente con hepatitis por VHB podrán determinarse en suero, según el momento evolutivo de la enfermedad, varios tipos de marcadores:

- Antígenos: HBsAG, HBcAG, HBeAG, DNA-VHB, DNA-p, RAHP.

- Anticuerpos: Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HBe.

- El agente delta puede presentarse en dos formas distintas. La primera de ellas consiste en la infección simultánea con el VHB, dando lugar a hepatitis aguda, en estas circunstancias se detectan a la vez marcadores de ambos agentes, el hallazgo de IgM antidelta asegura el diagnóstico de infección aguda, así como por la existencia de antígeno delta intrahepatocitario. La segunda forma de presentación es la observada en portadores crónicos de HBsAg con o sin hepatopatía crónica, en ambos casos, la infección delta determina la persistencia crónica del agente delta en el hígado, con detección de anticuerpos antidelta indefinidamente.

- En la actualidad no se han identificado los agentes productores de la hepatitis no A no B, por lo que no existen pruebas específicas que nos permitan su diagnóstico, siendo éste por exclusión. Sin embargo,

recientemente se ha detectado un antígeno y un anticuerpo en el suero de los pacientes con hepatitis postransfusionales NANB que se ha denominado antígeno C y anticuerpo al virus C.

III.5. ANTICUERPOS NO ORGANOESPECIFICOS

Los procesos inmunopatológicos de ciertas hepatopatías crónicas se caracterizan por la producción incontrolada de diversos anticuerpos no organoespecíficos. Existen tres de ellos con mayor valor orientativo:

- Anticuerpos antimitocondriales (AMA), deben hacernos pensar en una cirrosis biliar primaria, ya que en esta enfermedad se encuentran en un 85-100 por cien de los casos.
- Anticuerpos antimúsculo liso y antinucleares, suelen ser positivos con mayor frecuencia en la hepatitis crónica activa autoinmune.
- Anticoagulante lúpico y anticuerpos responsables del fenómeno LE, encontrados en algunas hepatopatías crónicas y especialmente en la hepatitis crónica activa autoinmune.

III.6. ANTICUERPOS ORGANOESPECIFICOS

En ciertas enfermedades hepáticas como la hepatitis crónica activa autoinmune y la cirrosis biliar primaria, se piensa que el mecanismo patogénico por el que se producirían sería una reacción inmune contra algún constituyente antigénico de la membrana del hepatocito en el caso de la hepatitis crónica, y contra el canalículo biliar en la cirrosis biliar primaria. Un

ejemplo de anticuerpo organoespecífico sería el formado en la hepatitis crónica de tipo autoinmune, contra un preparado antigénico extraído de la homogeneización de hígado humano, llamado anti LSP (lipoproteína específica del hígado).

III.7. SISTEMA DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Los antígenos de histocompatibilidad llamados HLA, sirven como señales de identificación entre las células del sistema inmunitario, favoreciendo la respuesta inmune, ya sea humoral o celular. Existen una serie de enfermedades hepáticas en las que se ha apreciado un mayor predominio de un determinado tipo de HLA, pensándose que estos antígenos pueden jugar un papel en la patogenia de las mismas.

III.8. SISTEMA LINFOCITARIO

La presencia de anomalías del sistema inmunorregulador en varias enfermedades hepáticas, ha centrado el interés en el estudio del número de linfocitos en sangre periférica y de la función T-supresora. Así, se ha comprobado que, en los pacientes con hepatitis crónica activa autoinmune, el cociente T_4/T_8 (linfocitos T cooperadores/linfocitos T supresores) está aumentado y la función T-supresora es defectuosa, mientras que en las hepatitis crónicas activas por virus B la función citotóxica está aumentada.

Como conclusión diremos que existe un amplio espectro de manifestaciones inmunológicas en algunas enfermedades hepáticas. Dichos

fenómenos inmunes son inespecíficos en la mayoría de los casos, quedando por fijar el papel que juegan en la patogenia de la enfermedad hepática, ya que el futuro de la investigación en hepatología parece centrarse en este sentido.

CAPITULO IV.

VALORACION DE LA FUNCION HEPATICA.

I. INTRODUCCION.

Uno de los factores que limita el desarrollo de la hepatología es la dificultad de obtener información cuantitativa de la naturaleza y extensión de la patología hepática, ya que las pruebas convencionales raramente proporcionan información sobre el estado de la función hepática sino que más bien detectan la presencia o ausencia de enfermedad en el hígado [56]. Por otra parte, cada parámetro suele tener problemas específicos de interpretación ya que puede estar influenciado por distintas variables que no están relacionadas con la función hepática [57]. Por ello, desde hace varios años, los hepatólogos están utilizando pruebas en las que se cuantifica el metabolismo de un fármaco que se administra exógenamente como un método más específico para determinar el grado de función hepática [58].

La finalidad es doble: por una parte se intenta cuantificar la existencia de cambios en el flujo sanguíneo esplácnico y por otro, determinar la extensión de los cambios metabólicos que las distintas enfermedades hepáticas pueden inducir sobre el hepatocito.

El compuesto exógeno a administrar debe reunir una serie de características [57]:

- a) No debe ser tóxico tanto en sujetos normales como en pacientes con enfermedad hepática.
- b) Debe ser eliminado predominantemente o exclusivamente por el hígado.
- c) Su eliminación ha de ser influenciada por la enfermedad hepática.
- d) Debe ser factible administrarlo vía i.v. ó p.o., debiendo ser la absorción en este caso rápida y completa.
- e) Debe ser posible su cuantificación o la de sus metabolitos en plasma, saliva, orina o aire espirado.

Nos vamos a centrar en este trabajo en dos fármacos encuadrados dentro del grupo de indicadores de la función hepática, la antipirina y la bromosulfotaleina, estos test sin embargo no están exentos de problemas pues pueden estar asociados con reacciones de hipersensibilidad, son complicados de llevar a cabo, tienen alto costo y son más o menos incómodos para los pacientes. Por ello, en los últimos años se están realizando estudios con otros fármacos tales como la cafeína y el de más reciente aparición, la lidocaína, que evitan en gran parte los inconvenientes que presentan los test anteriores y que también van a ser descritos en este capítulo.

A continuación exponemos un cuadro con los métodos empleados en la valoración de la función hepática.

**METODOS COMUNMENTE EMPLEADOS EN LA VALORACION DE LA
FUNCION HEPATICA: [59]**

**I. Tests basados en sustancias producidas o metabolizadas por el
hígado**

A. Sustancias sintetizadas por el hígado

1. *albúmina*
2. *factores de coagulación*
3. *urea*

B. Sustancias metabolizadas por el hígado

1. *fármacos lidocaína*
2. *xenobióticos cafeína*
3. *bilirrubina*
4. *ácidos biliares*
5. *lípidos y lipoproteínas*

II. Tests basados en sustancias liberadas de tejidos dañados

**A. Compuestos endógenos (p. ej. enzimas) liberados por
hepatocito dañado**

1. *aspartato-aminotransferasa (AST) (SGOT)*
2. *alanina-aminotransferasa (ALT) (SGPT)*

**B. Compuestos endógenos sintetizados a una velocidad
incrementada y/o liberados a través de la membrana
canalicular y el epitelio del ducto biliar**

1. *fosfatasa alcalina*
2. *gamma-glutamyltransferasa*
3. *5'-nucleotidasa*
4. *inmunoglobulina*

III. Tests basados en sustancias eliminadas por el hígado

A. Metabolitos endógenos

1. *ácidos biliares*
2. *bilirrubina*
3. *amonio*

B. Compuestos exógenos

1. *verde de indocianina*
2. ***bromosulfotaleina***
3. *aminopirina*
4. ***antipirina***
3. *galactosa*

Por último comentar que en los estadios finales de enfermedades hepáticas el trasplante hepático se vislumbra como una terapia médica viable, lo que ha generado la necesidad de tests que puedan determinar con rapidez y exactitud el estado del donante y del receptor hepático, además de valorar con precisión la viabilidad hepática en donantes potenciales de hígado y predecir la funcionalidad post-trasplante. Las características para el desarrollo de esta prueba deben ser las siguientes:

- 1) Debe estar disponible en cualquier hospital con donantes potenciales.
- 2) Debe ser rápido (resultados disponibles en una hora).
- 3) Debe ser una medida sensible y específica de la funcionalidad hepática.
- 4) Debe reflejar la funcionalidad actual del hígado.

Una segunda necesidad es desarrollar pruebas de funcionalidad hepática que se correlacionen con la severidad de la hepatopatía crónica, y determinar y priorizar el momento adecuado para el trasplante.

Finalmente, y una vez realizado el trasplante, existe la necesidad de monitorizar el receptor con una prueba específica y sensible para valorar con exactitud la recuperación hepática y su progresiva funcionalidad.

De todos los tests empleados para monitorizar la función hepática la medida del metabolismo de la lidocaína es considerado como cumplidor de los cuatro criterios anteriormente mencionados, este test se expone al final con amplio desarrollo del mismo.

II. BROMOSULFOTALEINA (BSP) [60]

Esta sustancia es captada por los hepatocitos y excretada a través del polo biliar a la bilis, por ello se integra dentro de las pruebas de depuración o aclaramiento hepáticos; estos aclaramientos hepáticos dependen de dos factores: el débito plasmático y la eficacia de la depuración. El débito sanguíneo hepático (1.500 cc. de sangre = 30 por 100 de los 5.000 cc. de sangre del organismo), por la proporción de plasma en la sangre (100 menos el valor del hematocrito dividido por 100):

$$\frac{100 - \text{Hto.}}{100} \cdot 1.500 = \text{DPH}$$

100

La eficacia L a

eficacia de la depuración (E) es la cantidad de sustancia retenida en cada pasada a través del hígado, y multiplicada por el débito hepático, nos permite conocer el aclaramiento hepático (CE): $CE = \text{DPH} \times E$

II.1. ACLARAMIENTO DE BROMOSULFOTALEINA

Se determina inyectando intravenosamente la BSP, sustancia fácilmente dosificable, que es eliminada del plasma exclusivamente por captación hepática y se excreta por bilis. La BSP circula unida a la albúmina, penetra por el polo vascular del hepatocito, circula en la célula unida al glutatión y se elimina por el polo biliar por un mecanismo de filtración simple.

La dosis estándar utilizada en la prueba es de 5 mg/Kg de peso y se cuantifica la concentración plasmática (mg/dl), mediante extracciones sanguíneas en el brazo opuesto al de inyección a distintos tiempos. Consiste en una prueba muy sensible de función hepática, de la cual existen diversas modalidades, entre las que destacamos las siguientes:

II.1.1. Retención de BSP:

Se considera normal que a los quince minutos la retención sea inferior al 25 por 100 de la dosis administrada y a los cuarenta y cinco minutos inferior al 5 por 100, es decir, que su depuración hepática es prácticamente total. Un incremento de las tasas de retención constituye un buen indicador de afectación hepatobiliar. Es una prueba de función excretora hepática y un indicador sensible de lesión parenquimatosa.

Sin embargo, la retención puede aumentarse también en ayuno, fiebre, situaciones que reducen el riesgo sanguíneo hepático (shock, infecciones graves), presencia de fármacos (morfina, andrógenos), o medios de contraste radiopacos yodados o en situaciones de ictericia obstructiva o con altos niveles de bilirrubina sérica. Debido a que los niveles elevados de este pigmento inhiben la excreción de BSP, la retención está constantemente

elevada en pacientes ictericos y la prueba debe realizarse siempre con bilirrubinemas normales.

II.1.2. Aclaramiento de BSP:

Se estudia la cinética de la desaparición de BSP del plasma. Se realizan extracciones a los ocho, quince, cuarenta y cinco, sesenta y cinco, noventa y ciento veinte minutos, después de una inyección única de contraste. Se considera que éste es un test más sensible que el anterior. Los cálculos cuantitativos de las concentraciones de BSP frente a los tiempos respectivos permite obtener los parámetros P_1 y P_2 , mediante las fórmulas:

$$P_1 = \frac{\lg C_1 - \lg C_2}{t_2 - t_1}$$

$$P_2 = \frac{\lg C_3 - \lg C_4}{t_4 - t_3}$$

$t_1 = 8$ minutos ; $C_1 = \text{conc. a } t_1$

$t_2 = 15$ minutos ; $C_2 = \text{conc. a } t_2$

$t_3 = 45$ minutos ; $C_3 = \text{conc. a } t_3$

$t_4 = 90$ minutos ; $C_4 = \text{conc. a } t_4$

De esta forma, P_1 expresa la fase de captación hepática y P_2 pretende indicar especialmente la función excretora.

II.1.3. Determinación de T_m y S:

Empleando infusiones endovenosas prolongadas de BSP se pueden cuantificar:

T_m : Capacidad máxima de transporte hepático.

S: Capacidad de almacenamiento.

Estas determinaciones se basan en realizar la administración de BSP de forma que cuando la velocidad máxima de excreción del producto es menor que la velocidad de captación hepática, el colorante se acumula en hígado en proporción a las concentraciones séricas hasta alcanzar la capacidad máxima de almacenamiento S.

Estas pruebas tienen su mayor aplicación en experimentación, pues presentan limitaciones prácticas para la aplicación rutinaria en clínica, aunque pueden ser de utilidad en diferenciar los síndromes de Dubbin-Johnson y de Rotor, que afectan al transporte de aniones orgánicos y cursan con hiperbilirrubinemia directa.

El hecho de que muy raras reacciones anafilácticas puedan aparecer al administrar la BSP, así como su sustitución por otros medios diagnósticos de imagen han disminuido la utilidad práctica de esta prueba sin haber sido completamente aprovechada.

II.1.4. Enfermedades caracterizadas por excreción anormal de BSP.

[61]

I. *Enfermedad de parénquima hepático*

A. Cirrosis

- B. Transformación grasa
- C. Lesión hepática tóxica
- D. Mononucleosis infecciosa

II. *Enfermedad del tracto biliar*

- A. Obstrucción del conducto biliar común (con ictericia o sin ella)
- B. Colelitiasis y colecistitis

III. *Enfermedad extrahepática*

A. Circulatoria

1. Fallo cardíaco congestivo
2. Oclusión de las venas hepáticas (Síndrome de Chiari)
3. Shock

B. Enfermedades sistémicas que producen lesiones infiltrativas en el hígado

1. Carcinoma metastásico
2. Linfomas y leucemias
3. Enfermedades granulomatosas (tuberculosis, histoplasmosis, sarcoidosis)
4. Amiloidosis

C. Enfermedades no específicas (fiebre, enfermedades crónicas y debilitantes)

II.1.5. Utilidad de la prueba de BSP

Es evidente que la prueba de la BSP es de gran valor en pacientes con poca ictericia o sin ella. Un resultado normal supone una gran ayuda para excluir enfermedades del parénquima hepático.

Los pacientes con hemorragia intestinal debida a úlcera péptica, generalmente tienen una excreción normal o mínimamente anormal de BSP (una retención del 20 por 100), aunque un 5 por 100 de los pacientes de este grupo pueden tener una retención mayor.

Aquellos enfermos con varices esofágicas debidas a cirrosis, casi siempre tienen un grado de retención de BSP que varía de moderado a notable (del 15 al 20 por 100), con la excepción ocasional de la cirrosis posnecrótica.

Esta prueba también es de utilidad para determinar la gravedad de la enfermedad hepática y apreciar la total recuperación (por ejemplo en la hepatitis).

Sirve de ayuda para detectar el daño hepático en aquellos enfermos que han estado expuesto a hepatotóxicos.

Es útil para reconocer el carcinoma metastásico.

Las dificultades en la aplicación de esta prueba radican en su gran sensibilidad y, por consiguiente, en las numerosas causas extrahepáticas que pueden dar lugar a valor anormales.

En la actualidad, los test de BSP son poco empleados en la clínica a causa de la posibilidad de realización de tests más sensibles, pero se sigue empleando en la investigación particularmente para el estudio de defectos de transporte.

III. ANTIPIRINA [61]

La antipirina es un sustrato del citocromo P_{450-oxidasa} y ha sido empleada en gran cantidad de estudios de metabolismo de fármacos en humanos.

La antipirina no se une a proteínas plasmáticas, y por ello su metabolismo no es afectado por alteraciones en los niveles de proteínas séricas.

Además la antipirina tiene otras propiedades farmacológicas que hacen de ella un fármaco útil para este test. Entre ellas se encuentran su rápida y completa absorción en el tracto gastrointestinal, la distribución en el agua total del cuerpo y la despreciable eliminación extrahepática.

Diversos investigadores encontraron alteraciones en el metabolismo de este fármaco en la enfermedad hepática crónica. La extensión de la alteración se correlacionaba significativamente con la albúmina sérica y con el tiempo de protrombina, pero se correlacionaba poco con los resultados de otros tests bioquímicos de función hepática.

Se ha encontrado que la alteración del metabolismo de la antipirina es menor en las enfermedades hepáticas agudas, como la hepatitis viral y la ictericia obstructiva, que en las enfermedades hepáticas crónicas,

El tiempo de vida media de la antipirina en pacientes con enfermedad hepática tiene una mínima o nula prolongación en pacientes con cirrosis compensada o hepatitis aguda. Se han puesto de manifiesto anomalías más marcadas en pacientes con hepatitis crónica activa o enfermedad hepática alcohólica avanzada. Existiendo un alto grado de correlación entre el aumento del tiempo de vida media de la antipirina y la severidad histológica de la necrosis en pacientes con enfermedad hepática.

Se ha comparado, así mismo, los efectos de la enfermedad hepática sobre el tiempo de vida media de la antipirina *in vivo* y la actividad de ciertos

enzimas microsomales hepáticos metabolizantes de fármacos medidos *in vitro*. Algunas de estas actividades enzimáticas medidas *in vitro* en especímenes de biopsia hepática de pacientes con cirrosis o hepatitis grave eran significativamente menores de lo normal, pero la correlación entre el tiempo de vida media de la antipirina y las actividades enzimáticas *in vitro* eran muy variables comparadas con las encontradas en sujetos sanos.

