



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

DROGAS Y EL HIGADO : METABOLISMO DE DROGAS EN EL
PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPATICA

Dr. Luigi Accatino L.

Uno de los objetivos más importantes en tera
péutica es obtener los efectos clínicos deseados de una
droga sin producir efectos tóxicos. Sin embargo, una va
riedad de factores determina que lograr este objetivo en
un paciente sea con frecuencia difícil. La gran variabi
lidad que existe en la respuesta a una dosis standard
de una droga en distintos pacientes es probablemente la
expresión de diferencias individuales en la velocidad y
magnitud de los procesos de absorción, distribución, me
tabolismo y excreción de las drogas. Actualmente es cla
ro que la constitución genética, la edad, la exposición
previa a contaminantes ambientales, la administración con
comitante de otras drogas, el sexo, y la dieta pueden mo-
dificar el metabolismo de una droga determinada. Obviamen
te la enfermedad del órgano metabolizador puede ser un im
portante determinante en la eliminación de la droga. Ya
que el hígado es el principal órgano metabolizador de mu
chas drogas, es razonable suponer que una alteración en
las funciones de este órgano conduzca a una alteración en
la eliminación de drogas, especialmente en aquéllas que
sufren una biotransformación.

En presencia de una enfermedad hepática paren -
quimatosa se altera la eliminación de muchas drogas (Ta -
bla 1), y es probable que la lista indicada aumente en
el futuro.

T A B L A IDrogas cuya vida media de eliminación está alterada
en pacientes con enfermedad hepática parenquimatosa

Aminofilina	Hexobarbital
Amilobarbital	Isoniazida
Antipirina	Lidocafina
Carbenicilina	Meperidina
Cloranfenicol	Meprobamato
Diazepam	Pentobarbital
Fenobarbital	Prednisona
Fenilbutazona	Rifamicina

La trascendencia clínica de este problema es que la administración de la droga, especialmente cuando se realiza por períodos prolongados y se efectúa de acuerdo a los esquemas terapéuticos convencionales, puede llegar a producir niveles de drogas más altos que en sujetos normales. Existirá, por lo tanto, una mayor probabilidad de producir efectos no deseados. Esta situación es ilustrada por la frecuencia con que sedantes hipnóticos y algunos analgésicos precipitan una encefalopatía hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica. En una revisión de 100 pacientes con coma hepático, la segunda causa desencadenante de encefalopatía fue el uso de sedantes, tranquilizantes y analgésicos (24 % del total) siendo el clordiazepoxido la droga responsable en la mitad de estos casos.

Los objetivos de esta revisión son:

1. Destacar el rol del hígado en el metabolismo y eliminación de drogas.
2. Analizar los mecanismos y factores que pueden modificar a este proceso en presencia de una enfermedad hepática, y
3. Resumir la información actual respecto al uso de sedantes, hipnóticos y analgésicos en pacientes hepáticos.

Destino de las drogas en el cuerpo

Cuando las drogas entran por alguna vía del cuerpo, pueden tener tres posibles destinos:

1. Metabolismo,
2. Cambio espontáneo a otras sustancias, y
3. Excreción en forma inalterada.

En general, las drogas hidrosolubles son eliminadas directamente del cuerpo en la orina o en la bilis y también, en menor proporción, en otras secreciones. En cambio, los compuestos liposolubles generalmente sufren al gún tipo de biotransformación principalmente en el hígado, que los convierte en moléculas más polares, hidrosolubles, que pueden volver a la sangre para ser excretadas por los riñones, o pueden ser eliminadas directamente por el híga do en la bilis. (Figura 1).

Hay muchos tejidos que contienen sistemas enzimáticos capaces de metabolizar drogas (riñón, pulmón, tra cto gastrointestinal, piel, placenta, etc.). Sin embargo, es el hígado el órgano que posee una mayor actividad por unidad de masa y es, por lo tanto, el principal sitio donde de las dro gas son transformadas. Además, su situación anatómica lo ubica en una posición única para recibir aquellos productos absorbidos desde el tracto gastrointesti -
nal.