Además, la correlación entre el tiempo de vida media de la antipirina medido *in vivo* con las actividades enzimáticas medidas *in vitro* era bajo, sugiriendo dudas acerca del empleo del tiempo de vida media de la antipirina como medida de la masa funcional hepática o de la capacidad metabolizante de un fármaco en la enfermedad hepática.

Estas observaciones ponen de relieve las dificultades que existen para predecir o generalizar los efectos de la enfermedad hepática sobre el metabolismo de fármacos empleando estudios que usen un test simple o un fármaco, y que la enfermedad hepática puede alterar el metabolismo de un fármaco más que el de otro.

IV. CAFEINA [62]

IV.1. Farmacocinética y metabolismo hepático

Es conveniente conocer la farmacocinética y el metabolismo hepático de la cafeína para poder comprender los cambios que se producen cuando existe una patología hepática.

La cafeína se puede administrar vía oral o i.v., siendo en el primer caso su absorción rápida y completa y teniendo un mínimo efecto de primer paso.

Se distribuye rápidamente por todo el agua corporal, estando su volumen de distribución influenciado por el peso de los individuos pero no por su condición de fumador o no fumador ni por la existencia o no de patología hepática; su valor oscila entre 0.600 y 0.700 l/Kg de peso.

Respecto a la unión a proteínas plasmáticas, la cafeína se une preferentemente a la albúmina, en un porcentaje cercano al 35%.

Es metabolizada prácticamente en su totalidad en el hígado, excretándose sólo un 1% de la dosis como cafeína inalterada por orina. De la ruta metabólica nos interesa destacar un grupo de enzimas:

- *citocromo P-448 o citocromo P-450*, responsable de los tres tipos de N-demetilación que sufre la cafeína.
- *8-hidroxilasa microsomal*, responsable del paso de p-xantina (1,7-metilxantina) a ácido 1,7-dimetilúrico.
- *xantinaoxidasas no microsomal*, que actúa sobre la 1-metilxantina para producir 1-metilúrico .
- *N-acetiltransferasa* capaz de transformar la 1-metilxantina en 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracilo.

De todas éstas, dos muestran interés diagnóstico. Por un lado N-acetiltransferasa cuya actividad, da lugar a la división de los individuos en acetiladores rápidos o acetiladores lentos y por otro, el citocromo P-448, variante del citocromo P-450 cuya actividad puede proporcionar una idea cuantitativa del grado de funcionalidad hepática.

De toda la ruta metabólica, el paso más importante y el que se da en mayor cuantía es la 3-demetilación de la cafeína para producir p-xantina. Por ello, la medida de la cantidad de cafeína remanente en sangre a distintos tiempos o la cuantificación del CO₂ excretado por la respiración y proveniente de la 3-demetilación de la cafeína, muestra la actividad ligada al citocromo P-448.

El tiempo de vida media de la cafeína varía entre 4 y 7 horas en individuos adultos, sanos y no fumadores. El aclaramiento plasmático es alto con un valor que ronda los 1.6 ml/min/Kg. Estos dos parámetros se ven modificados por el hábito de fumar, debido probablemente a la exposición del organismo a hidrocarburos policíclicos aromáticos contenidos en el humo del tabaco, pero no por el mayor o menor consumo de cafeína en la dieta. Otros factores que pueden disminuir el $t_{1/2}$ de la cafeína son: la exposición a bifenilos policlorados y polibromados, el consumo en mujeres de contraceptivos orales y el consumo de rifampicina.

La eliminación sigue una cinética de primer orden realizándose casi totalmente vía renal en forma de metabolitos. Su excreción fecal es poco importante. En algunos individuos, la eliminación es completa en 24 horas, mientras que en otros se alarga considerablemente, existiendo una importante variación interindividual en todos los parámetros que indican velocidad de eliminación.

IV.2. Cafeina como indicador de patología hepática.

Algunos de los factores que pueden aumentar el $t_{1/2}$ de la cafeína en el organismo son el embarazo y las enfermedades hepáticas. Este último hecho, junto a la estrecha relación existente entre la velocidad del metabolismo de la cafeína y el estado funcional del citocromo P-448, ha servido de base para que algunos autores hayan estudiado la posibilidad de utilizar la cafeína como indicador del estado metabólico hepático.

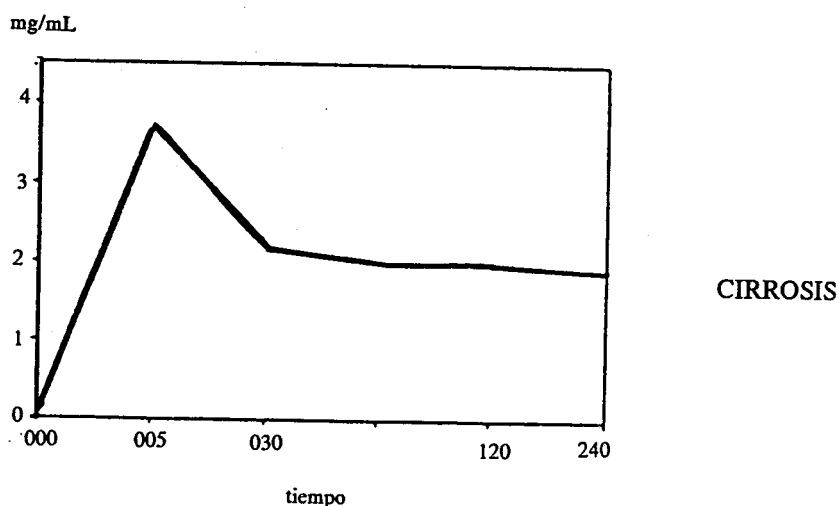
Como ejemplo representativo de este tipo de test tomaremos el estudio realizado en los laboratorios del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" y

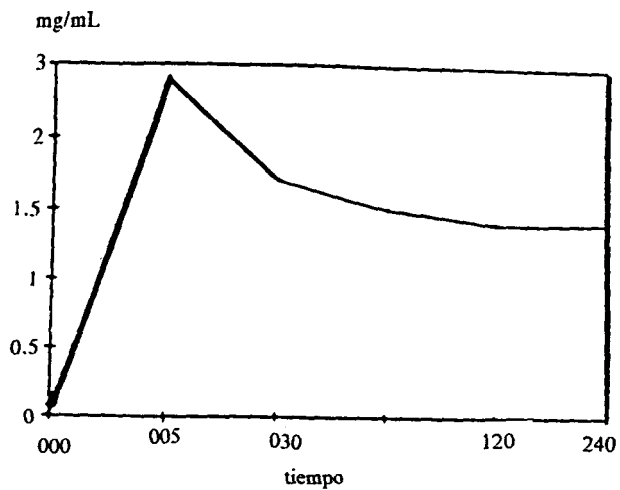
laboratorio de Farmacocinética Experimental, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia -Sevilla- [63]. El estudio está basado en las curvas de nivel plasmático de cafeína, tras la administración de una dosis única de 1mg/Kg de peso, por vía endovenosa a partir de ampollas de benzoato de cafeína. La extracción, para la determinación analítica de los niveles plasmáticos del compuesto, se efectúan según un protocolo de trabajo a los tiempos cero -nivel basal-, 5, 30, 120 y 240 minutos.

El número de enfermos estudiados ha sido de 42, estando la mayoría afectados de cirrosis hepática -28-, esteatosis hepática -3-, hepatitis crónica persistente -6-, síndrome de Gilbert -2- y otras hepatopatías. En todos los casos analizados se ha comprobado un comportamiento anormal, respecto al patrón de sujetos clínicamente sanos, de las curvas de nivel plasmático, tras dosis única de cafeína, con un marcado retraso en el metabolismo y excrección de este fármaco.

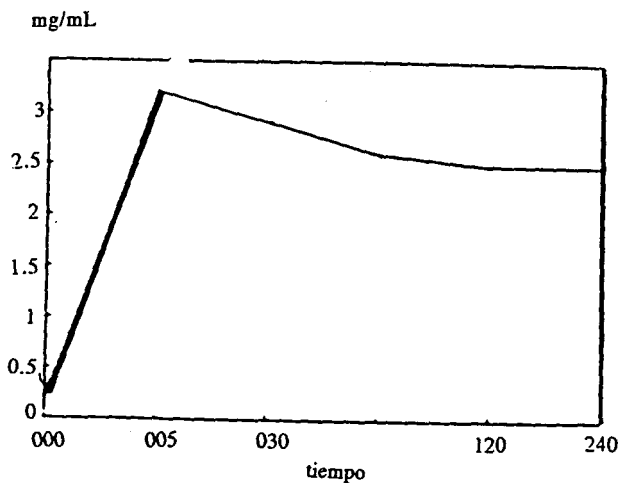
IV.3. Gráficas de cafeína

En la figura adjunta se representan algunas gráficas del ejemplo anteriormente expuesto.

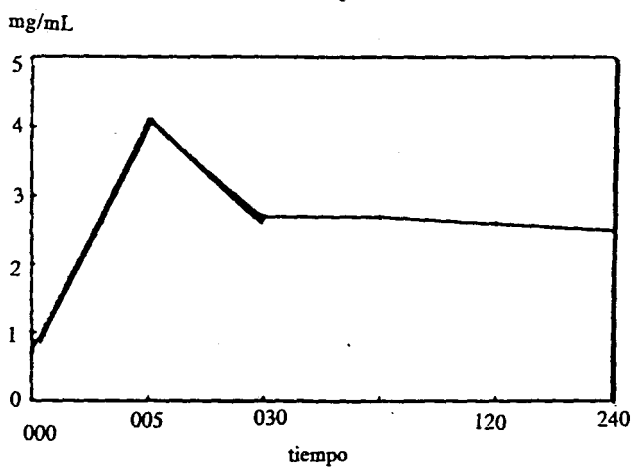




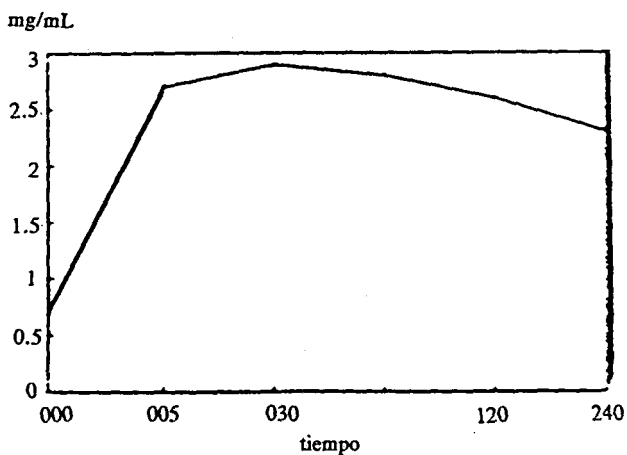
CIRROSIS



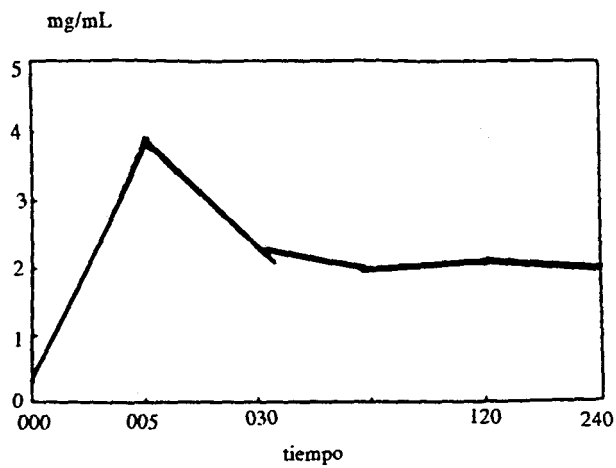
CIRROSIS



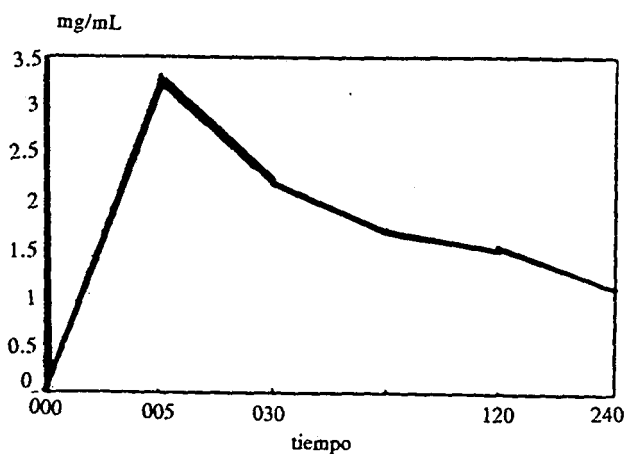
CIRROSIS



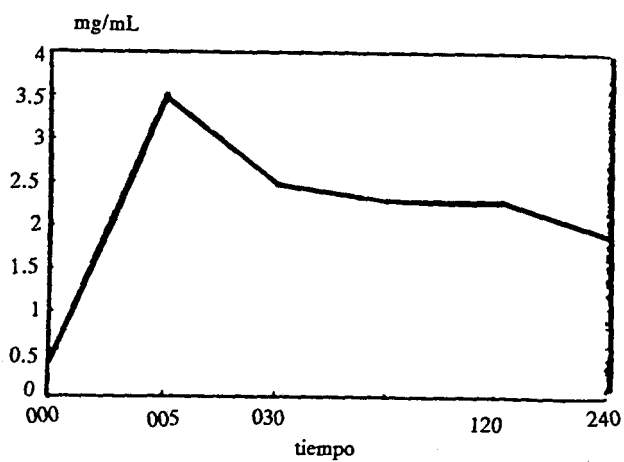
HEPATITIS CRÓNICA



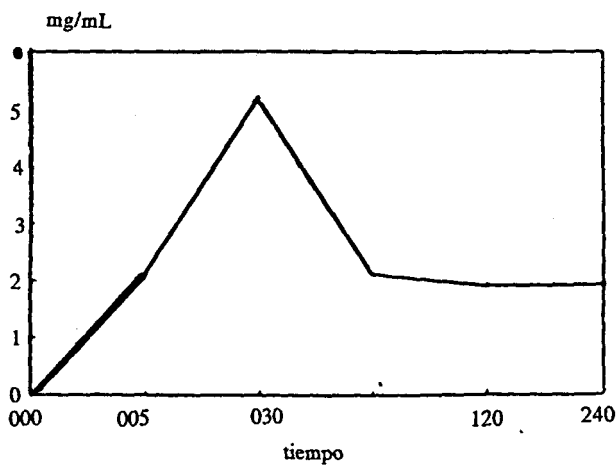
HEPATITIS CRÓNICA



GILBERT



GILBERT



OTRAS HEPATOPATÍAS

A tenor de los resultados obtenidos y de acuerdo con la bibliografía más reciente consultada [62,64], se puede concluir que la velocidad de metabolización de la cafeína proporciona una idea cuantitativa del estado funcional hepático. Sin embargo, son necesarios más trabajos que sistematicen el estudio de esta prueba para que pueda ser incluida dentro del arsenal diagnóstico de pruebas de función hepática.

V. LIDOCAINA [65]

La lidocaína fue sintetizada en 1946 intentando desarrollar un fármaco con efectos más prolongados que la procaína. Cuatro años después, se demostró su utilidad como antiarrítmico para la supresión de las arritmias ventriculares inducidas por cateterización. La eficacia clínica, así como la rapidez de acción, la infrecuente incidencia de inestabilidad hemodinámica, y el rápido metabolismo y excreción, hacen de la lidocaína el fármaco de elección para la fibrilación ventricular.

V.1. Farmacocinética de la Lidocaína

V.1.1. Absorción

La lidocaína administrada oralmente es absorbida casi completamente, con un 84% de la dosis recuperada como fármaco y metabolito en la orina. El metabolismo hepático presistémico produce una biodisponibilidad baja y variable. Se ha encontrado una biodisponibilidad de $39 \pm 5\%$ tras una

administración oral en voluntarios sanos y de $91 \pm 5.6\%$ en pacientes cirróticos después de una cirugía portocava término-terminal. Estos datos son consistentes con el concepto de que los fármacos administrados oralmente pueden tener un gran metabolismo hepático antes de alcanzar la circulación sistémica

V.1.2. Distribución

La administración intravenosa e intramuscular de lidocaína, que elimina el efecto del primer paso, muestra que la lidocaína sigue un modelo farmacocinético bicompartimental. Las concentraciones séricas de lidocaína disminuyen rápidamente después de la administración intravenosa debido al gran volumen de distribución (130 litros) y el rápido metabolismo. La distribución inicial se realiza en los pulmones, seguida del corazón y los riñones. La redistribución del fármaco se realiza hacia el músculo y el tejido adiposo.

La unión a proteínas de la lidocaína en suero y plasma es variable con un rango de fármaco libre de 21-39%. La proteína de mayor unión es la alfa-glicoproteína ácida (AAG). Las concentraciones de AAG son variables y están relacionadas con cambios en la tasa de unión a lidocaína. En general, el 50% de la lidocaína se une a la AAG y el 20% a la albúmina.

V.1.3. Metabolismo

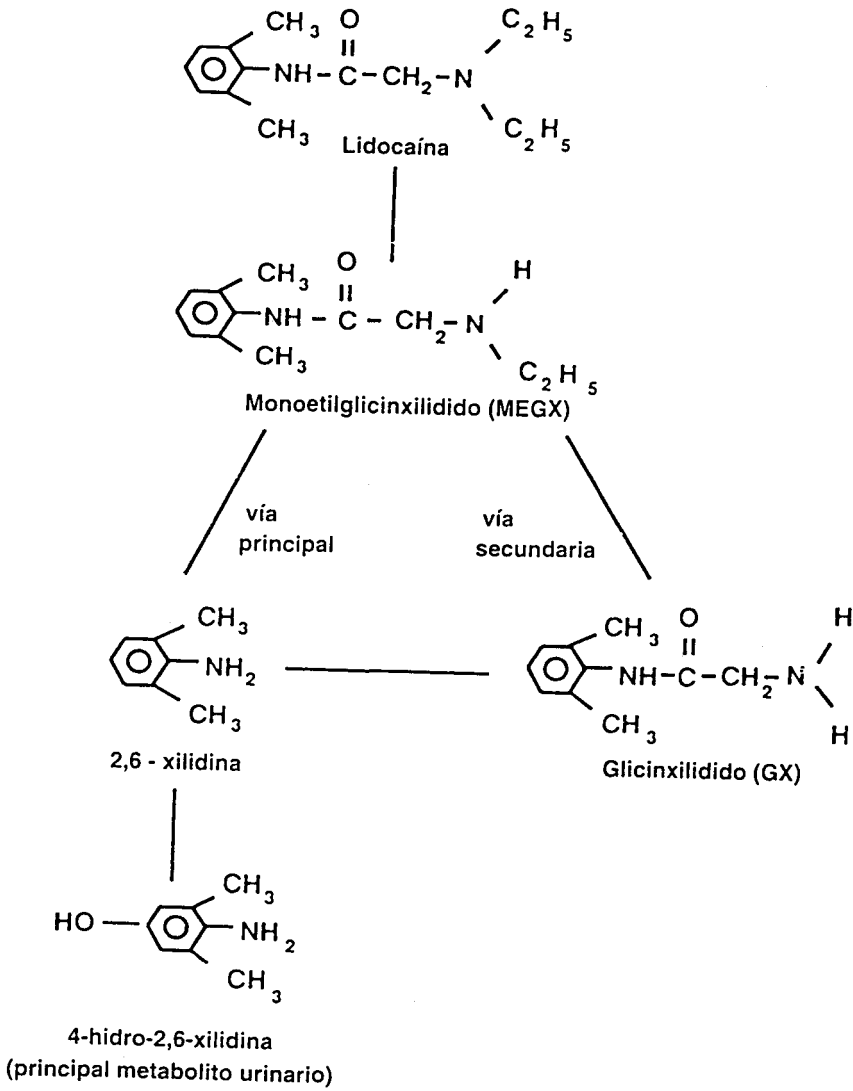


Fig.9. Esquema metabólico de la lidocaína.

La N-desetilaciónn oxidativa hepática vía citocromo P-450 degrada la lidocaína a 3-hidroxilidocaína, 4-hidroxilidocaína, monoetilglicinxilidido (MEGX) y glicinxilidido (GX), la potencia antiarrítmica de ambos comparadas con la

lidocaína son del 80-90% y 10-20% respectivamente. Debido a esta característica, el MEGX contribuye a la actividad farmacológica de la lidocaína. Apesar de estar bien documentada esta potencia farmacológica, el tratamiento con lidocaína se realiza mediante inmunoensayos específicos del fármaco. La semivida del MEGX es de aproximadamente 150 minutos después de la administración intravenosa. La cinética del MEGX es independiente de la ruta de administración y de la dosis. La concentración del MEGX después de la administración intravenosa es significativamente inferior que la lidocaína. La administración oral ofrece concentraciones similares de MEGX y lidocaína, sugiriendo un metabolismo presistémico.

V.1.4. Eliminación

La lidocaína se elimina en orina únicamente después del metabolismo . Tras una dosis única, la eliminación de la lidocaína y del MEGX se realiza por conversión metabólica a otros productos que son excretados. Por ello, cambios en la función renal sólo afectan a la tasa de eliminación de lidocaína y MEGX. Pese a ello, se debe considerar la acumulación de ambos cuando se administran dosis repetidas de lidocaína y existe insuficiencia hepática y renal simultáneamente.

V.2. El metabolismo de la lidocaína como medida de la función hepática

V.2.1. Consideraciones farmacocinéticas

El metabolismo de la lidocaína está sujeto a variaciones en el volumen de distribución y en la unión a proteínas, pero no a alteraciones en la

eliminación renal. Enfermedades como el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardiaca congestiva que alteran el flujo sanguíneo hepático, también alteran la tasa metabólica. Por ello, la interpretación del test de metabolismo es preferible cuando estos parámetros se aproximan a la población sana tanto como sea posible.

V.2.2. Consideraciones genéticas

Aparentemente no existe ninguna variabilidad genética entre individuos en el metabolismo de la lidocaína, como se observa en el metabolismo por N-acilación de la procainamida.

V.2.3. Inducción del metabolismo de la lidocaína

La formación del MEGX se debe a una reacción oxidativa múltiple, que puede ser inducida por agentes como el fenobarbital. Debe considerarse que el metabolismo de la lidocaína puede ser aumentado o reducido por la administración previa de fármacos que afecten a este sistema. No todos los agentes que inducen el sistema oxidativo de función múltiple inducen específicamente el sistema de la lidocaína; por ejemplo, el alcohol, que es metabolizado por el sistema oxidasa y que actúa como inductor, no induce la vía de la lidocaína.

V.2.4. Competencia con otros fármacos

Debido a que en el momento de la valoración del metabolismo de la lidocaína los pacientes suelen estar tomando otros fármacos que pueden ser metabolizados por el sistema oxidasa de función múltiple, es razonable esperar que exista competencia por la misma vía metabólica. Al existir pocos datos relacionados con el metabolismo de la lidocaína en las dosis subterapéuticas empleadas en el test de metabolismo de lidocaína, éste todavía debe ser estudiado. Por tanto, la interpretación de los niveles de MEGX debe tener en consideración medicaciones que potencialmente puedan influenciar los resultados. Se supone que para la dosis empleada en el test, no se observarán los efectos farmacodinámicos de la lidocaína, ya que la cantidad administrada está por debajo de la que se necesita para alcanzar efectos farmacológicos.

V.3. **Medición del MEGX**

Existen diversos métodos para la monitorización de la lidocaína, sin embargo, los primeros métodos empleados en la determinación de metabolitos fueron cromatográficos. Dos métodos son empleados comúnmente, la cromatografía gas-líquido (GLC) y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El límite de detección para HPLC es de 20 ng/mL.

Las concentraciones séricas de MEGX también pueden analizarse mediante un nuevo inmunoensayo de polarización fluorescente. La sensibilidad del ensayo es de 10 ng/mL. El tiempo de respuesta aproximado en el analizador TDx es de 26 minutos para 20 muestras. La curva de calibración tiene un rango de 0 a 250 ng/mL, que es un rango óptimo para la dosis de lidocaína empleada en el test de metabolismo de lidocaína.

V.4. Procedimiento para el test de metabolismo de la lidocaína

El principio del test de metabolismo de lidocaína se basa en que la lidocaína es rápidamente metabolizada a su metabolito desetilado monoetilglicinxilidido (MEGX), por una oxidasa de función múltiple debido al efecto del primer paso hepático. Por lo tanto, la monitorización cuantitativa de la tasa de formación del primer metabolito, MEGX, y la comparación con los valores establecidos para las poblaciones sanas pueden dar una medida exacta de la función hepática. Para llevar a cabo este procedimiento, se administra una cantidad subterapéutica de lidocaína (1mg/Kg) intravenosamente durante un minuto y se obtienen muestras de suero a intervalos cuidadosamente controlados (0 y 15 minutos).

V.4.1. Infusión y análisis de la muestra

Previamente a la infusión de lidocaína se toma una muestra de sangre (tiempo 0). Posteriormente, y tras determinar el peso del paciente, se administra intravenosamente en bolo y durante 1 minuto, una dosis de 1mg/Kg de lidocaína, lavando luego la vía para que no quede lidocaína en ella. Exactamente 15 minutos después de la infusión, se obtiene una segunda muestra de sangre. Se dejan coagular las muestras y se separa el suero mediante centrifugación. En esta fase la muestra es estable. Ambas muestras de suero se analizan con los reactivos de MEGX utilizando el sistema TDx.

Debido a que el MEGX es un intermediario en la vía metabólica de la lidocaína, esta estimación de la función hepática es altamente dependiente del tiempo. El intervalo de 15 minutos entre administración y toma de muestra se

elige debido a que los niveles máximos de MEGX se alcanzan, en individuos sanos, tras este periodo de tiempo, y existen menos variaciones originadas por las desviaciones en el tiempo de toma de muestras. En contraste, en pacientes con enfermedad hepática, la formación de MEGX está retrasada considerablemente y la concentración máxima es menor.

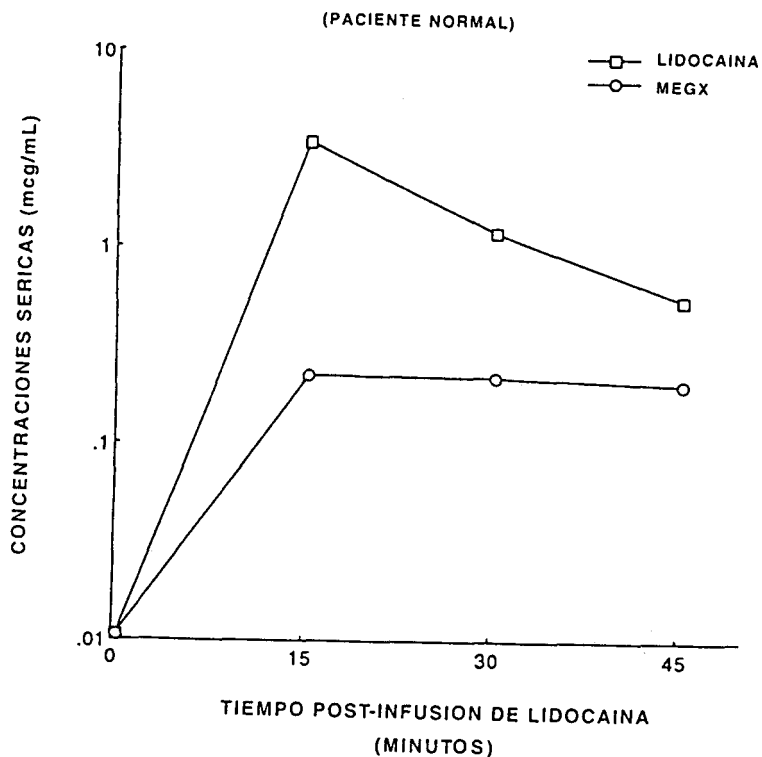


Fig.10. Concentraciones séricas de lidocaína y MEGX tras la infusión de 1 mg/kg de lidocaína. Paciente normal.

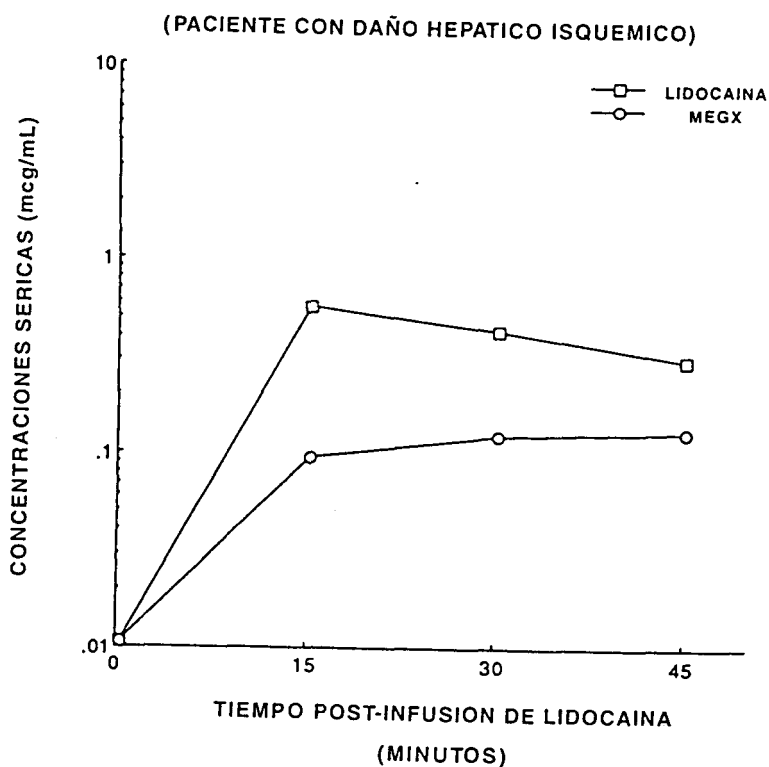


Fig.11. Concentraciones séricas de lidocaína y MEGX tras la infusión de 1 mg/kg de lidocaína. Paciente con daño hepático isquémico.

V.4.2. Cálculos

Los niveles séricos son calculados en ng/mL. Posteriormente se estudian los resultados a tiempo 0 y 15 minutos. Si no se detecta la presencia de MEGX en la muestra 0, se puede utilizar para la evaluación el resultado obtenido a los 15 minutos. Si la muestra a tiempo 0 tiene MEGX presente, ésta concentración debe ser restada de la alcanzada a tiempo 15. En cualquier caso, debe considerarse y evaluarse la fuente de MEGX en la muestra a tiempo 0.

VI. Valores de MEGX en poblaciones sanas y enfermas

TABLA XI. VALORES DE REFERENCIA DE MEGX (NG/ML) X (RANGO) \pm S.D.

Adulto sano	70 (25 - 130)
Donantes adultos	130 (25-270)
Pacientes adultos cirróticos	14 (8 - 30)
Controles pediátricos	95 \pm 41
Donantes pediátricos	144 (52 - 280)
Pacientes pediátricos cirróticos	
Riesgo alto	15 \pm 11
Riesgo medio	26 \pm 1
Riesgo bajo	35 \pm 27

TABLA XII.

VALORES PREDICTIVOS EN DONANTES Y RECEPTORES DE HÍGADOS

Donantes adultos

aumento de la supervivencia del trasplante > 90

aumento de la no-función postrasplante < 50

Receptores adultos

sanos 97 (54 - 155)

valor pretrasplante para mayor supervivencia > 12

Receptores pediátricos

la disminución del 50% se asocia con el rechazo

Podríamos concluir este apartado destacando que, hasta la puesta a punto de éste último test de evaluación de prueba hepática, aproximadamente el 40% de los hígados que se evaluaron para trasplante no fueron aceptados; una de las principales razones para este rechazo es que los tests tradicionales de funcionalidad hepática indican que el hígado es anormal y por ello la mayor parte de los centros no admiten el órgano. La utilización de la formación de MEGX junto con otros tests de funcionalidad permitirán el estudio de un mayor número de hígados y la evaluación más rápida y eficaz de la utilidad de éstos para el trasplante.

CAPITULO V

HEPATOTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS

I. INTRODUCCION [66]

El efecto ejercido por un medicamento, es la resultante de la acción que provoca, a nivel molecular, un factor exógeno capaz de actuar sobre uno o varios receptores específicos o no de la célula, corrigiendo o provocando un desequilibrio transitorio o permanente. De esta interacción pueden derivarse diferentes efectos: algunos son beneficiosos y constituyen el efecto deseado del medicamento, otros son insignificantes, otros nocivos, por tanto, indeseables. Su naturaleza y su intensidad dependen de numerosos factores, que se pueden situar a tres niveles diferentes:

- La etapa biofarmacéutica que corresponde a la liberación del o de los principios activos de la forma farmacéutica en la que son administrados.

- La etapa metabólica o farmacocinética que determina la concentración de la sustancia activa capaz de alcanzar la biofase, es decir, los receptores celulares. Esta concentración depende de numerosos parámetros que condicionan a través de membranas, su distribución tisular, su fijación a las proteínas de transporte, su almacenamiento tisular, su biotransformación y su excreción.

- La etapa farmacodinámica que corresponde a la acción ejercida por el medicamento sobre los receptores celulares y sobre los efectos que produce.

En general, tan solo algunos de los efectos producidos por los medicamentos son beneficiosos en la medida en que son capaces de normalizar un desequilibrio bioquímico o fisiológico, de atenuar los síntomas de una enfermedad o de oponerse al desarrollo de un microorganismo. Otros efectos carecen de significado, y otros son tóxicos o indeseables, ya que pueden producir una acción perturbadora en algún mecanismo del ser vivo y sin relación con el efecto terapéutico deseado.

Sobre la base de las condiciones anteriores podemos encontrar en un medicamento tres grandes tipos de efectos:

- Terapéuticos
- Tóxicos agudos
- Indeseables

Los dos primeros corresponden a la fase farmacodinámica de la acción del medicamento. Los efectos tóxicos agudos se consideran como una prolongación del efecto terapéutico - a una dosis determinada, un barbitúrico es sedante del SNC, a una dosis superior tiene efecto narcótico y si se supera determinada cantidad, deja al sujeto inconsciente antes de producirle la muerte-.

La dosis tóxica de un medicamento se estima con precisión satisfactoria mediante experiencias realizadas en animales, que permiten definir la dosis eficaz (DE 50) y la dosis letal (DL 50).

También se sitúan entre los efectos tóxicos los accidentes producidos por intoxicaciones crónicas ocasionadas tras la administración repetida de un producto.

Los accidentes medicamentosos por efecto tóxico provienen esencialmente de:

- Las sobredosificaciones, errores de prescripción, errores de dispensación y abuso de medicamentos.
- La hipersensibilidad de ciertos sujetos (no se trata de sensibilidad inmunitaria)
- El uso prolongado de un medicamento.

La presencia de los medicamentos en el hígado puede tener consecuencias variadas, ya que este órgano es el principal responsable del metabolismo de éstos. El agente terapéutico, o más raramente el producto de biotransformación puede ejercer sobre el tejido hepático efectos tóxicos, como se ha visto, produciendo una alteración de las estructuras celulares o de la capacidad funcional del tejido. Se puede considerar que 50 de cada 100.000 pacientes sufren una hepatopatía medicamentosa [67].