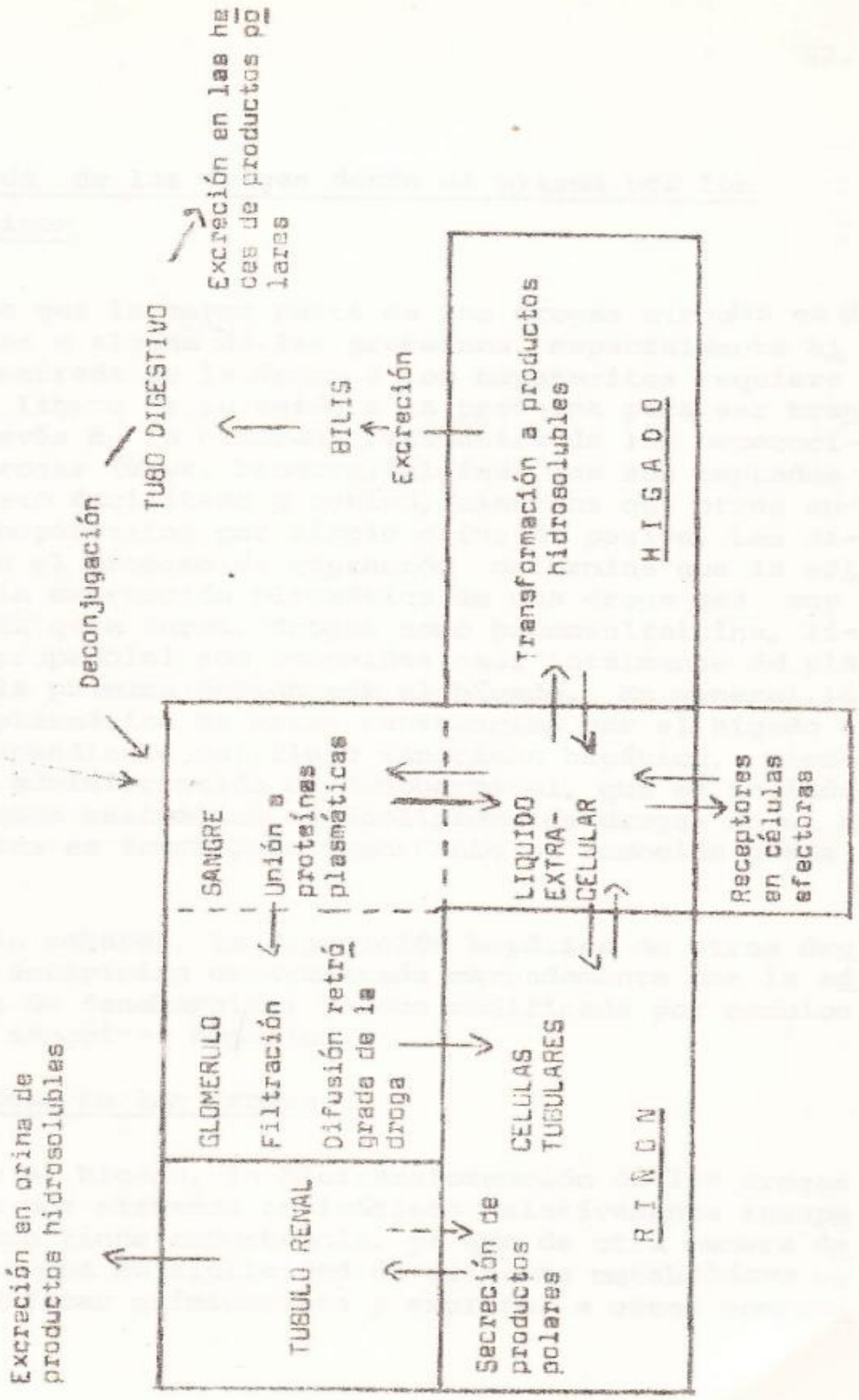
Rol fisiológico del hígado en el metabolismo y eliminación de drogas

La eliminación de drogas por el hígado comprende, por lo menos, tres procesos:

1. Captación de las drogas desde el plasma por los hepatocitos.
2. Metabolismo de la droga, y
3. Excreción biliar del producto metabólico.