Aún cuando se detectan, más o menos fácilmente, los medicamentos hepatotóxicos en el animal o en el hombre, es difícil precisar la importancia y la frecuencia de la hepatotoxicidad medicamentosa en la práctica clínica humana. El tejido hepático reacciona además de a los medicamentos, a numerosos agentes agresivos, alimentarios, industriales o tóxicos-infecciosos. También se producen enfermedades hepáticas en las que es difícil determinar la responsabilidad de los factores exógenos o endógenos; por tanto la certeza etiológica está ausente en las hepatitis por medicamentos.

Discernir la responsabilidad de un medicamento en la génesis de una insuficiencia hepática aguda o crónica es un problema delicado. Existen además errores cometidos por defecto. El clínico duda ante la posibilidad de atribuir a un medicamento el origen de una disfunción hepática. Es posible, así mismo, que la frecuencia de las hepatitis medicamentosas sea más elevada que la que se da en las estadísticas. También, teniendo en cuenta la

existencia de nuevos medicamentos, cada vez más numerosos, dotados de una actividad cada vez mayor y superior toxicidad, es de la mayor importancia disponer al día de un inventario de productos calificados de peligrosos. Al no existir la posibilidad de la extrapolación de los efectos tóxicos del animal al hombre, es conveniente disponer de medios suficientes para evaluar y descartar los medicamentos nocivos para el hígado, estableciendo los primeros síntomas de toxicidad hepática [68-70].

Para responder a estos objetivos se revisarán sucesivamente:

- Los efectos hepatotóxicos de origen medicamentoso, su etiología, las lesiones anatómicas y las alteraciones biológicas más características, su evolución clínica y, eventualmente, su tratamiento.
- Los principales medicamentos responsables. Aproximadamente el 25% de los casos de I.H. pueden ser el resultado de la reacción adversa a un fármaco [71].
- La previsión experimental de los efectos hepatotóxicos en animales.
- La previsión de la detección de efectos hepatotóxicos en el hombre.
- La vigilancia terapéutica y la prevención de los efectos hepáticos.

II. EFECTOS HEPATICOS DE ORIGEN MEDICAMENTOSO [72-73]

Las experiencias realizadas en animales de experimentación con variados agentes hepatotóxicos señalan que es conveniente diferenciar, especialmente en lo que respecta al tejido hepático, la noción de lesión en

sentido morfológico y la de alteración funcional, siendo ambas la consecuencia de una o varias lesiones bioquímicas cuasales. Mientras que, en la mayor parte de los otros órganos, la modificación de la capacidad funcional va acompañada o precedida de una alteración morfológica más o menos generalizada, el hígado, debido a su estructura y a su capacidad de regeneración, puede presentar lesiones morfológicas, por ejemplo, necrosis celulares, localizadas en ciertos lóbulos, sin que la capacidad total del mismo quede alterada. Se puede, por tanto, distinguir el daño celular que corresponde a un estado permanente o transitorio con o sin lesión funcional, y la alteración de la capacidad funcional que traduce cualquier situación en la que una lesión bioquímica causal, acompañada de una modificación morfológica conlleva la disminución de una o alguna de las múltiples actividades metabólicas del hígado.

III. CLASIFICACION DE TOXICOS HEPATICOS Y FORMAS DE HEPATOTOXICIDAD [74]

Los tóxicos hepáticos pueden considerarse de dos tipos: *citotóxicos* y *colestáticos*. El agente *citotóxico* es el que origina una degeneración o necrosis del parénquima hepático. La necrosis puede ser zonal (centrilobular) o difusa. También puede originar esteatosis. Las aminotransferasas plasmáticas aparecen muy elevadas. El agente *colestático* o *canalicular* se caracteriza por originar una retención de bilis e ictericia con una mínima lesión del parénquima hepático. Da lugar a hepatitis obstructivas y niveles de aminotransferasas plasmáticas discretamente elevadas.

Existen dos formas de hepatotoxicidad: la producida por hepatotóxicos intrínsecos y la producida por hepatotóxicos dependientes de la idiosincrasia

del huésped. La hepatopatía producida por el *hepatotóxico intrínseco* se reconoce por las siguientes características:

- Gran incidencia de toxicidad en individuos expuestos
- Ser reproducible en animales de experimentación
- Breve periodo entre la exposición y la aparición de la lesión hepática
- Dependencia entre la dosis y el fenómeno de intoxicación.

La hepatopatía producida por el *hepatotóxico dependiente de la idiosincrasia del huésped*, se determina porque:

- Produce lesión sólo en una pequeña parte de los individuos expuestos y dicha lesión aparece después de un largo período de latencia
- No se relaciona con la dosis
- No es fácilmente reproducible en animales de experimentación.

Los hepatotóxicos intrínsecos pueden a su vez ser clasificados en *directos e indirectos*. Los primeros son venenos protoplasmáticos capaces de originar lesión en el hígado y otros órganos. La lesión que sufre el hepatocito inducida por una hepatotoxina directa es indiscriminada e incluye disrupción de todos los elementos de la célula. El resultado es un "caos" intracelular que acarrea la destrucción y muerte celular. Las hepatotoxinas directas ocasionan lesiones zonales (necrosis) acompañada a veces de esteatosis. Las hepatotoxinas *indirectas* son más selectivas. Son antimetabolitos o compuestos similares que actúan provocando lesión hepática por interferencia con una vía metabólica específica. Dañan la organización metabólica del hepatocito selectivamente. Las hepatotoxinas directas son citotóxicas, algunas de las indirectas son también citotóxicas y las restantes son colestáticas.

Las hepatotoxinas que dependen de la idiosincracia del huésped son aquellas que lesionan el hígado sólo en individuos susceptibles. También estas hepatotoxinas pueden subdividirse en dos categorías: las que producen lesión bajo circunstancias especiales (tratamientos clínicos), lo que sugiere que el mecanismo de toxicidad se debe a una hipersensibilidad [75] , y las que dependen de aberraciones metabólicas del individuo que pueden conducir a la acumulación o transformación de metabolitos hepatotóxicos.

IV. MECANISMOS IMPLICADOS EN LA HEPATOTOXICIDAD [76]

IV. 1. Toxicidad directa de carácter predecible y dependiente de la dosis, que puede tener lugar por diversas causas:

IV.1.1. Formación de metabolitos tóxicos. Las monooxigenasas del retículo endoplásmico liso transforman las sustancias exógenas hidroxilables en epóxidos y otros metabolitos que son capaces de transformarse espontáneamente en fenoles, dihidroles, de conjugarse con el glutatión por medio de una transferasa o de formar enlaces covalentes con algunas macromoléculas como ARN, ADN, glucógeno, proteínas, etc.

Uno de los ejemplos más característicos de este tipo de mecanismo, es el del paracetamol, que produce necrosis centrolobulillar por medio de un derivado N-hidroxilado capaz de formar enlaces covalentes con las proteínas hepáticas. A dosis normales no es tóxico, pues el glutatión protege a los grupos tioles y nucleofílicos de las proteínas del derivado N-hidroxilado, transformándolo en ácido mercaptúrico. Los fármacos que aceleran la

formación del metabolito N-hidroxilado por inducción enzimática, como el etanol, difenilhidantoína, fenobarbital, imipramina, etc., pueden potenciar los efectos tóxicos del paracetamol. No se pueden aumentar los niveles hepáticos de glutatión mediante administración sistémica, porque esta sustancia no penetra en el hepatocito; sin embargo, otras sustancias con grupos sulfhidrilos (SH) como cisteamina, N-acetilcisteína, dimercaprol y metionina, pueden mostrar cierta eficacia y se han propuesto como antídotos del paracetamol que en ciertas circunstancias puede producir hepatitis crónica activa [77]. La furosemida produce lesiones hepáticas actuando de la misma forma que el paracetamol.

Niveles bajos de glutatión debidos a una patología hepática, pueden producir también fenómenos tóxicos en el individuo.

IV.1.2. Formación de radicales libres. Algunas hepatotoxinas tienen la capacidad de formar radicales libres altamente reactivos, alterando de manera rápida e irreversible las estructuras celulares: bloqueando la fosforilación oxidativa, síntesis de proteínas, etc.; por este mecanismo actúan los anestésicos halogenados como el cloroformo, tetracloruro de carbono, metoxifluorano y halotano, aunque el efecto hepatotóxico de última sustancia podría explicarse por mecanismos inmunológico [78].

IV.1.3. Alteraciones de la síntesis de porfirinas. Algunos hipnóticos -alobarbital, glutetimida, etc.- inducen la δ -amino levulinato sintetasa, originando porfirina anormales y disminuyendo la concentración de citocromo P-450.

IV.1.4. Inhibición de la síntesis protéica. Algunas sustancias como el tetracloruro de carbono, etionina, antineoplásicos, tetraciclinas, salicilatos,

etc., inhiben la biosíntesis proteica y la formación de las apoproteínas constituyentes de las lipoproteínas plasmáticas, originando esteatosis que puede ir o no seguida de citolisis.

IV.1.5. Inhibición de la síntesis de nucleótidos. Todas aquéllas sustancias que disminuyen la concentración intrahepática de adenosín trifosfato (ATP) son hepatotóxicas: actúan por este mecanismo algunos desacoplantes de la fosforilación oxidativa como los salicilatos, tetraciclinas [79], la etionina, ácido orótico, los antimetabolitos, etc.

IV.1.6. Alteración del metabolismo de los lípidos intrahepáticos, por incremento de lipólisis (colchicina) o por incremento de su síntesis (ácido orótico), aunque ésta última sustancia también disminuye el contenido intrahepático de ATP.

IV.1.7. Alteraciones del metabolismo de la bilirrubina. El metabolismo de la bilirrubina puede ser afectado por varios mecanismos:

- Desplazamiento de la bilirrubina no conjugada, de su unión a las proteínas plasmáticas por algunos fármacos, como las sulfonamidas que provocan *kernicterus* en el recién nacido.

- Inhibición de la captación de bilirrubina por el hepatocito; actúan por este mecanismo el ácido flavaspídico -principio activo del helecho macho-, rifampicina, bromosulfotaleína y medios de contraste de vías biliares - bunamiodil y iodipamida-, etc.

- Inhibición de la glicuronoconjugación; actúa por este mecanismo el antibiótico novobiocina que inhibe la UDP glicuroniltransferasa.

- Inhibición de la secreción hepatobiliar; actúan por este mecanismo los esteroides 17 α sustituidos.

No vamos a considerar aquellos fármacos que producen hemólisis como la vitamina K, fenacetina, antipaludicos, etc.

IV.1.8. Alteraciones de los conductos biliares intrahepáticos, flujo biliar y composición de la bilis. Los estrógenos alteran la permeabilidad de los canalículos biliares intrahepáticos por inhibir la ATPasa de membrana sodio potasio dependiente. Los esteroides anabolizantes, anticonceptivos hormonales, triacetil oleandomicina y el estolato de eritromicina modifican la síntesis de sales biliares aumentando la frecuencia de litiasis por incrementar la concentración de ácidos biliares monohidroxilados y de colesterol.

IV.1.9. Lesiones de la pared del sinusoide hepático. Algunas sustancias alteran la microcirculación y producen peliosis hepática [80]; así actúan azatioprina, alopurinol, hidroxiurea, vincristina, esteroides anabolizantes, etc.

IV.1.10. Tesaurosismosis. Algunas sustancias se acumulan en el hígado produciendo diversas lesiones; el oro coloidal produce esteatosis, fibrosis y granulomatosis; el dióxido de torio produce cancerización, etc.

IV.2. Toxicidad indirecta. La toxicidad indirecta de muchas sustancias depende de diversos factores como:

- modificaciones en la biotransformación por inducción o inhibición enzimáticas
- factores ambientales -etanol, polución atmosférica-

- factores fisiológicos
- circulación enterohepática
- factores genéticos...

IV.3. Hiperergia y sensibilización. En el hígado tienen lugar reacciones de sensibilización de carácter inmunológico. Se supone que la reacción antígeno-anticuerpo pertenece al tipo II, es decir, la fijación del medicamento o de alguno de sus metabolitos sobre las células del tejido les confiere carácter antigénico, produciéndose entonces interacciones con anticuerpos circulantes.

La formación del complejo antígeno-anticuerpo, produce destrucciones celulares por liberación de enzimas de origen lisosómico. Otras veces puede tratarse de manifestaciones de sensibilidad de tipo IV o reacciones diferidas; en estos casos, la lesión principal es la infiltración linfofocitaria -linfofocitos T sensibilizados-, siendo raras las lesiones parenquimatosas, aunque se han descrito hepatitis ictericas por sulfonamidas y ácido p-amino salicílico.

Las reacciones de hipersensibilización se expresan clínicamente por la existencia de un período de aparición de fiebre, erupciones, urticaria, artralgias, eosinofilia y otras discrasias sanguíneas. Además si se administra de nuevo el fármaco, el cuadro reaparece. Suele tratarse de reacciones no predecibles.

V. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL METABOLISMO DE LOS MEDICAMENTOS [81]

Existen una serie de factores que afectan la incidencia y severidad de las reacciones adversas farmacológicas de origen hepático.

TABLA XIII. Factores que influyen en el metabolismo de los medicamentos.

Factor	Comentario
<i>Edad</i>	<i>Debe tenerse en cuenta que el efecto de la edad y enfermedad hepática pueden ser aditivos. Las personas de edad superior a 40 años, son más susceptibles, pero hay fármacos como el Cloranfenicol que es peligroso en niños de corta edad, pues carecen de glucuroniltransferasa.</i>
<i>Dosis</i>	<i>Existe un umbral de dosis tóxica para ciertos fármacos. Generalmente a mayor dosis mayor lesión.</i>
<i>Duración del tratamiento</i>	<i>Si se continúa el tratamiento después de la aparición de síntomas de lesión hepática, aumenta su severidad.</i>
<i>Condición genética</i>	<i>Hay diferencias genéticas que pueden aumentar la susceptibilidad a un fármaco.</i>
<i>Otros fármacos</i>	<i>La ingesta crónica de alcohol o barbitúricos produce una inducción de los enzimas microsomales que puede conducir a un aumento en la producción de metabolitos tóxicos.</i>
<i>Nutrición</i>	<i>Una nutrición pobre y alcoholismo puede producir deplección de las moléculas que protegen el hepatocito, como el glutatión, aumentando la susceptibilidad a la lesión farmacológica.</i>
<i>Preexistencia de enfermedad</i>	<i>Hay una mínima evidencia de que la susceptibilidad a hepatotoxicidad está aumentada en pacientes con enfermedad hepática.</i>
<i>Sexo</i>	<i>Hay mayor incidencia de reacciones hepatotóxicas idiosincráticas en mujeres.</i>

*Otras vías de
eliminación*

La existencia de otras vías de eliminación pueden "compensar" la disfunción hepática. Tanto la vía de eliminación hepática como la renal están involucradas en el Clearance del fármaco, y estos mecanismos pueden operar independientemente uno del otro excepto en pacientes con síndrome hepatorenal.

VI. CLASIFICACION DE LAS HEPATITIS MEDICAMENTOSAS [82]

Las enfermedades hepáticas se clasifican según la morfología de la lesión, su probable mecanismo y según sean agudas o crónicas.

VI.1. Lesión hepática aguda

VI.1.1. Citotóxica: Es una lesión celular hepática. Puede desarrollarse como necrosis, esteatosis o una forma mixta.

- *Necrosis:* Produce ictericia hepatocelular y un síndrome similar al de la hepatitis viral. Los niveles de transaminasas están muy elevados. Los niveles de fosfatasas alcalinas aumentan poco.

A menudo la necrosis hepática acaba en insuficiencia hepática fulminante que puede ser fatal en un 10-50% de los casos.

La sobredosificación de algunos fármacos puede conducir a necrosis de las células hepáticas.

Se han descrito casos de hepatitis después de la anestesia por Halotano. También se han descrito casos de hepatitis granulomatosa en pacientes sometidos a tratamiento con fármacos como fenilbutazona, sulfonamidas y alopurinol, en los cuales entre los lóbulos hepáticos se han hallado áreas localizadas con lesión celular y granulomas que pueden conducir a la muerte [83]. Algunos autores sugieren que los fármacos pueden actuar como haptenos, induciendo a una respuesta granulomatosa, expresiva de inmunidad mediada por células.

- *Esteatosis:* Es una lesión degenerativa del parénquima hepático que se manifiesta por leve ictericia y una elevación moderada de los niveles de transaminasas.

VI.1.2. Colestática: La colestasis es una detención del flujo hepático de la bilis. La ictericia se debe a una obstrucción anatómica del árbol biliar extrahepático o a una enfermedad hepática que impide el flujo biliar -colestasis intrahepática-. Suele ir acompañada de dolor abdominal, prurito y anorexia. Puede ser de dos tipos:

- *Hepatocanalicular:* Asociada a signos de hipersensibilidad.

- *Canalicular:* Es específica de la colestasis inducida por esteroides anabólicos y andrógenos C-17 alquilados. Su mecanismo de acción es desconocido, pero se postula que los andrógenos aumentan la permeabilidad de la pared del canalículo biliar, el agua atraviesa la pared y la bilis, más concentrada, que estancada en los canales intercelulares.

El diagnóstico de la colestasis es, generalmente, por el hallazgo de niveles de fosfatasa alcalina, más de 3 veces superiores a los normales y niveles de transaminasas moderadamente elevados.

Entre los fármacos causantes de la colestasis se encuentra el estolato de eritromicina, la clorpromazina y, sobre todo, los esteroides anabólicos.

El porcentaje de mortalidad por lesión colestática es inferior al de lesión citotóxica, estimándose que es menor a un 1%.

VI.1.3. Formas de ictericia citotóxica-colestática:

En general la colestasis con necrosis hepatocelular va acompañada de un aumento en las transaminasas de 2-4 veces superiores a los normales. Pueden ser debidas a fármacos como el ácido p-amino salicílico, sulfonamidas y fenilbutazona.