DESTINO DE LAS DROGAS EN EL CUERPO

DROGA



1. Captación de las drogas desde el plasma por los hepatocitos

Ya que la mayor parte de las drogas circulan en el plasma unidas a alguna de las proteínas, especialmente al albúmina, la entrada de la droga a los hepatocitos requiere que ésta se libere de su unión a la proteína para ser transferida a través de la membrana plasmática de los hepatocitos. Hay drogas (v.gr. bromosulfaleína) que son captadas por un proceso facilitado o activo, mientras que otras entran a los hepatocitos por simple difusión pasiva. Las diferencias en el proceso de captación determina que la eficiencia de la extracción plasmática de una droga sea muy variable. En esta forma, drogas como bromosulfaleína, lidocaína y propanolol son removidas casi totalmente del plasma durante la primera pasada por el hígado. En general, la depuración plasmática de estas sustancias por el hígado es altamente dependiente del flujo sanguíneo hepático, mientras que la administración de fenobarbital, que es un inductor del sistema enzimático metabolizador de drogas en el hígado, modifica en forma poco importante su remoción desde el plasma.

Sin embargo, la depuración hepática de otras drogas como la antipirina es aumentada marcadamente por la administración de fenobarbital y poco modificada por cambios en el flujo sanguíneo hepático.

2. Metabolismo de las drogas

En el hígado, la biotransformación de las drogas es realizada por sistemas enzimáticos relativamente inespecíficos. Esto tiene importancia, ya que de otra manera debería existir una multiplicidad de sistemas metabólicos capaces de modificar químicamente y excretar a estos compues

tos. La mayoría de las reacciones enzimáticas convierten a estos compuestos exógenos (y también a productos metabólicos endógenos) en metabolitos más polares y, por lo tanto, más solubles en agua, facilitando su excreción en medios acuosos. En esta forma, drogas liposolubles que potencialmente podrían permanecer en el cuerpo por períodos extremadamente largos, pueden ser eliminados rápidamente.

Durante la biotransformación de una droga en el hígado ocurren reacciones enzimáticas que han sido agrupadas en dos fases. En la fase I las reacciones enzimáticas pueden:

- a) Oxidar a la droga original (hidroxilación, formación de óxidos, dehalogenación, oxidación alcohólica, oxidación aldehídica).
- b) Reducirla (reducción aldehídica, azoreducción, nitroreducción) o
- c) Hidrolizarla (de-esterificación, de-aminación).

Esta primera fase del metabolismo de drogas puede alterar la actividad del compuesto original en una de las tres siguientes direcciones:

1. Puede transformarlo en un producto con una actividad farmacológica similar o diferente.
2. Puede convertir a un compuesto inactivo en uno activo.
3. Puede convertir a la droga activa en un metabolito relativamente inactivo.

El producto de estas reacciones o la droga original, pueden ser sometidos a una biotransformación en la fase II, en la cual una reacción de síntesis produce los

llamados productos de conjugación (glucuronidos, sulfatos, etc.).

No todas las drogas sufren ambas fases metabólicas; algunas drogas requieren sólo conjugación y otras son solamente biotransformadas por reacciones de la fase I.

El sistema metabolizador de drogas oxidativo está ubicado primariamente en el retículo endoplásmico liso de las células e incluye a aquellas enzimas clasificadas como "oxidasas de función mixta", ya que efectúan diversas funciones y utilizan oxígeno molecular. El principal cofactor para la actividad de estas enzimas es NADPH (nicotinamida adenina-dinucleótido fosfato, reducido). Una hemoproteína presente en el retículo endoplásmico liso es la encargada de donar el oxígeno a la droga que actúa como sustrato de la reacción. Esta hemoproteína es el citocromo p450, llamada así porque al ser reducida por el monóxido de carbono, el complejo hemoproteína - CO tiene un poco de absorción espectral máximo en la longitud de onda de 450 nm.

En los animales, y probablemente en el hombre, existen múltiples formas de citocromo p450, con características espectrales ligeramente diferentes (v.gr. citocromo p448). Estos aspectos del metabolismo de drogas tienen considerable importancia ya que el contenido de citocromo p450 en el retículo endoplásmico liso de los hepatocitos puede aumentar, por el estímulo de diversas drogas, o disminuir, en enfermedades hepáticas. Además, ya que la magnitud del metabolismo de drogas puede ser relacionada con el contenido hepatocelular de citocromo p450, podría ser una potencial fuente de error el inferir aspectos metabólicos de una droga a partir de la información referente a otra.

3. Excreción de las drogas en la bilis

Aún cuando la mayoría de las drogas son sometidas a alguna forma de biotransformación en el hígado, sólo una fracción de los productos metabólicos son finalmente excretados en la bilis. El que una droga o un producto metabólico de ésta sea excretado en la bilis parece estar determinado por sus características físico-químicas, particularmente su peso molecular, carga iónica y polaridad. En esta forma compuestos con peso molecular superior a 500, ionizados y altamente polares son más fácilmente excretados en la bilis que aquéllos que no poseen estas características. La adición de grupos conjugantes (v.gr. glucuronidos) parece ser un factor determinante en la excreción biliar de drogas, a través de un incremento en el peso molecular y de la modificación de las propiedades físico-químicas de ellas.

Diversas observaciones experimentales sugieren que las drogas son transportadas desde el citoplasma de los hepatocitos hacia la bilis por mecanismos de transporte activo. La mayor parte de los productos metabólicos de las drogas son aniones, pudiendo compartir las vías de excreción de aniones orgánicos endógenos, como glucuronido de bilirrubina, sales biliares, etc. Es probable, por lo tanto, que una vía excretoria común explique la competencia por la excreción biliar entre productos endógenos y algunas drogas (v.gr. bromosulfaleína y ácido iopanoico pueden inhibir competitivamente la excreción de glucuronido de bilirrubina).

En este complejo proceso de metabolización y excreción de drogas por el hígado, la capacidad de los procesos de depuración de las drogas desde el plasma (captación) y de los procesos enzimáticos de biotransformación exceden considerablemente a la capacidad de los mecanis -

mos de transporte en los canalículos biliares (excreción biliar), de tal forma que, generalmente, en este último proceso el factor limitante en la eliminación de drogas por el hígado.

Posibles Mecanismos de alteración del metabolismo y eliminación de drogas en la enfermedad hepática.

1. Flujo sanguíneo hepático

Los pacientes con enfermedad hepática pueden tener un grado variable de alteración del flujo sanguíneo portal y del flujo sanguíneo hepático total dependiendo de la naturaleza, actividad y gravedad del daño hepático. En pacientes con cirrosis el flujo sanguíneo hepático total está significativamente reducido. Sin embargo, en la hepatitis viral el flujo sanguíneo hepático es esencialmente normal o puede estar aumentado hasta en un 30 % sobre los valores controles o sobre aquéllos medidos después de la curación clínica de la enfermedad.

Además de estas alteraciones, existe la posibilidad de vías colaterales entre la circulación portal y la sistémica y de anastomosis intrahepática con disminución del flujo hepático efectivo. Estas anomalías pueden ser muy importantes, como lo indican estudios en pacientes con enfermedad hepática alcohólica, en los cuales hasta un 62 % del flujo mesentérico y 80 % del flujo sanguíneo esplénico puede ser desviado por estas colaterales. Las consecuencias de estas conexiones porto-sistémicas, que hacen que la droga sobrepase al hígado, pueden ser de gran importancia en el metabolismo de drogas, especialmente cuando son administradas por vía oral.

2. Unión de las drogas a las proteínas plasmáticas y volumen de distribución.

Sólo aquella fracción de la droga circulante presente en la forma libre, es decir, no unida a constituyentes plasmáticos, como la albúmina, está disponible para distribuirse en los tejidos. Ya que la enfermedad hepática, especialmente la cirrosis grave, produce una disminución en la capacidad para sintetizar albúmina y otras macromoléculas ligantes, es frecuente que la fracción libre de drogas en el plasma esté significativamente aumentada en estos pacientes. Esto, a su vez, conduce a alteraciones en la distribución y eliminación de las drogas.