VI.2 Lesión hepática crónica

- *Hepatitis crónica y cirrosis*: Una hepatitis activa crónica puede ser el resultado de una necrosis post-cirrótica o post-hepatitis vírica. Se ha asociado a fármacos como la Nitrofurantoina.
- *Otras alteraciones hepáticas*:
 - Trombosis de las venas
 - Peliosis hepática
 - Tumores hepáticos benignos o malignos, Ej: adenoma hepatocelular y colangiocarcinoma. Su incidencia es más elevada en mujeres a las que se les había administrado anticonceptivos orales.
 - Porfiria: actúan como inductores los barbitúricos, los anticonceptivos y la griseofulvina.
 - Alteración lipídica: producida por tetraciclinas, corticoesteroides, alcohol y methotrexato.

VII . PRINCIPALES MEDICAMENTOS HEPATOTOXICOS. TABLA XIV. [84,85]

<i>Hepatotoxicidad</i>	<i>Directa</i>	<i>Idiosincrásica</i>
<i>Aguda</i>		
<i>Citotóxica</i>		
<i>Necrótica</i>	<i>Paracetamol</i>	-
<i>Esteatósica</i>	<i>Tetraciclinas</i>	-
<i>Hepatitis lobular (tipo hepatitis vírica)</i>	-	<i>Halotano</i> <i>Isoniazida</i> <i>Pirazinamida</i> <i>IMAO</i> <i>(iproniazida)</i> <i>Clorpromazina</i> <i>Eritromizina</i> <i>Fenitoína</i> <i>Sulfamidas</i>
<i>Colangioltica (hepatitis colestásica)</i>	-	
<i>Colestasis (sin hepatitis)</i>	<i>Esteroides</i> <i>anabolizantes</i> <i>Anticonceptivos</i> <i>orales</i> <i>Azatioprina</i>	-
<i>Hiperbilirrubinemia</i>	<i>Sulfamidas</i> <i>Salicilatos</i>	-
<i>Hemólisis (con déficit de G-6-PD)</i>	-	<i>Sulfamidas</i> <i>Fenacetina</i> <i>α-Metildopa</i>
<i>Crónica</i>		
<i>Reacción granulomatosa</i>	<i>Hidralazina</i> <i>Alopurinol</i>	-
<i>Hepatitis crónica activa</i>	-	<i>α-Metildopa</i> <i>Nitrofurantoina</i> <i>Perhexilina</i> <i>Amiodarona</i>
<i>Esteatonecrosis (tipo hepatitis alcohólica)</i>	-	
<i>Fibrosis/cirrosis</i>	<i>Hipervit. A</i> <i>Etanol</i> <i>Metotrexato</i>	-
<i>Lesiones vasculares</i>	<i>Anticonceptivos</i> <i>orales</i> <i>Anabolizantes</i> <i>Tioguanina</i>	-
<i>Adenomas</i>	<i>Anticonceptivos</i> <i>orales</i>	-
<i>Carcinoma hepatocelular</i>	<i>Anabolizantes</i>	-
<i>Angiosarcoma</i>	<i>Arsénico</i> <i>Anabolizantes</i>	-
<i>Alteraciones bioquímicas (por inducción enzimática)</i>	<i>Rifampicina</i> <i>Fenitoína</i>	-

CAPITULO VI.

METABOLISMO DE LOS MEDICAMENTOS EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA

I.INTRODUCCION [86]

Al depender los fármacos del hígado en su metabolismo, es importante conocer las posibles alteraciones del mismo, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática; dichas alteraciones del metabolismo pueden ser inespecíficas que afectan a un gran número de fármacos, o específicas en las que se alteran determinadas vías metabólicas y sólo hay respuesta anormal a un fármaco o un grupo reducido.

Los efectos de la enfermedad en la biotransformación ocurren cuando la enfermedad es grave y se encuentra disminuido el nivel de citocromo P-450, de pseudocolinesterasa, de colinesterasa y de aminopirina demetilasa [87]. Biopsias de hígado de pacientes con enfermedad hepática aguda muestran poca variación en la actividad de estos enzimas. Los niveles de citocromo P-450 son normales en el hígado graso, hepatitis viral aguda y cirrosis biliar primaria, mientras que en la hepatitis alcohólica y cirrosis activa hay un descenso de un 30-50% del mismo [88].

Con respecto a las reacciones metabólicas, las de fase I se encuentran en general más afectadas que las de fase II. Las reacciones oxidativas se afectan más que las reacciones de conjugación. Enfermedades que afectan la región pericentral como la hepatitis alcohólica se asocian con alteración en las reacciones de oxidación, sin embargo, aquellas que afectan la región periportal como la hepatitis crónica en ausencia de cirrosis no alteran la oxidación. La reacción de oxidación se va afectando gradualmente en enfermedades como la cirrosis biliar primaria que en sus primeros estadios alcanza la región periportal, con evolución a un estadio terminal en cirrosis.

Las reacciones de glucuronoconjugación se mantienen relativamente tanto en la enfermedad hepática aguda como en la crónica, lo cual se atribuye a la existencia de una reserva enzimática que se activa con la enfermedad, a la localización protegida de estos enzimas tras una barrera lipofílica, o a la glucuronoconjugación extrahepática en riñón o intestino. En hepatopatías graves puede aumentar la vida media de fármacos como el cloranfenicol, rifampicina y lincomicina al no poder conjugarse. El paracetamol que se metaboliza por conjugación con sulfato y glucurónico, sólo ve alterado su metabolismo en enfermedades graves como la cirrosis.

La reacción de acetilación pericentral, al igual que la oxidación, parece decrecer tanto en la enfermedad hepática aguda como en la crónica. Sin embargo, en el caso de la procainamida, que se metaboliza por hidrólisis y acetilación, en las enfermedades hepáticas la hidrólisis se encuentra deprimida mientras que la acetilación apenas se modifica [89].

Narang y col.[90] mediante estudios de biopsias de hígado de 97 pacientes con diferentes tipos de enfermedad hepática, encuentran una disminución de la actividad aminopirina demetilasa y de la bilirrubina UDP glucuroniltransferasa.

Vamos a considerar en este capítulo las alteraciones que se producen tanto a nivel farmacodinámico, como a nivel farmacocinético por la presencia de enfermedad hepática en el individuo; en este aspecto hay autores que consideran que dicha enfermedad debe ser amplia para que se altere el metabolismo de los fármacos, por la multiplicidad de las funciones hepáticas y por los diferentes sistemas enzimáticos existentes. Otros autores indican lo contrario.

II. ALTERACIONES FARMACODINAMICAS EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA

[91]

TABLA XV. Alteraciones farmacodinámicas en la insuficiencia hepática:

Tranquilizantes	
Analgésicos opiáceos	Aumento de la sensibilidad cerebral
Sedantes	
Anticolinérgicos	Constipación
Opiáceos (codeína)	
Antiácidos	
Sales de hierro	
AAS	
Aines	Hemorragia gastrointestinal
Corticoides	(aumento de amoníaco)
Anticoagulantes	
Ac. etacrínico	
Diuréticos	Hipokalemia
Anfotericina	

Este esquema representa las modificaciones farmacodinámicas que se producen en la insuficiencia hepática y que pueden desencadenar todas ellas cuadros de Encefalopatía hepática.

Diversos autores han demostrado que los enfermos hepáticos poseen una mayor sensibilidad para ciertos fármacos. Este hecho se ha observado en los medicamentos que actúan a nivel del sistema nervioso central, como los

sedantes, neurolépticos y narcóticos, para los cuales la respuesta está anormalmente acentuada, pudiendo precipitar encefalopatía hepática y aumentando también el riesgo de depresión respiratoria. Esta alteración puede deberse a una disminución de la unión a proteínas, a la concentración y actividad de sus metabolitos, o una alteración en el número de los receptores. Esta mayor sensibilidad puede presentarse también con los IMAO, por lo que en caso necesario se aconseja el uso de antidepresivos tricíclicos [92].

Por otra parte, hay que tener especial precaución con los fármacos que pueden aumentar, directa o indirectamente, los niveles de amonio plasmático, por estar éstos estrechamente implicados en la encefalopatía hepática. Entre los factores que incrementan el amonio destacan las hemorragias gastrointestinales. La sangre es rica en compuestos nitrogenados (100 ml = 15-20 g proteínas) y esto supone, tras la actuación de las bacterias proteolíticas intestinales, una sobrecarga de amonio. Además, si la pérdida de sangre es considerable, el cuadro se agrava, pues la hipovolemia comporta una hipoperfusión cerebral y renal y esta última conlleva una disminución de la excreción de urea y, por tanto, un incremento amoniaco. Los hepatópatas son de por sí más propensos a las hemorragias, pues si existe colestasis, ésta dificulta la absorción de vitamina K, por estar disminuida la cantidad de ácidos biliares encargados de emulsionar las grasas y además el hígado lesionado no es capaz de producir en cantidad adecuada los factores II (protrombina), VII, IX y X de la coagulación. La trombocitopenia y la hipertensión portal aumentan la susceptibilidad a las hemorragias. Por tal motivo deben evitarse los anticoagulantes orales, siendo también desaconsejables los fármacos, que pueden provocar úlceras gastroduodenales, entre los que se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos.

Otro factor que contribuye a aumentar los niveles sanguíneos de amonio es la constipación, ya que permite que las bacterias proteolíticas de

la flora intestinal se encuentren mucho más tiempo en contacto con las sustancias nitrogenadas fecales y den lugar a un aumento de la formación y absorción de amoníaco y de otros compuestos nitrogenados. Debe tenerse en cuenta esto con ciertos fármacos utilizados en patología gastrointestinal, como los anticolinérgicos, opiáceos, antiácidos con aluminio, fármacos con hierro, etc.

Otro grupo de fármacos que deben utilizarse con precaución en hepatopatías son los que pueden producir una depleción de potasio, pues la hipokalemia estimula directamente la producción renal de amonio y es un factor precipitante de encefalopatía hepática; este es el caso de algunos diuréticos -furosemida y tiazidas-. En éstos, además de la depleción de potasio, la alcalosis hipoclorémica incrementa los niveles de amoníaco frente a los del ion amonio, que no atraviesan la barrera hematoencefálica.

III. ALTERACIONES FARMACOCINETICAS EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA

[91]

Las alteraciones farmacocinéticas en la IH dependen en gran parte de la gravedad de la lesión. Es necesario que ésta sea importante para que se observen cambios significativos en el metabolismo y excreción de los fármacos. En primer lugar la mayoría de los fármacos pueden metabolizarse por distintos sistemas enzimáticos, de tal forma que si uno está afectado, el otro puede compensar esta deficiencia en el proceso de biotransformación. En segundo lugar otros órganos pueden tener una mayor participación en la excreción de los medicamentos cuando el hígado está afectado.

Los procesos patológicos, que traen como consecuencia modificaciones en la farmacocinética de los medicamentos, son:

- La disminución de las enzimas que metabolizan los fármacos
- Los cambios en la circulación sanguínea hepática -formación de *shunts*-
- Los cambios en la arquitectura hepática -formación de tejido fibroso, infiltración grasa-
- Los cambios en la secreción biliar.

Las modificaciones farmacocinéticas en la IH no sólo se producen a nivel de la eliminación de los fármacos, si no también a nivel de la absorción y distribución de los mismos.

III.1. A nivel de absorción

Diversas patologías hepáticas, como la colestasis y la hipertensión portal, pueden interferir en la absorción de algunos fármacos.

En la colestasis, debido al déficit de bilis, está disminuida la absorción de sustancias lipófilas, ya sean grasas o vitaminas liposolubles que forman parte de la dieta y medicamentos de carácter lipófilo, tales como la ciclosporina y la griseofulvina. Esto puede originar esteatorrea y cuadros de déficit vitamínicos, así como disminución en la biodisponibilidad de ciertos medicamentos.

La existencia de hipertensión portal, consecuencia de la obstaculización del flujo sanguíneo hepático, puede provocar una disminución en la absorción de los fármacos.

III.2. A nivel de distribución

Las alteraciones en los procesos de distribución de los fármacos en las hepatopatías se producen principalmente por cambios en la unión a proteínas plasmáticas. Como se sabe, la albúmina y la α -1-glicoproteína son las principales proteínas transportadoras de los fármacos en la circulación sistémica. En la IH disminuye la albúmina sérica, reduciéndose por tanto el número de uniones disponibles. Además, se originan cambios cualitativos en la molécula de albumina y también desplazamientos de fármacos unidos a ella por sustancias endógenas como la bilirrubina o los ácidos biliares que se acumulan en estos tipos de pacientes. Esto produce cambios en la fracción libre de fármaco, que es la que accede a los tejidos y la que está disponible para ser metabolizada. No obstante, esta alteración puede hacer que el fármaco alcance con mayor facilidad los puntos de eliminación y que, en conjunto, la disminución en la fijación a proteínas plasmáticas tenga consecuencias escasas [93].

III.3. A nivel de la eliminación

El hígado es el principal órgano responsable del metabolismo de los fármacos; es lógico, pues, que ante una hepatopatía se alteren diversos parámetros farmacocinéticos de los medicamentos cuyo metabolismo sea predominantemente hepático.

No obstante, se han de tener en cuenta las siguientes consideraciones:

a) Los fármacos son transformados por numerosas vías metabólicas y no necesariamente todas ellas deben afectarse por igual en los pacientes con hepatopatía.

Por regla general las vías metabólicas menos afectadas son las que corresponden a procesos de conjugación por glucuroniltransferasas y sulfotransferasas. Este hecho puede influir a la hora de seleccionar el medicamento más apropiado para ser utilizado en pacientes hepáticos. Así entre las benzodiazepinas, las de elección en caso de IH son el oxacepam, loracepam y temacepam, que sólo sufren glucuronoconjugación -ya citado-.

b) No todas las afecciones hepáticas llevan asociado el mismo grado de deterioro de la capacidad de biotransformación de fármacos [94].

Se ha observado que la cirrosis es la alteración hepática más importante que influye en la disposición de los fármacos, pues hay una reducción de la función hepática y de la masa celular, así como una disminución del flujo hepático, mientras que en la hepatitis la alteración es de menor importancia.

c) Organos como el riñón y el pulmón desempeñan un papel nada despreciable en el metabolismo de los fármacos.

d) La enfermedad hepática puede afectar a otros procesos directamente relacionados con la farmacocinética de los fármacos en el organismo:

- Con el desarrollo de *shunts* o con la insuficiencia renal secundaria el deterioro de la capacidad de eliminación se ve acentuado.

- Con la disminución de la unión a las proteínas el proceso de eliminación puede verse facilitado.

e) La administración conjunta de ciertos fármacos puede producir inducción o inhibición enzimática.

IV. PARAMETROS FARMACOCINETICOS AFECTADOS EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA [95]

IV.1. BIODISPONIBILIDAD

Es la fracción de la dosis de un fármaco administrado que alcanza la circulación sistémica.

El hígado por su situación entre las zonas de absorción entérica y la circulación sistémica, puede influir en la biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía oral -es el llamado efecto de primer paso-.

La biodisponibilidad oral, F , se calcula según la fórmula $F = 1 - E$, en donde E es el coeficiente de extracción hepático.

Pequeños cambios en el coeficiente de extracción producirán grandes cambios en la biodisponibilidad. Así pues, cuando $E = 0.95$, el valor de F es 0.05 y en el caso de ser $E = 0.90$, F será 0.10, que es un valor doble del anterior [96].

Fármacos de alta extracción como el propranolol, petidina, pentazozina, labetalol, clorometiazol ... tienen un importante efecto de primer paso y por tanto una baja biodisponibilidad oral, la cual, en caso de IH, está significativamente aumentada. Así, para el clometiazol la biodisponibilidad puede aumentar hasta diez veces, precisando por lo tanto un importante ajuste de la dosis.

Fármacos de baja extracción como el diazepam, clordiazepóxido... no tienen prácticamente efecto de primer paso y la biodisponibilidad oral no se verá afectada en la insuficiencia hepática.

IV.2. VIDA MEDIA DE UN FARMACO

Determina el tiempo necesario para que la cantidad de fármaco en el organismo se reduzca a la mitad. Depende de la distribución del fármaco y de su eliminación.

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \cdot Vd}{Cl_s}$$

Vd = volumen de distribución

Cl_s = aclaramiento sistémico

$$t_{1/2} = \frac{K}{0.693}$$

K = cte de eliminación

IV.3. VOLUMEN DE DISTRIBUCION

Es una variable farmacocinética que relaciona la cantidad de fármaco en el organismo con su concentración. Equivale al volumen en que el fármaco administrado es distribuido.

$$Vd = \frac{\text{dosis (mg)}}{\text{concentración plasmática (mg/l)}}$$

IV.4. ACLARAMIENTO

Es el volumen sanguíneo en el que el fármaco es completamente eliminado por unidad de tiempo, y es igual al producto del flujo sanguíneo del órgano de eliminación (Q) por el coeficiente de extracción (E).

$$Cl = Q \cdot E$$

El concepto de aclaramiento es un concepto aditivo. Si un fármaco es eliminado por distintos órganos, el aclaramiento total sistémico será la suma del aclaramiento individual de los distintos órganos. Si un fármaco es eliminado por un solo órgano (Ej.:hígado) el aclaramiento sistémico es igual al aclaramiento del órgano.

$$Cl \text{ \u00f3rgano} = \frac{\% \text{ eliminación del \u00f3rgano}}{C}$$

C = concentración plasmática del fármaco

% eliminación del \u00f3rgano = % en que el compuesto es eliminado por el \u00f3rgano.