Sin embargo, es necesario tener presente que la enfermedad hepática puede producir cambios en la composición del cuerpo (edema, ascitis) independientemente de los cambios en la concentración de proteínas ligantes en el plasma, y que también la unión de la droga a los diversos tejidos del cuerpo puede estar alterada. Por ejemplo, el volumen de distribución de la lidocaína y del diazepam es mayor en pacientes con enfermedad hepática que en controles normales, aún cuando la unión de las drogas a las proteínas plasmáticas está alterada en forma proporcionalmente mucho menor.

En forma aparentemente paradójica una reducción en la concentración de proteínas ligantes en el plasma puede enmascarar el efecto de la lesión hepatocelular sobre la eliminación de una droga. Sin embargo, esto es comprensible, ya que cualquiera enfermedad hepática asociada a un aumento de la fracción libre de droga en la sangre (por disminución en la concentración de proteínas ligantes) determinará una mayor eficiencia en la extracción de esta droga por el hígado. Este cambio actuará en dirección opuesta a la alteración funcional del hepatocito y, por lo

tanto, tenderá a compensar la disfunción celular.

3. Captación hepática de las drogas desde el plasma.

Aún no se han detectado alteraciones específicas de la membrana celular de los hepatocitos capaces de interferir con la captación de drogas u otras sustancias. Como se mencionaba anteriormente, la captación de algunas drogas por el hígado puede ser modificada por alteraciones en el flujo sanguíneo hepático y la magnitud de la unión de la droga a las proteínas plasmáticas.

4. Metabolismo hepático de las drogas.

La prolongación de la vida media de eliminación de algunas drogas en presencia de una enfermedad hepática puede ser también explicada por una alteración en la capacidad metabolizadora del órgano.

Experimentalmente se ha demostrado que el contenido hepático de citocromo p450 se reduce acentuadamente durante la intoxicación con tetracloruro de carbono. El estudio en biopsias hepáticas obtenidas de seres humanos, indica que el contenido de citocromo p450 es normal en pacientes con hepatitis leve o moderada, pero que en sujetos con hepatitis grave o cirrosis se encuentra reducido en un 40 a 50 %. Sin embargo, los escasos estudios en pacientes hepáticos muestran resultados conflictivos respecto al contenido hepático de enzimas citocromo - p450 dependientes, probablemente en relación a la dificultad metodológica de su medición. Por otro lado, aparentemente las enzimas conjugantes son poco afectadas por el daño hepático excepto cuando éste es extremadamente grave.

5. Excreción biliar de las drogas

Un buen ejemplo de que este paso del proceso de eliminación de drogas por el hígado es un importante determinante es dado por la alteración del clearance hepático de bromosulfaleína en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica. Esta alteración en la excreción biliar de compuestos exógenos es más acentuada en aquellas enfermedades asociadas a una reducción de la capacidad de transporte máximo de bromosulfaleína, en particular, las enfermedades hepáticas colestásicas. Una reducción similar del transporte canalicular ha sido demostrada para otros productos como verde de indocianina, medios colecistográficos y algunos antibióticos (rifampicina, ampicilina).

FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN EL METABOLISMO Y ELIMINACION DE UNA DROGA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPATICA

Un paciente con enfermedad hepática puede estar expuesto a otros factores que determinan una modificación en el metabolismo y eliminación de una droga. Puede haber estado ingiriendo alcohol u otras drogas crónicamente, puede tener una hipoalbuminemia, una alteración de los compartimientos acuosos del cuerpo, una enfermedad de otros órganos que participan en la eliminación de la droga (riñones, pulmones), etc.

Factores como los mencionados pueden estar presentes en un enfermo determinado y deben ser considerados en la planificación de una terapia con drogas, especialmente si ésta será prolongada.

1. Tipo y etapa de la enfermedad hepática

La enfermedad hepática no es una entidad única sino que una variada gama de alteraciones tanto estructurales como funcionales. El daño hepático por un agente determinado puede variar marcadamente de un paciente a otro en relación con las funciones de síntesis, metabolismo, excreción biliar y hemoperfusión, factores que se ha demostrado poseen efectos distintos y, potencialmente aditivos o competitivos sobre el metabolismo de drogas. En un paciente puede la función hepática parenquimatosa estar más gravemente comprometida; en otro, puede estar alterada la función excretora biliar o ser el flujo biliar el alterado.

Estudios en seres humanos con una droga modelo, la antipirina, han demostrado que cuando se compara a un grupo de enfermos hepáticos con un grupo control normal existe un aumento significativo de la vida media de eliminación de esta droga en los enfermos. Sin embargo, si estos enfermos son reagrupados de acuerdo con el diagnóstico clínico es aparente que aquellos con colestasia extrahepática y con hepatitis aguda tienen una alteración mucho menor en la eliminación de antipirina que aquéllos con cirrosis o hepatitis crónica activa.

2. Edad

La edad es raramente considerada como un factor importante en el metabolismo de drogas, excepto en los grupos muy jóvenes o en los ancianos. Sin embargo, la distribución y eliminación de algunas drogas, como diazepam, son claramente dependientes de la edad, ya que la vida media de eliminación de esta droga en la segunda década es de aproximadamente 20 horas, y de 90 horas en la octava década.

3. Absorción intestinal de una droga en presencia de enfermedad hepática

La enfermedad hepática colestásica puede alterar la absorción de vitamina K y de Calcio (y por inferencia, de vitamina D). Pacientes con una enfermedad parenquimatosa grave pueden presentar también una anormalidad semejante. Los mecanismos responsables de este defecto en la absorción intestinal no han sido establecidos totalmente, pero es importante la disminución del poder solubilizador de grasas de los ácidos biliares intraluminales. En forma análoga, drogas predominantemente lipofílicas pueden ser absorbidas defectuosamente en la enfermedad colestásica.

4. Modulación de la actividad enzimática del sistema metabolizador de drogas

Una variedad de factores, tanto endógenos como exógenos, pueden ser determinantes de la actividad enzimática del hígado.

Respecto a los factores endógenos existen diferencias bien establecidas entre animales inmaduros y maduros. Es probable que existan diferencias similares en el ser humano aún cuando no han sido bien documentadas. Por ejemplo, en el recién nacido la inmadurez del sistema de glucuronil-transferasas es causante de una alteración de la conjugación del cloranfenicol y de la acción tóxica de éste en el recién nacido.

Sin embargo, los factores exógenos son los moduladores más importantes del metabolismo de drogas. La ingestión de ciertas drogas u otros agentes químicos puede

modificar significativamente la actividad de diversas enzimas metabolizadoras de drogas. El mecanismo es a través de un aumento de las membranas del retículo endoplásmico liso de los hepatocitos, de un aumento del contenido de citocromo p450 y de la inducción de la síntesis de enzimas dependientes de esta hemoproteína, y de algunas enzimas no oxidativas incluyendo a las responsables de las reacciones de conjugación.

La ingestión crónica de alcohol y la ingestión crónica de otras drogas, especialmente los sedantes, pueden producir inducción enzimática y aumentar la metabolización de una gran variedad de drogas.

5. Excreción renal de la droga

La presencia de una enfermedad hepática tiene trascendencia en el metabolismo sólo de aquellas drogas que son principalmente eliminadas por el hígado. Sin embargo, la presencia de una enfermedad renal concomitante o la coexistencia de situaciones que pueden modificar la excreción renal de algunas drogas puede potenciar o atenuar el efecto de la enfermedad hepática en la eliminación de éstas.