El aclaramiento hep\u00e1tico viene determinado por la liberaci\u00f3n hep\u00e1tica del f\u00e1rmaco que, a su vez, depende del flujo sangu\u00edneo hep\u00e1tico, del f\u00e1rmaco que alcanza los sinusoides hep\u00e1ticos, del metabolismo hep\u00e1tico y de la secreci\u00f3n biliar. Bajo este criterio los f\u00e1rmacos pueden dividirse en dos grupos:

1. Aqu\u00e9llos en los que el aclaramiento est\u00e1 limitado principalmente por procesos de recaptaci\u00f3n y metabolismo (limitaci\u00f3n de capacidad). Son

fármacos sin una primera fase de metabolismo hepático, y una dosis administrada oral, después de ser absorbida alcanzará la circulación sistémica.

2. Aquellos en los que el aclaramiento está limitado principalmente por la liberación hepática (serán sensibles a alteraciones de flujo sanguíneo). Son fármacos que tienen una primera fase de metabolismo hepático y la disponibilidad sistémica del fármaco se verá afectada por cambios en la capacidad metabólica hepática.

IV.5. FLUJO SANGUINEO HEPATICO

En algunas ocasiones la enfermedad hepática va acompañada de alteraciones en el flujo sanguíneo hepático, por la existencia de *shunts* intra y extrahepáticos que pueden afectar la cinética de los fármacos. Ej.: en enfermos cirróticos el flujo sanguíneo total está disminuido, mientras que en casos de hepatitis viral es normal o está aumentado. Existen otros factores que pueden alterar el flujo sanguíneo hepático: fisiológicos -postura supina, ingesta de alimentos, etc.-; patológicos -hipotiroidismo, insuficiencia cardiaca congestiva, obstrucción circulatoria, etc.-; farmacológicos -glucagón, isoprenalina, fenobarbital, etc.-.

Los fármacos cuya cinética depende del flujo sanguíneo son principalmente aquellos que actúan sobre el sistema cardiovascular y sistema nervioso.

Para determinar el flujo sanguíneo se utiliza una infusión de Bromosulfotaleína o verde de Indocianina. La determinación se hace por:

$$Q = \frac{\% \text{colorante eliminado}}{\text{colorante arterial} - \text{colorante en vena hepática}} \times \frac{1}{\text{hematocrito}}$$

IV.6. COEFICIENTE DE EXTRACCION

Puede definirse como la diferencia entre la fracción del fármaco que entra en el órgano y la fracción que sale. El aclaramiento hepático sería:

$$Cl_H = \frac{Q \cdot C_i - Q \cdot C_o}{C_i} = Q \frac{C_i - C_o}{C_i}$$

Q = flujo sanguíneo del órgano

C_i = concentración del fármaco que entra en el órgano

C_o = concentración de fármaco que sale del órgano

El coeficiente de extracción depende:

- Del flujo sanguíneo de los órganos de eliminación.
- De la capacidad inherente a los órganos para eliminar el fármaco de la circulación.
- De la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas y componentes celulares sanguíneos.

La eliminación de los fármacos, cuyo coeficiente de extracción hepática es elevado, está limitada por la proporción en que el sistema portal hepático y las arterias hepáticas pueden transportarlos al hígado. Son los fármacos que clásicamente se clasificaban como limitados por el flujo. En estos fármacos el coeficiente de extracción (E) se aproxima a la unidad y la biodisponibilidad será baja (F→0).

$$F = 1 - E \quad F = \text{biodisponibilidad}$$

Se vio en el primer apartado que aunque el coeficiente de extracción disminuya levemente (ej. : de 0.95 a 0.90) la disponibilidad será el doble (de 0.05 a 0.10) de ahí su importancia en enfermos hepáticos.

Como ya hemos citado, el aclaramiento de los fármacos de coeficiente de extracción hepática alto, es sensible a los cambios del flujo sanguíneo hepático.

Por este motivo, en las enfermedades hepáticas en que hay una disminución del flujo sanguíneo hepático, ej.: en pacientes con enfermedad hepática crónica, la dosis de estos fármacos deberá reducirse al menos en un 50%. En pacientes cirróticos hay un motivo adicional para disminuir la dosis: la presencia de *shunts* intra y extrahepáticos, pues se disminuye el contacto del fármaco con los lugares de eliminación produciéndose un aumento de la biodisponibilidad.

Para algunos fármacos esta disminución del aclaramiento se produce sin variación del volumen de distribución, con lo que se produce un aumento de la vida media del fármaco. Al no variar el volumen de distribución, la cantidad de fármaco que debe administrarse para llegar a la concentración plasmática requerida no cambia, pero al aumentar la vida media, el tiempo necesario para la caída de estos niveles será superior (3 o 4 veces el de la vida media).

Entre estos fármacos podemos citar: lidocaína, meperidina, metoprolol, morfina, nortriptilina, pentazocina, propoxifeno, propranolol, verapamil (ver tabla de pág 151).

IV.7. UNION DEL FARMACO

La unión de los fármacos a los distintos constituyentes de la sangre y tejidos varía extensamente según la naturaleza química del fármaco.

La unión puede ser de dos tipos:

1. Unión restrictiva: cuando al pasar por el hígado sólo es eliminado el fármaco libre circulante. En este caso el coeficiente de extracción es menor o igual a la fracción plasmática del fármaco libre.
2. Unión no restrictiva: cuando al pasar por el hígado se elimina tanto el fármaco libre, como el que no lo está. El coeficiente de extracción es mayor que la fracción plasmática del fármaco libre.

Así pues, podríamos especificar más la clasificación de los fármacos (ver cuadro de pág 152):

- Fármacos limitados por el flujo: lidocaína, propranolol, petidina, pentazocina, propoxifeno, nortriptileno, morfina.
- Fármacos limitados por la capacidad insensibles a la unión del fármaco. Ej.: amilobarbitona, antipirina, cloranfenicol, mexobarbitona, paracetamol, teofilina, tiopentona.
- Fármacos limitados por la capacidad sensibles a la unión del fármaco. Ej.: clordiazepóxido, clorpromacina, clindamicina, diazepam, digitoxina, fenitoína, lorazepam, oxacepam, quinidina, tolbutamida, warfarina.

Es importante considerar el grupo de fármacos limitados por la capacidad y con unión restrictiva, pues si hay una disminución en la unión, repercute en un incremento proporcional al aclaramiento del fármaco, sin alteración en el proceso de eliminación hepática [12].

Al ser la fracción libre del fármaco lo que se distribuye por los tejidos, cambios en la unión plasmática del fármaco pueden tener efectos significativos, no sólo para la eliminación del fármaco por procesos metabólicos, sino también por la concentración en los receptores.

Una enfermedad hepática puede afectar la unión plasmática del fármaco por disminución de la albúmina sérica (que es la proteína más importante

involucrada en la unión a fármacos). Cambios cualitativos en la molécula de albúmina o el desplazamiento del fármaco por sustancias endógenas como la bilirrubina o ácidos biliares que se acumulan en pacientes con enfermedad hepática, son otros posibles mecanismos de modificación en la unión a proteínas (citados ya anteriormente).

Los fármacos cuyo coeficiente de extracción es bajo, son más sensibles a las variaciones en la unión a los constituyentes sanguíneos que a variaciones en el flujo hepático.

**Cambios farmacocinéticos en algunos fármacos dependientes del
flujo sanguíneo[97].**

Fármaco	Fración de extracción	Unión a proteínas	Enfermedad hepática	Vía de administración	Cambio de biodisponibilidad (%)	Disminución del aclaramiento (%)
Clometiazol	0.90	64	Cirrosis	p.o.	+1000	94
			Cirrosis	i.v.	-	29
Labetalol	0.70	50	Cirrosis	p.o.	+91	62
			Cirrosis	i.v.	-	26
Lidocaína	0.70	45-80	Cirrosis	i.v.	-	40
			HAV	i.v.	-	3.35
Meperidina	0.50	65-75	Cirrosis	p.o.	+81	36
			Cirrosis	p.o.	+40	58
			Cirrosis	i.v.	-	50
			HAV	i.v.	-	9.49
Pentazocina	0.80	60-70	Cirrosis	p.o.	+278	46
Propranolol	0.64	93	Cirrosis	p.o.	+42	33
			Cirrosis	i.v.	-	52
			HAV	i.v.	-	46

HAV: hepatitis aguda vírica

i.v.: vía intravenosa

p.o.: vía oral

Cambios farmacocinéticos en algunos fármacos dependientes de la capacidad metabólica [97].

Fármaco	Fración de extracción	Unión a proteínas	Enfermedad hepática	Vía de administración	Cambio de la fracción libre (%)	Cambio del aclaramiento (%)
A. Unión a proteínas dependientes						
Clindamicina	0.23	93	Cirrosis	i.v.	-	-59
			HC	i.v.	-	-26
			HAV	i.v.	-	-2
Clordiazepóxido	-	-	Cirrosis	i.v.	-	-50
			HAV	i.v.	-	-66
Clorpromazina	0.22	98	Cirrosis	-	¿0?	+47
Diazepan	0.03	98	Cirrosis	i.v.	+210	-50
			Cirrosis	i.v.	-	-51
			HAV	i.v.	-	-42
Digitoxina	0.005	97	-	-	-	-
Fenitoína	0.03	90	HAV	i.v.	+27	+18
Lorazepan	-	-	Cirrosis	i.v.	+68	+8
			HAV	-	+32	-1
Oxazepan	-	-	Cirrosis	p.o.	+16	+14
Quinidina	0.27	82-90	-	-	-	-
Tolbutamida	0.02	95	HAV	i.v.	+28	+44
Warfarina	0.003	99	HAV	p.o.	0	0
			HAV	p.o.	0	+21
B. Unión a proteínas independientes						
Ampicilina	-	-	Cirrosis	i.v.	-	-18
Antipirina	0.07	10	Cirrosis	i.v.	-	-69
			Cirrosis	p.o.	-	-54
			HC	p.o.	-	-59
			HAV	p.o.	-	-37
			HAV	p.o.	-	-33
Cloranfenicol	0.28	60-80	HAV	i.v.	-	-46
Hexobarbital	0.16	-	Cirrosis	i.v.	-	-62
			Cirrosis	i.v.	-	-43
			HAV	i.v.	-	-46
Teofilina	0.09	50-60	Cirrosis	p.o.	+102	-70
			Cirrosis	i.v.	+33	-32

HAV: hepatitis aguda vírica; HC: hepatitis crónica.

V. MODIFICACIONES DEL METABOLISMO DE LOS FARMACOS EN LAS DIFERENTES ENFERMEDADES HEPATICAS [98]

V.1. Hepatitis vírica aguda

En esta enfermedad el flujo sanguíneo permanece igual o aumenta ligeramente, la masa y función hepatocelular disminuyen y la albúmina se mantiene [99]. Disminuye principalmente el aclaramiento de fármacos de depuración elevada y de los de depuración baja y poco fijados a las proteínas plasmáticas

V.2. Hepatitis alcohólica

El flujo sanguíneo y la albuminemia no se alteran o disminuyen ligeramente. La función del hepatocito disminuye y la masa hepatocelular puede aumentar, disminuir o permanecer inalterada [99]. Una evolución durante años de hepatitis alcohólica conduce a necrosis de los hepatocitos y producción de cirrosis.

V.3. Hígado graso

En un estudio realizado en 21 diabéticos no insulino dependientes, afectados de hígado graso, se investigó la posible alteración del metabolismo de los fármacos por medida de aclaramiento de antipirina, concentración de citocromo P-450, tamaño de hígado y extensión de la infiltración. Los dos primeros parámetros se observó que estaban disminuidos, mientras que no se

encontró correlación entre la extensión de la infiltración no interfiere el flujo o función hepática, no se verá alterado el metabolismo [100].

V.4. Fibrosis

Sotaniemi y col. [101] enfocaron su atención en la relación entre fibrosis hepática en la enfermedad alcohólica hepática y metabolismo de los fármacos. En esta situación hay una alteración del flujo, estructura y función hepática, por acumulación de colágeno, la cual indican es causa de la disminución de la capacidad de metabolización. Encontraron también un paralelismo entre el aclaramiento de antipirina y el proceso fibrótico, pero no observaron relación con la concentración de citocromo P-450. Los resultados sugieren que la acumulación de colágeno es un factor más importante en la alteración del metabolismo que la actividad monooxigenasa.

V.5. Cirrosis

Hay un déficit del funcionalismo y de la circulación hepática. En la cirrosis moderada la masa hepatocelular puede aumentar ligeramente, mientras que el flujo sanguíneo y la concentración de albúmina disminuyen y la función hepatocelular se mantiene. En la cirrosis grave, todos estos parámetros disminuyen [99].

Después de la administración oral en el paciente cirrótico será menor el metabolismo de primer paso y la biodisponibilidad será mayor. Una vez que el fármaco está en sangre, el aclaramiento en el paciente cirrótico también será menor aunque este cambio es relativamente pequeño en algunos pacientes para los fármacos de depuración elevada. Si la cirrosis es grave como para disminuir la concentración de albúmina en sangre, se verán

afectados los fármacos de depuración baja muy fijados a las proteínas plasmáticas y de naturaleza ácida como la fenitoína y tolbutamida

CAPITULO VII.

AJUSTE DE DOSIS Y MANEJO DE MEDICAMENTOS EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA.

I. INTRODUCCION.

Al utilizar fármacos en el enfermo hepático nos debemos plantear la posibilidad de que esté aumentada la respuesta -porque esté reducida su eliminación o aumentada la sensibilidad- y que el propio fármaco pueda empeorar la función hepática.

Al valorar el riesgo debe tenerse en cuenta el tipo de enfermedad hepática y su gravedad. El hígado tiene una gran reserva funcional, como hemos demostrado en este trabajo y las alteraciones del metabolismo de los fármacos son relevantes cuando el grado de afectación hepática es grave. Las consecuencias siempre serán mayores con los fármacos que presentan un índice terapéutico pequeño tales como los hipoglucemiantes orales, cloranfenicol, lidocaína, teofilina, etc. los cuales deben evitarse, utilizar a dosis más bajas o monitorizar para ajustar la dosis.

A continuación se expone una tabla con la dosificación de los fármacos que afectan mayormente al hígado y la enfermedad que éstos producen [102].

TABLA XI. Guía de dosificación farmacológica en enfermedad hepática.

Fármaco	Enfermedad	Dosificación
β-Bloqueantes		
Atenolol	Cirrosis	No modificar la dosis. El aclaramiento renal no cambia en pacientes cirróticos, estimado un 50% del aclaramiento total.
Bisoprolol	LD leve severa	No es necesario ajuste de la dosificación, pero no se debe de exceder la dosis de 10 mg por día.
Esmolol	Cirrosis	No cambia en enfermedad hepática crónica estable.
Labetalol	Cirrosis	Es probablemente necesario una reducción de la dosis.
Metoprolol	Cirrosis	Necesario una reducción de la dosis.
Propranolol	Cirrosis	Lentificación del ritmo cardíaco, esto puede ocurrir con las dosis convencionales en enfermos cirróticos. Se recomienda emplear una dosis inicial baja y monitorizar regularmente el ritmo cardiaco. Raramente puede dar lugar a E.H.
Anestésicos intravenosos		Debido a que incrementan la sensibilidad cerebral, estos agentes deben ser utilizados con cautela en enfermedad hepática.
Etomidato	Cirrosis	No modificar la dosis
Fentanilo	Cirrosis	No modificar la dosis
Tiopentano	Cirrosis	No modificar la dosis
Analgésicos		
Antiinflamatorios no esteroideos		Los agentes de este grupo pueden perjudicar la función renal e incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal en cirrosis.

Fármaco (cont.)	Enfermedad	Dosificación
Ibuprofeno	ALD leve severa	No modificar. Evitar en enfermedad hepática severa.
Ac. Mefenámico	Cirrosis	No modificar la dosis.
Naproxeno	CLD Cirrosis	Reducir la dosis aproximadamente en un 50% en pacientes cirróticos.
Fenilbutazona	Cirrosis CAH	No modificar. Evitar en enfermedad hepática severa
Analgésicos		
Aspirina	ALD	No modificar. Evitar en enfermedad hepática severa.
Dextropropoxifeno (Propoxifeno)	Cirrosis	Evitar. Incrementa la sedación en enfermos cirróticos.
Paracetamol (Acetaminofeno)	Cirrosis Ascitis Shunts AVH	No modificar la dosis. Parece bien tolerado en cirrosis. Puede ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos en uso prolongado. En AVH no modificar la dosis.
Aalgésicos fuertes		
Metadona	CLD leve moderada severa	Evitar en enfermedad hepática severa
Morfina	Cirrosis	No modificar la dosis en enfermedad hepática leve. Puede ocurrir un importante metabolismo extrahepático en cirrosis, particularmente en pacientes con antecedentes de E.H., puede darse una sedación excesiva.
Pentazocina	Cirrosis	Reducir la dosis o evitar.

Fármaco (cont.)	Enfermedad	Dosificación
Petidina (Meperidina)	AVH Cirrosis	Se incrementa el efecto narcótico en cirrosis. La reducción de la dosis es más importante para la administración oral que para la i.v. También puede precipitar E.H. debido a un incremento en la sensibilidad cerebral.
Agentes antianginosos		
Mononitrato de Isosorbide-5-	Cirrosis	No modificar la dosis
Ansiolíticos Hipnóticos-Sedantes		Debido al incremento en la sensibilidad es mejor evitar el uso de estos fármacos en enfermedad hepática severa
Barbitúricos		
Amilobarbital	Cirrosis	Reducir la dosis en cirróticos
Ciclobarbital	HAV Cirrosis	Reducir la dosis en cirróticos
Hexobarbital	HAV Cirrosis leve severa IC OJ	No reducir la dosis. Evitar en enfermedad hepática severa.
Benzodiazepinas		Estos fármacos pueden exacerbarse o precipitar E.H. en pacientes con cirrosis o enfermedad hepática aguda severa, es mejor evitarlos o usarlos con precaución y en dosis reducidas. El oxacepam y loracepam parecen seguros en la cirrosis.
Alprazolam	Cirrosis	Reducir la dosis en un 50-60% o evitar en cirróticos.
Brotizolam	Cirrosis	Reducir la dosis.