Las drogas presentes en el cuerpo pueden ser excretadas por el riñón si son suficientemente hidrosolubles. La fracción de droga no unida a las proteínas plasmáticas es filtrada junto con el agua plasmática en los glomérulos. Las drogas hidrosolubles son finalmente eliminadas en la orina. En cambio, los compuestos liposolubles presentes en el lumen tubular pueden difundir hacia las células tubulares y compartimiento extracelular en relación directa con el grado de lipofilicidad. En esta forma una droga liposoluble puede permanecer mucho tiempo en el cuerpo si no es metabolizada (principalmente en el hígado) a compuestos más hidrosolubles.

Otro factor que influye en la excreción de drogas más solubles en lípidos que en agua es el grado de disociación. Sólo la molécula ionizada es lo suficientemente soluble en agua para ser finalmente excretada. Esto tiene gran importancia ya que el grado de alcalinización o acidificación de la orina puede modificar drásticamente la magnitud de la eliminación de una droga por el riñón. La eliminación de drogas disociables como barbituratos, meperidina y diversos alcaloides puede ser incrementada si se aumenta la ionización de la droga mediante la alcalinización o acidificación de la orina. Por ejemplo, la meperidina es excretada en cantidades mucho mayores en orinas ácidas que en orinas alcalinas, debido a que posee un pKa alto (8.72).

ENFERMEDAD HEPATICA, DROGAS Y ENCEFALOPATIA

Como se indica en la Tabla II, diversos factores pueden ser determinantes en el efecto tóxico de sedantes y analgésicos mayores en los pacientes con enfermedad hepática grave.

El primer factor, metabolismo y eliminación de la droga, es solamente uno, aunque muy importante, en este esquema. De él dependen, esencialmente, el nivel plasmático de la droga y de sus metabolitos activos y la concentración de la droga en el órgano efector (cerebro). Como se mencionó antes, la unión de las drogas a las proteínas plasmáticas afecta en forma importante la penetración de la droga activa a los tejidos y puede ser también un determinante importante en su eliminación.

La duración del tratamiento y la inducibilidad del sistema enzimático metabolizador en el hígado enfermo por otras drogas son factores críticos en el proceso. En

T A B L A I IDROGAS Y ENCEFALOPATIA

Factores determinantes

1. Metabolismo y eliminación de la droga:
 - a) Concentración plasmática de la droga y de sus metabolitos farmacológicamente activos.
 - b) Relación entre la concentración de la droga en el cerebro y en el plasma (Efecto de la unión a proteínas plasmáticas).
 - c) Duración del tratamiento
 - d) Inducibilidad del sistema metabolizador de drogas.
2. Tolerancia cerebral: Sensibilidad del cerebro a la droga.
3. Indice terapéutico-tóxico de la droga.

la práctica, la alteración de la eliminación de una droga tendrá trascendencia solamente cuando su uso sea prolongado, permitiendo que la droga, eventualmente, se acumule.

En segundo lugar, la sensibilidad inherente del receptor, en el órgano efector, al efecto de la droga es un importante factor que puede condicionar una alteración en la respuesta cuantitativa a una droga. Este interesante aspecto de la farmacocinética ha comenzado a ser estudiado sólo recientemente y puede tener gran importancia en la comprensión y prevención de los efectos tóxicos de las drogas, particularmente de aquéllas con acción en el sistema nervioso central.

Finalmente, el índice terapéutico-tóxico para cada droga puede influir en la frecuencia de efectos laterales.

La mayor parte de los estudios sobre el efecto de la enfermedad hepática sobre el metabolismo y eliminación de drogas han sido efectuados en pacientes con enfermedad hepática parenquimatosa difusa (hepatitis viral, hepatitis crónica activa y cirrosis). Por este motivo, no existe suficiente información sobre el efecto de la colestasia, del daño tóxico, y de las neoplasias hepáticas.

1. BARBITURATOS

Los barbituratos de acción prolongada (barbital, fenobarbital) han sido considerados como sedantes adecuados en pacientes con enfermedad hepática ya que, en parte, su eliminación es efectuada por los riñones. En sujetos normales aproximadamente un 25 % de una dosis de fenobarbital es excretada inalterada en la orina, sugiriendo que la disfunción hepática debería tener un

efecto modesto sobre el proceso global de eliminación. Esta hipótesis ha sido verificada en pacientes cirróticos en los cuales la vida media de la droga está prolongada en sólo un 50 % respecto a sujetos controles normales, y en pacientes con hepatitis viral aguda, en los cuales no hay una prolongación significativa de la vida media. Sin embargo, en algunos pacientes se demostró una alteración marcada en la eliminación de la droga, lo cual sugiere que existe una considerable heterogeneidad funcional en estos grupos de pacientes.

Los barbituratos de acción corta son metabolizados casi exclusivamente en el hígado. El metabolismo del amilobarbital está alterado en pacientes con cirrosis. Sin embargo, esta alteración está presente sólo en cirróticos con hipoalbuminemia (menos de 35 g/litro) traduciéndose en una prolongación significativa de la vida media de eliminación de la droga.

2. BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas han llegado a ser muy populares no sólo en el tratamiento de la abstinencia alcohólica sino también como tranquilizantes-hipnóticos generales.

Estudios efectuados con diazepam en grupos de edad comparable y sin ingestión concomitante de otras drogas, han demostrado que su vida media está prolongada dos veces en sujetos con cirrosis que presentan también una reducción similar del clearance de la droga. La prolongación de la vida media del diazepam en el cirrótico es probablemente secundaria a una alteración en el metabolismo oxidativo de la droga y a un aumento de la fracción libre en el plasma.

3. CLORPROMAZINA

La clorpromazina administrada a cirróticos produce modificaciones electroencefalográficas típicas de encefalopatía portosistémica y parece no haber dudas de que los pacientes con cirrosis son extremadamente sensibles a esta droga, particularmente aquéllos que han tenido encefalopatía previamente. El mecanismo por el cual se producen estas alteraciones no es bien conocido. Paradojalmente, la vida media de la clorpromazina está acortada en pacientes cirróticos, lo cual sugiere que en estos enfermos puede existir una mayor sensibilidad neuronal a la acción de la droga en el sistema nervioso central.

4. MEPROBAMATO

Su comportamiento farmacológico es similar al de los barbituratos. En pacientes con cirrosis y hepatitis crónica la vida media de eliminación del meprobamato está aumentada al doble en comparación con pacientes sin enfermedad hepática.

5. OPIACEOS

Sobre la base de cambios electroencefalográficos, que parecen reflejar susceptibilidad a la encefalopatía hepática, se ha sugerido que la morfina debe ser contraindicada en pacientes hepáticos con ictericia o ascitis. Metadona, meperidina y codeína son también metabolizadas en el hígado. Tanto en pacientes con enfermedad hepática aguda como crónica, el metabolismo de la meperidina está significativamente alterado.

B I B L I O G R A F I A

1. Williams, R.T.
Hepatic metabolism of drugs.
Gut 13:579, 1972
2. Schenker, S., Hoyumpa, A.M. and Wilkinson, G.R.
The effect of parenchymal liver disease on the disposition and elimination of sedatives and analgesics.
Med. Clin. N. Amer. 59:887, 1975
3. Schenker, S., Breen, J.K. and Hoyumpa, A.M.
Hepatic encephalopathy: current status.
Gastroenterology 66:121, 1974
4. Gelehrter, T.D.
Enzyme induction
New Engl.J.Med. 294:522, 589 y 646, 1976
5. Remmer, H.
The role of the liver in drug metabolism
Amer. J. Med. 49:617, 1970
6. Black, M. and Arias, I.M.
Pharmacological considerations in liver disease.
En Diseases of the liver. Ed.L.Schiff. J.B. Lippincott Company. 4^a. Ed. pág. 755-773, 1975
7. Gillette, J.R.
Cytochrome p450 and its role in drug metabolism.
Ann. Rev. Pharmacol. 12:57, 1972
8. Stevenson, I.H.
The significance and determinants of drug metabolism in man.
Digestion 8:80, 1973

9. Wilkinson, G. R., and Schenker, S.
Drug disposition and liver disease.
Drug Met. Rev. 4:139, 1975.

REVISOR: ANTHONY CLINEBAUM



Wolfgang
St. Pauli