Fármaco (cont.)	Enfermedad	Dosificación
Clotiazepam		Reducir la dosis o evitar en cirróticos.
Clordiazepóxido	AVH Cirrosis ALD	Evitar
Diazepam	Cirrosis CAH Ascitis AVH IC OJ C _a	Reducir la dosis aproximadamente un 50% en cirróticos y evitar en enfermedad hepática aguda o severa.
Lorazepam	AVH Cirrosis	No modificar la dosis.
Midazolam	Cirrosis	Reducir la dosis en un 50% en cirróticos.
Nitrazepam	Cirrosis	Reducir la dosis. El aclaramiento intrínseco puede verse reducido.
Oxacepam	AVH Cirrosis	No modificar la dosis.
Temazepam	Cirrosis	Puede ser utilizado con las dosis habituales en pacientes con cirrosis no descompensada.
Triazolam	Cirrosis	Reducir la dosis o evitar en cirróticos.
Otros		
Clormetiazona	Cirrosis	Reducir la dosis oral en un 50%.
Zopiclona	Cirrosis	Evitar en cirrosis. Puede exacerbar la E.H.

Fármaco (cont.)	Enfermedad	Dosificación
Antiarrítmicos		
Encainida	Cirrosis	No se incrementa el efecto farmacológico en cirrosis porque se encuentra reducida la formación del metabolito activo.
Lidocaína	AVH Cirrosis	Reducir la dosis en hepatitis aguda y cirrosis descompensada.
Lorcainida	Cirrosis ALD	Reducir la dosis aproximadamente un 25%. Debido a la reducción del aclaramiento debe ser usado con cautela en pacientes con cirrosis.
Quinidina	CAH Cirrosis	Reducir la dosis aproximadamente un 70% en enfermedad hepática severa.
Tocainida	Cirrosis	El aclaramiento extrarrenal no se modifica. Monitorizar los niveles plasmáticos.
Antibacterianos		
Amikacina	Cirrosis	No modificar la dosis.
Ampicilina	Cirrosis	No modificar la dosis.
Aztreonam	Cirrosis PBC	No modificar la dosis.
Carbenicilina	LD	No modificar la dosis.
Cefoperazona	LD Cirrosis AVH FL	Reducir moderadamente la dosis en enfermedad hepática severa.
Cefotaxima	Cirrosis	Reducción moderada de la dosis en enfermedad hepática severa.
Ceftazidima	IC CLD	No modificar la dosis.

Fármaco (cont.)	Enfermedad	Dosificación
Ceftriazona	Cirrosis Ascitis	No modificar la dosis.
Cefurozima	Cirrosis	No modificar la dosis.
Cloranfenicol	AH Cirrosis	Evitar. En cirrosis se puede incrementar su toxicidad.
Clindamicina	AH CAH Cirrosis	No modificar la dosis.
Eritromicina	Cirrosis	No modificar la dosis.
Gentamicina	Cirrosis	Monitorizar las concentraciones plasmáticas.
Metronidazol	Cirrosis	No modificar la dosis en enfermedad hepática leve y reducirla en enfermedad hepática severa.
Mezlocilina	Cirrosis	Disminuir la dosis en un 50%. El aclaramiento renal es aproximadamente un 50% del total y no cambia en enfermedad hepática.
Nafcilina	Cirrosis OJ	Reducir la dosis. El aclaramiento renal es de 1/2 a 1/3 del aclaramiento total.
Perfloxacina	ADL	Debido a la posibilidad de efectos colaterales la dosis debe ser restringida a 400 mg una vez al día en pacientes cirróticos.
Vancomicina	LD	Reducir la dosis aproximadamente un 60%.

Fármaco (cont.)	Enfermedad	Dosificación
Anticoagulantes		
Parenterales		
Heparina	Cirrosis	Monitorizar los efectos a las dosis usuales.
Orales		La respuesta a los anticoagulantes orales puede verse marcadamente alterada en ictericia obstructiva (debido a una reducción en la absorción de la vitamina K). El índice de protrombina debe ser monitorizado.
Warfarina	AVH	Controlar y ajustar la dosis.
Antidepresivos		
Amitriptilina	Cirrosis Shunts	Los efectos de la depresión cerebral en la cirrosis son menos severos que con Tranilcipromina. Utilizar con cuidado, monitorizar los niveles plasmáticos y la respuesta del paciente.
Tranilcipromina	Cirrosis	Evitar. Pueden ocurrir en cirrosis marcados efectos de depresión cerebral.
Antiepilépticos		
Fenobarbital	AVH Cirrosis	En enfermedad hepática severa pueden incrementarse los efectos colaterales (p.e. ataxia). Monitorizar los niveles plasmáticos y ajustar la dosis en consecuencia. Puede empeorar la E.H.
Fenitoina	AVH Cirrosis	Utilizar a dosis habituales en enfermedad hepática severa. El aclaramiento puede verse reducido en cirrosis, es aconsejable monitorizar los niveles plasmáticos y ajustar la dosis.

Fármaco (cont.)	Enfermedad	Dosificación
Primidona	AVH	No modificar la dosis. Monitorizar los efectos.
Ac. Valproico	Cirrosis	Reducir la dosis.
Antihistamínicos		
Difenhidramina	Cirrosis	No modificar la dosis, generalmente es segura en enfermedad hepática.
Antineoplásicos		
Ciclofosfamida	LF	Reducir la dosis.
Antipsicóticos		
Clorpromacina	Cirrosis	Evitar. Puede originar o precipitar E.H. en cirrosis debido a un incremento en la sensibilidad cerebral.
Antituberculosos		
Isoniazida	Cirrosis	Reducir la dosis en enfermedad hepática severa.
Ac. paraamino salicílico	Cirrosis AVH	No modificar la dosis.
Rifampicina	Cirrosis	Reducir la dosis. Sí se utilizan las dosis habituales aumenta el riesgo de hepatotoxicidad en los pacientes con la función hepática alterada.

Fármaco (cont.)	Enfermedad	Dosificación
Antiulcerosos		
Cimetidina	CLD Cirrosis E.H.	La dosis usual es segura en enfermedad hepática leve pero utilizar con precaución y reducir la dosis en enfermedad hepática severa. Aumenta el riesgo de toxicidad en el S.N.C. en cirrosis originada por una alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. En pacientes con E.H. está reducido el aclaramiento total, se recomienda reducir la dosis.
Ranitidina	Cirrosis Ascitis	No modificar la dosis.
Broncodilatadores		
Teofilina	Cirrosis AVH	Alta incidencia de efectos tóxicos en cirrosis. Los niveles plasmáticos deben ser estrechamente monitorizados en administraciones prolongadas en enfermos cirróticos y durante la hepatitis aguda, ajustando la dosis cuando sea necesario.
Antagonistas del Calcio		
Nicardipina	Cirrosis	Reducir la dosis en cirróticos.
Nifedipina	Cirrosis	Reducir la dosis oral en un 50-60% si se administra oralmente.
Nisoldipina	Cirrosis	Puede ser necesario reducir la dosis en cirróticos.

Fármaco (cont.)	Enfermedad	Dosificación
Nitrendipino	CLD ALD A.H. CAH Cirrosis	CLD: Necesario ajustar la dosis en tratamientos prolongados de pacientes con enfermedad hepática y cardíaca combinadas. ALD: Puede ser necesario disminuir la dosis en cirróticos. El ajuste de la dosis se realiza de acuerdo con la respuesta hemodinámica.
Verapamilo	Cirrosis	Reducir la dosis en cirrosis (i.v. x 0.5 y p.o. x 0.2)
Glicósidos cardíacos		
β-metil Digoxina	AVH	Evitar. Se incrementa el riesgo de bradicardia y parada cardíaca.
Digitoxina	CAH Cirrosis	No modificar en enfermedad hepática leve. En enfermedad hepática severa la eliminación puede estar reducida requiriendo una disminución de la dosis.
Digoxina	Cirrosis AVH	No modificar la dosis.
Corticoesteroides		
Prednisolona	CAH Cirrosis	CAH: No modificar la dosis. Cirrosis: Pueden incrementarse los efectos en pacientes con cirrosis e hipoalbuminemia.
Prednisona	CAH	Ocurre igual que con Prednisolona.
Diuréticos		
Bumetanida	Cirrosis	Monitorizar los efectos.

Fármaco (cont.)	Enfermedad	Dosificación
Furosemida	Cirrosis	Disminuye el efecto natriurético con un incremento de la sensibilidad por hipokalemia en cirrosis. Incrementa el riesgo de E.H. Monitorizar los efectos especialmente con aumentos de dosis.
Espironolactona	Cirrosis	Seguro a las dosis habituales.
Triamtereno	Cirrosis	Comenzar con una dosis baja en enfermedad hepática severa. El efecto natriurético puede verse prolongado hasta 6 veces en cirrosis.
Hipoglucemiantes		
Tolbutamida	Cirrosis AVH	Utilizar con cuidado en cirrosis. Aumenta el riesgo de hipoglucemia.
Misceláneos		
Clofibrato	AVH Cirrosis	No modificar la dosis.
Ciclosporina A	LD ligera moderada	Monitorizar las concentraciones en sangre, puede ser necesario una disminución de la dosis en enfermedad hepática.
Pancuronio	Cirrosis	Los pacientes con enfermedad hepática pueden mostrar resistencia a los relajantes musculares no despolarizantes. Pueden ser requeridas grandes dosis y pueden aparecer problemas al antagonizar sus efectos tras la operación. Utilizar con cuidado.
Testosterona	Cirrosis	Reducir la dosis.
Vecuronio	ALD	No modificar la dosis. Pero pueden disminuir los efectos farmacodinámicos al principio.

Abreviaturas:

AH: Hepatitis aguda

AVH: Hepatitis aguda vírica

ALD: Enfermedad del hígado producida por alcohol.

Ca: Cáncer de hígado

CAH: Hepatitis crónica activa

CLD: Enfermedad crónica del hígado

DIH: Hepatitis inducida por fármacos

FL: Hígado graso

E.H.: Encefalopatía hepática

IC: Colestasis intrahepática

LD: Enfermedad del hígado no definida

LF: Hígado no funcional

OJ: Ictericia obstructiva biliar

PBC: Cirrosis primaria

Shunt: Anastomosis quirúrgica portosistémicas

CONCLUSIONES

A tenor de todo lo expuesto en el presente trabajo, podemos concluir lo siguiente:

1. La complejidad funcional del hígado, las diferentes vías metabólicas para la biotransformación de fármacos, la variabilidad interindividual en la respuesta a patologías hepáticas y la capacidad regenerativa de dicho órgano hacen difícilmente predecible la variación de la función hepática en las múltiples patologías que afectan a dicho órgano.

2. Debido a lo expuesto anteriormente, se hace aún más difícil establecer una relación directa entre una disfunción hepática y la modificación de los parámetros farmacocinéticos de un fármaco.

3. Sí se tiene en cuenta además la carencia de un test único, específico y fiable del metabolismo hepático, se concluye que el ajuste de dosis debe ser fundamentado no sólo en los estudios sobre las modificaciones de dosificación de fármacos en enfermedad hepática -recopilados en dicho trabajo-, sino también en la idiosincrasia del individuo.

4. En cuanto a la toxicidad de los fármacos, es preferible escoger los de eliminación renal, evitando los hepatotóxicos y depresores potentes del sistema nervioso central.

5. Se recomienda así mismo, el uso de fármacos que se metabolicen por conjugación, ya que ésta reacción se afecta menos tanto en la enfermedad aguda, como en la crónica debido a la existencia de una reserva enzimática activada con la enfermedad, a la localización protegida de estas enzimas tras una barrera lipofílica, o a la glucuronoconjugación extrahepática en riñón o intestino.

6. Es necesaria la vigilancia de las posibles interacciones en los tratamientos polivalentes, especialmente en el caso de la utilización de preparados que contienen varios fármacos y que pueden resultar potencialmente peligrosos al no conocerse con exactitud dichas interacciones -tanto a nivel de estimulación como de inhibición-.

7. Referente a la dosis, no se ha de modificar cuando la enfermedad hepática es moderada, si el fármaco se elimina por excrección renal, si es de extracción hepática baja y se administra temporalmente o si el fármaco tiene una extracción hepática elevada y se administra temporalmente por vía intravenosa.

8. La dosis deberá ser ajustada, como hemos citado anteriormente, de acuerdo con las normas publicadas y admitidas, en los tratamientos crónicos, cuando el margen terapéutico del principio activo es muy estrecho y se une en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas, también cuando se manejan fármacos de extracción elevada, administrandos por vía oral.

9. Todo lo expuesto anteriormente obliga además a establecer un seguimiento de la posible ineficacia del tratamiento, así como de la aparición de efectos adversos o tóxicos.

10. En casos más problemáticos se haría necesaria la vigilancia y control de los niveles plasmáticos del fármaco, mediante la monitorización de los mismos y la individualización de la dosificación de acuerdo con la respuesta clínica -como ejemplo representativo tendríamos el de las benzodiacepinas-.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- SERGE ERLINGER, GERARD FELDMANN: El Hígado. En: Fisiología Humana. PHILIPPE MEYER, ed. Salvat Editores, S.A. Mallorca, 41-49. Barcelona, 1985. pp.103-110.
- 2.- MANUEL PALACIN PRIETO: Zonación hepática y heterogeneidad bioquímica de los hepatocitos. En: Bioquímica. Volumen II. 2ª ed. E. HERRERA. Ed. Mc. Graw-Hill. Interamericana. Madrid, 1991. pp.1401-1403.
- 3.- T.J. SCHROENDER, A.J. PESCE, F.C. RYCKMAN, W.H. VINE and W.F. BALISTRERI: Espectro de la función hepática. En: Monografía MEGX. Prueba de función hepática. Ed. Abbot Científica, S.A.; División Diagnósticos. Madrid. p.18.
- 4.- J.A. MARTINEZ-VERANO y J.M. MARTINEZ: Fisiología hepática I. En: Fisiología Humana. J.A. TRESGUERRES. Interamericana. Mc Graw-Hill. 1992. p.821.
- 5.- HAMMERSON FRITHJOF. Hígado. En: Histología. Ed. Salvat Editores, S.A. Barcelona, 1988. pp.152-157.

- 6.- A.W. HAM, D.H. CORMACK. (1979). Histology. Eight Edition; Lippincott. Philadelphia.
- 7.- J.M. BORDAS, J.TERES y J.M. SANCHEZ-TAPIAS: Generalidades. Enfermedades del Hígado y de las Vías Biliares. En: Medicina Interna. FERRERAS ROZMAN. Ediciones Doyma. 1992, Barcelona. p.250.
- 8.- A.M. RAPPAPORT (1963): Acinar units and the pathophysiology of the liver. In: The liver, Morphology, biochemistry, physiology, vol. 1, Academic Press, New York. p.266.
- 9.- MANUEL PALACIN PRIETO: Zonación y heterogeneidad bioquímica de los hepatocitos. En: Bioquímica. Volumen II. 2ª ed. E. HERRERA. Ed. Mc Graw-Hill. Interamericana. Madrid, 1991. pp.1404-1405.
- 10.- A.M. RAPPAPORT: The structural and functional units of the liver (liver acinus). Microvasc. Resc. 6:212, 1973.
- 11.- M.ADLER et al.: Pericanalicular, hepatocytic and bile ductular microfilaments in cholestasis in man. Am. J. Pathol 98:603, 1980.
- 12.- D.F. HORROBIN: El hígado. En: Fisiología y bioquímicas médicas. Salvat Editores S.A. 1979. pp.91.
- 13.- S. BRONFENMAJER, et al.: Fat-storing cells (lipocytes) in the human liver. Arch. Pathol. 83:447, 1966.

- 14.- K. WAKE: Sternzellen in the liver: Perisinusoidal cells with special reference to vitamin A. *Am. J. Anat.* 132:429, 1969.
- 15.- J.W. SECOR, S. SHENKER: Drug metabolism in patients with liver disease. *Adv. Inter. Med.* 1987; 32:379-405.
- 16.- A. ORTS-BUCHON: Biotransformación. En: *Farmacología General*. J. ESPLUGUES. ed. Fundación García Muñoz. Valencia, 1982. p.171.
- 17.- F. SJÖQUIST, O. BORGA, M.L.E. ORME: Principios de Farmacología Clínica. En: *Farmacología clínica y terapéutica*. S. AVERY, ed. Salvat Editores S.A. Barcelona, 1983. pp.1-55.
- 18.- M. GIBALDI: Drug Disposition-Elimination. In: *Biopharmaceutics and clinical Pharmacokinetics*. M. GIBALDI, ed. Ed: Lea and Febiger. Philadelphia. 1984. pp.181-205.
- 19.- L. BENET, B.SHEINER: Farmacocinética: dinámica de la absorción, distribución y eliminación de las drogas. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 7 th. A. GOODMAN, L. GOODMAN, T. RALL, F. MURAD, eds. Editorial Médica Panamericana. México, 1991. pp.30-35.
- 20.- C. DEL ARCO: Metabolismo de los fármacos. En: *Farmacología Humana* 2ª Ed. J. FLOREZ, J.A. ARMIJO, A. MEDIAVILLA, eds. Ed. Masson-Salvat Medicina. Pamplona, 1992. pp.63-65.

- 21.- M.J. PIÑA VERA, C. BUENESTADO ROMERO, J. HERRERA CARRANZA:
Alteración del metabolismo de los medicamentos en la insuficiencia hepática.
Farmacia clínica. Vol 7 nº5, 1990. pp.398-399.
- 22.- A. VELASCO MARTIN, J. VICENTE MONTESINOS: Farmacocinética. En:
Farmacología. Luzans, S.A. ediciones, Madrid, 1989. pp.24-25.
- 23.- A. ORTS-BUCHON: Biotransformación. En: Farmacología General.
J.ESPLUGUES, ed. Fundación García Muñoz. Valencia, 1992. pp.181-194.
- 24.- F. ANDRES-TRELLES: Fármacos usados en la ansiedad: benzodicepinas
y otros ansiolíticos. En: VELAZQUEZ FARMACOLOGIA. Interamericana Mc
Graw-Hill, 16ª edición. pp.324-329.
- 25.- MARIA CASCALES ANGOSTO: Hepatopatías experimentales. Estudio del
metabolismo. En: Aspectos bioquímicos y farmacológicos en disfunciones
hepáticas. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid, 1985.
pp.9-11.
- 26.- F. PEREZ FUENZALIDA, P. MARTINEZ HERNANDEZ, J. MERCADER
MARTINEZ, F. LOPEZ AZORIN, J.A. PONS MIÑANO, F. HERRERO HUERTA:
Anatomofisiología: Grandes Síndromes(II). Insuficiencia Hepática. En: Análisis
clínicos 56-II/89. pp.189-191.
- 27.- R.M. PEREZ AYUSO: Semiología de las enfermedades hepáticas. En:
Tratado de medicina práctica. Internacional de Ediciones y Publicaciones.
S.A. Madrid. Enero/1, 1981.

28.- S. SHERLOCK, J.A. SUMMERFIELD: A colour atlas of liver disease. Wolfe. Med. Pub. London, 1979.

29.- J.A. SOLIS HERRUZO: Consideraciones acerca de algunas manifestaciones clínicas de la cirrosis hepática. Mir 1: 573, 1979.

30.- F.PEREZ FUENZALIDA, P.MARTINEZ HERNANDEZ, J.MERCADER MARTINEZ, F.LOPEZ AZORIN, J.A.PONS MIÑANO, F.HERRERO HUERTA: Anatomofisiología: Grandes síndromes (I). Ictericia. Análisis clínicos 56-II/89. pp.181-188.

31.- L.G. ISRAELS: The bilirubin shunt and shunt hyperbilirubinemia. In: Progress in liver diseases. H.Popper, F.Schaffner, ed. New York, Grane y Straton, 1970. pp.1-12.

32.- J.L. GOLLAN, R. SCHMID: Bilirubin metabolism and hyperbilirubinemia disorder. In: Liver and biliary disease. Wright R, Alberti K.G.M., Karran S, Millward-Sadler G.H., eds. London Saunders Co. Ltd., 1979. pp.255-295.

33.- L. O. OKOLICSANYL et al: An evaluation of bilirubin Kinetics with respect to diagnostic of Gilbert's Syndrome. Clin. Sc. Mol. Med. 54: 539, 1978.

34.- R. SCHMID, A.F. Mc DONGH: Hyperbilirubinaemia. In: Stranbury J.B, Wyngaarden J.B, Frederickson D.S, eds. The metabolic basis of inherited disease. New York, Mc Graw-Hill, 1978. pp.1221-1257.

35.- G.B. ODELL and B. CHILDS: Hereditary hyperbilirubinemias. In: Progress in Medical Genetics. Steinberg, A.G. et al. eds. Vol IV. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1980. p.103.

36.- F. SCHAFFNER, H. POPPER: Classification and mechanism of cholestasis. In: Liver and biliary disease. Wright R, Alberti K.G.M, Karran S, Millward-Sadler G.H. eds. London Saunders Co. Ltd., 1979. pp.296-323.

37.- M. SHANI, V. SELIGSOHN, E. GILSON, C. SHEBA, A. ADAM: Dubbin-Johnson Syndrome in Israel. In: Clinical laboratory and genetic aspect of 101 cases. Quart J Med. 39: 549, 1970.

38.- H.M. SWARTZ et al: On the nature and excretion of the hepatic pigment in the Dubbin-Johnson syndrome. Gastroenterology 76:958, 1979.

39.- A.W. WOLKOFF, E. WOLPERT, F.N. PASCASSIO, J.M. ARIAS: Rotor's syndrome. A distinct in heritable pathophysiology entity. Am J Med. 60:173, 1976.

40.- F.PEREZ FUENLAZIDA, P.MARTINEZ HERNANDEZ, J.MERCADER MARTINEZ, F.LOPEZ AZORIN, J.A.PONS MIÑANO, F.HERRERO HUERTA: Anatomofisiología: Grandes síndromes (III). Encefalopatía Hepática. En: Análisis clínicos 57-II/89. pp.245-248.

41.- K.J. BREEN, S. SCHENKER: Hepatic coma. Presents concepts of pathogenesis and therapy. In: Progress in liver disease. Vol. IV. Popper H. and Schaffner F., eds. Grune and Stratton, New York, 1972. p.301.

42.- H.O. CONN, M.M. LIEBERTHAL: Pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. In: The hepatic coma syndromes and lactulose. Williams and Wilkins. Baltimore, 1979. p.46.

43.- J.H. JAMES, B. JEPSON, ZIPAROV, J.E. FISHER: Hyperamoniemia, plasma aminoacid in balance and bloodbrain aminoacid transport. In: A unified theory of portal-systemic encephalopathy. Lancet 2: 772, 1979.

44.- J.E. FISHER, R.J. BALDESSARINI: Pathogenesis and therapy of hepatic coma. In: Progress in liver disease. Vol. V. Popper H. and Schaffner F., eds. Grune and Stratton, New York, 1973. p.363.

45.- J.E. FISHER, R.J. BALDESSARINI: False neurotransmitters and hepatic failure. Lancet 2:75, 1971.

46.- F.PEREZ FUENZALIDA, J.A.PONS MIÑANO, F.HERRERO HUERTA, J.MERCADER MARTINEZ, F.LOPEZ AZORIN, P.MARTINEZ HERNANDEZ: Anatomofisiología: Grandes síndromes (V). Ascitis. En: Análisis clínicos 57-II/89. pp.253-256.

47.- J. RODES, M. BRUGUERA, J. TERES, J.M. BORDAS: La Insuficiencia renal funcional terminal (IRTF) de la cirrosis hepática con ascitis. Rev. Clin. Esp. 117: 475, 1970.

48.- F.PEREZ FUENZALIDA, J.A.PONS MIÑANO, F.HERRERO HUERTA, J.MERCADER MARTINEZ, F.LOPEZ AZORIN, P.MARTINEZ HERNANDEZ: Anatomofisiología: Grandes síndromes (IV). En: Análisis clínicos 57-II/89. pp.249-252.

49.- T.B. REYNOLDS: Portal hypertension. In: Disease of the liver. Schiff L., J. B. Lippincott Company. Philadelphia, 1975.

50.- T.B. REYNOLDS: Portal hypertension in chronic liver disease. In: The liver. Ed. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1973. pp.370-383.

51.- S. SCHENKER, K.J. BREEN, A.M. HOYUMPA Jr: Hepatic encephalopathy: currents status. Gastroenterology 66:121, 1974.

52.- A.E. DUMONT, J.H. MULHOLLAND: Alterations in thoracic duct lymph flow in hepatic cirrhosis. In: Significance in portal hypertension. Ann Surg. 156:668, 1962.

53.- S. IWATSUKI et al: Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. N. Engl. J. Med. 289:1115, 1973.

54.- J.A.PONS MIÑANO, F.PEREZ FUENZALIDA, F.HERRERO HUERTA, J.MERCADER MARTINEZ, F.LOPEZ AZORIN, P.MARTINEZ HERNANDEZ: Manifestaciones inmunológicas en las enfermedades hepáticas. En: Análisis clínicos, 56-II/89. pp.193-196.

55.- J.A.PONS MIÑANO, P.MARTINEZ HERNANDEZ, F.LOPEZ AZORIN, F.PEREZ FUENZALIDA, F.HERRERO HUERTA, J.MERCADER MARTINEZ: El laboratorio clínico en el diagnóstico hepático (III). En: Análisis clínicos 57-II/89. pp.257-265.

56.- R.A. BRANCH: Drugs as indicators of hepatic function. Hepatology 1982; 2: 97-105.

57.- A. WAHLLANDÄNDER, E. RENNER, R. PREISIG : Fasting plasma caffeine concentration. Scand. J. Gastroenterology. 1985; 20: 1113-1141.

58.- C.P. PRICE, K.G.M.M. ALBERTI : Biochemical assessment of liver function. In: Liver and biliary disease. Wright R., Alberti K.G.M.M., Karran S. y Col., eds. London: W.B. Saunders Co. Ltd., 1979. pp.381-416.

59.- T.J. SCHROENDER, A.J. PESCE, F.C. RYCKMAN, W.H. VINE and W.F. BALISTRERI: Métodos comunmente empleados en la valoración de la función hepática. En: Monografía MEGX. Prueba de función hepática. Ed. Abbot Científica, S.A.; División Diagnósticos, Madrid. p.19.

60.- P.MARTINEZ HERNANDEZ, F.LOPEZ AZORIN, J.MERCADER MARTINEZ, F.HERRERO HUERTA, F.PEREZ FUENZALIDA, J.A.PONS MIÑANO: El laboratorio clínico en el diagnóstico hepático (II). En: Análisis clínicos 56-II/89. pp.201-204.

61.- M^o LUISA SALVE MARTINEZ: Bioquímica. Tests bioquímicos de función hepática. Asociación Española de Farmacéuticos Analistas. 1983. pp.13-29.

62.- B. DORANTES CALDERON, M^o.J. LUCERO MUÑOZ, J. HERRERA CARRANZA: Utilización de cafeína como indicador de función hepática: Fundamento Biológico y Farmacocinético. Farmacia Clínica 1988; Vol. 5. n^o 8: 610-622.

63.- M^o.I. PERALVO RODRIGUEZ, L.F. GASCON FONSECA, J. HERRERA CARRANZA, J. AGUILAR REINA. Curvas de nivel plasmático de cafeína y función hepática. Química clínica 1991; 10(4): 201-342.

64.- E. RENNER et al.: Caffeine: a model compound for measuring liver function. Hepatology 1984; 4: 38-46.

65.- T.J. SCHROENDER, A.J. PESCE, F.C. RYCKMAM, W.H. VINE, and W.F. BALISTRERI. Valoración del metabolismo de la lidocaína como indicador de la función hepática. En: Monografía MEGX. Prueba de función hepática. Abbott Científica, S.A. División Diagnósticos, Madrid.

66.- F. FERRANDIZ: Interacción o lesión bioquímica. Disfunción hepática. En: Aspectos bioquímicos y farmacológicos en disfunciones hepáticas. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, 1987. pp.41-44.

67.- H. REMMER. Efectos tóxicos de los fármacos sobre el hígado. Actualización en medicina digestiva y metabólica, 1980. pp.121-137.

68.- H.J. ZIMMERMAN: Hepato-toxicity. New York, Appleton-Century-Crofts, 1978.

- 69.- H.J. ZIMMERMAN and W.C. MADDREY: Toxic and drug-induced hepatitis. In: Diseases of the liver. Schiff, L. (5 th ed). Philadelphia, J., B. Lippincott Co., 1982. p.621.
- 70.- J. LUDWING: Drug effects on the liver: A tabular compilation of drugs and drug-related hepatic disease. Dig. Dis. Sci. 24:785, 1980.
- 71.- L.J. WOOD, L.W. POWELL: Liver Disease: when drugs may be the cause. Drugs 1983, 26:550-553.
- 72.- F. FERRANDIZ: Efectos hepáticos de origen medicamentoso. En: Aspectos bioquímicos y farmacológicos en disfunciones hepáticas. Consejo Superior de Investigacione Científicas, Madrid, 1987. pp.48,49.
- 73.- S. SHERLOCK: Complicaciones hepáticas de los fármacos. Medicine 1978, 1:53-62.
- 74.- MARIA CASCALES ANGOSTO: Clasificación de Tóxicos Hepáticos. En: Aspectos bioquímicos y farmacológicos en disfunciones hepáticas. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, 1987. pp. 12,13.
- 75.- H. POPPER et al.: Drug-induced liver disease. A penalty for progress. Arch. Intern. Med. 115:128, 1965.
- 76.- A. VELASCO, A. DUEÑAS y F.J. ALVAREZ: Hepatotoxicidad y manejo de fármacos en las enfermedades hepáticas. En: Farmacoterapia del Aparato Digestivo. P & B Ediciones, Madrid, 1987. pp.93-103.

- 77.- J.R. MITCHELL and B.H. LAUTEBURG: Drug-induced liver injury. Hosp. Pract. 19:95, 1978.
- 78.- S. SHERLOCK: Halothane hepatitis. Lancet 2: 364, 1978.
- 79.- R.L. PETERS et al.: Tetracycline-induced fatty liver in nonpregnant patients. Am. J. Surg. 113:622, 1967.
- 80.- S.A. BAGHERI and J.L. BOYER: Peliosis hepatis associated with androgenic-anabolic steroid therapy. A severe form of hepatic injury Am Intern. Med. 81-610, 1974.
- 81.- JOEL S. LEVINE: Drug-Induced Liver Disease. In: Handbook of Drug Therapy in Liver and Kidney Disease. Edited by Robert W., Schrier M.D., Jhon G. Gambertoglio. Pharm. D. Little Brown and Company. pp.243.
- 82.- M. SAGALES TORRA, M.P. MAS LOMBARTE, C. PARDO GRACIA, C. AGUSTI MARAGALL: Enfermedades hepáticas. Clasificación. En: Medicamentos y función hepática. Farmacía Clínica 1985; Vol. 2 n.3: 030-048. pp.188-190.
- 83.- A. MORENO: Hepatotoxicidad: aspectos morfológicos. Actualizaciones en medicina digestiva y metabólica. 1980. pp.139-143.
- 84.- J.A. ARMIJO: Factores patológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: Farmacología Humana. 2ª Ed. J.FLOREZ, J.A.ARMILJO, A.MEDIIVILLA, eds. Ed. Masson-Salvat Medicina. Pamplona, 1992. p.135.

- 85.- F. BOCHNER, G. GARRUTHERS, J. KAMPMANN y J. STEINER: Fármacos en las hepatopatías. En: Manual de farmacología clínica. 2ª ed. Salvat Editores, S.A., 1986. p.47.
- 86.- M.J. PIÑA VERA, C. BUENESTADO ROMERO, J. HERRERA CARRANZA: Alteración del metabolismo de los medicamentos en la insuficiencia hepática. Farmacia clínica. Vol. 7 nº5, 1990. pp.399-400.
- 87.- N. SARFANAZ: The pharmacokinetic Basis of Variability in Clinical Response. In: Textbook of biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. N. Sarfanaz, ed. New York: Appleton Century-Crofts, 1979. pp.205-240.
- 88.- W ROGER, L. BENET: Drugs in cardiac and hepatic disease. Ann Rev. Pharmacol. Toxicol. 1980, 20:389-413.
- 89.- S. ERILL: Problemas que se plantean en la administración de medicamentos a pacientes con insuficiencia renal o hepática. En: Avances en terapéutica N 10. Laporte, J., Laporte J.R., eds. Barcelona: Salvat, 1980. pp.156-170.
- 90.- A.P. NARANG, D.V. DALTA, V.S. MATHUR : In vitro drug metabolism in human with different liver diseases. Int. J. Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1983. 21(10):496-498.
- 91.- M. LONGONI MERINO, T. GORDI COLLADO, B.GARCIA DIAZ, A.BALET DUAT: Utilización de fármacos en insuficiencia hepática. Farmacia Hospitalaria, 15, 5, 1991.

- 92.- R.K. ROBERTS, P.V. DESMOND y S. SCHENKER: Drug prescribing in hepatobiliary disease. *Drugs*, 1979;17. pp.198-212.
- 93.- D.F. MEJER, P.VAN Der SLUIJS: The influence of binding to albumin and α 1-acid glycoprotein on the clearance of drugs by the liver. *Phar. Weekbl*, 1987;9. pp.65-74.
- 94.- S.BANK, S.J. SAUNDERS, I.N. MARKS, B.H. NOVIS, G.O. BARBEZAT: Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. En: *Farmacología clínica y terapéutica*. S.Avery, ed. Salvat Editores S.A., Barcelona, 1983. pp.630-682.
- 95.- M. SEGALES TORRA, M.P. MAS LOMBARTE, C. PARDO GRACIA, C. AGUSTI MARAGALL: Medicamentos y función hepática. *Farmacía Clínica* 1985; Vol.2 n.3: 030-048. pp.181-186.
- 96.- R.L. WILLIAMS: Drug administration in hepatic disease. *N. Engl. J. Med.*, 1983; 309:1616-22.
- 97.- J.A. ARMIJO: Factores patológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: *Farmacología humana*. 2ª ed. J.FLOREZ, J.A. ARMIJO, A.MEDIAVILLA, eds. Ed. Masson-Salvat Medicina. Pamplona, 1992. p.133.
- 98.- M.J. PIÑA VERA, C. BUENESTADO ROMERO, J. HERRERA CARRANZA: Alteración del metabolismo de los medicamentos en la insuficiencia hepática. *Farmacía clínica*. Vol.7 nº5, 1990. pp.403-407.
- 99.- T.F. BLASCHKE: Principales modifications physiologiques dues aux differents états phatologiques hépatiques. *Clin. Pharmacokin* 1977; 2:32-44.

100.- P. MARTIN, M. CHILDS: Metabolisme des médicaments: alcoolisme chronique et cirrhose. Sem Hop Paris 1983; 59(9): 632-9.

101.- E.A. SOTANIEMI, O. NIEMELÄ, L. RISTELI y col.: Fibrosis process and drug metabolism in alcoholic liver disease. Clin. Pharmacol. Ther., 1986; pp.40-46.

102.- N.M. BASS and R.L. WILLIAMS: Guide to Drug Dosage in Hepatic Disease. In: Clinical Pharmacokinetics. Drug Data Handbook 1989. G.J. Mammen, ed. ADIS Press Limited, 1989. pp. 96-120.