

METABOLISMO HEPÁTICO DE LOS FÁRMACOS

Jordi Camí y Jordi Segura

El organismo humano dispone de múltiples y complejos sistemas enzimáticos para modificar los compuestos endógenos; algunos de ellos transforman los xenobióticos o sustancias ajenas al organismo (fármacos, contaminantes ambientales, aditivos alimentarios, etcétera).

El principal objetivo del metabolismo humano es facilitar la excreción de los xenobióticos. En el caso de los fármacos, la mayoría son transformados parcial o totalmente en otras sustancias o metabolitos y sólo una minoría se excreta sin modificar. Una consecuencia secundaria del metabolismo es la modificación de la actividad biológica del compuesto ingerido y, con más frecuencia, su inactivación biológica. Incluso algunos metabolitos tienen mayor actividad farmacológica que los compuestos originales.

Los medicamentos son generalmente moléculas liposolubles, cuyas propiedades fisicoquímicas permiten su fácil acceso a través de las membranas biológicas. Es decir, se absorben y distribuyen relativamente bien y también se reabsorben fácilmente a través de las células de los túbulos renales. En resumen, constituyen productos difíciles de eliminar. Por otra parte, los sistemas enzimáticos metabolizadores están distribuidos a lo largo de los tejidos y órganos, si bien la mayor proporción se encuentra en el hígado. Como se verá a continuación, la principal consecuencia del metabolismo hepático consiste en aumentar la hidrosolubilidad de los compuestos externos, dando lugar a metabolitos, que son más fáciles de excretar y que generalmente tienen mayor actividad biológica.

Reacciones de biotransformación

Principales grupos de reacciones metabólicas. Las reacciones de biotransformación de xenobióticos se clasifican en dos grupos principales: reacciones de fase I y reacciones de fase II. Las reacciones de fase I se producen directamente sobre el sustrato exógeno y dan lugar a pequeñas modificaciones de su estructura molecular. Generalmente sólo afectan a los grupos funcionales del compuesto, sin afectar al núcleo químico principal. Por otra parte, los cambios físico-químicos que se originan no son muy notables, excepto sobre su capacidad de ionización, pK y sobre su

polaridad. La mayoría de reacciones de fase I son oxidaciones y, en menor medida, reducciones o hidrólisis. Estas reacciones pueden conducir tanto a la inactivación del sustrato como a su mayor activación. Las reacciones de oxidación se inician con la introducción de átomos de oxígeno sobre el sustrato. Sin embargo, el producto final puede mantener dicho oxígeno (hidroxilaciones, oxidaciones, epoxidaciones) o bien puede dar lugar a productos subsiguientes con pérdida de radicales (desalquilaciones, desaminaciones, desulfuraciones, etc.). En cuanto a las reacciones de reducción, las más usuales son la reducción de nitroderivados a aminas, la rotura de azoderivados o la reducción de disulfuros. Las hidrólisis, por su parte, son casi exclusivamente sobre ésteres o amidas. A menudo, a las reacciones de fase I le siguen las reacciones conocidas como de fase II (1).

Las reacciones de fase II también se denominan reacciones de conjugación o de síntesis. Generalmente el fármaco (xenobiótico) o sus metabolitos de la fase I reaccionan con los productos del metabolismo intermediario para formar compuestos de síntesis de una mayor estructura, conocidos como conjugados. Entre los compuestos del organismo con mayor capacidad de formar conjugados destacan el ácido glucurónico (procedente del metabolismo de la glucosa), el grupo sulfato, la glicina, el glutatión y el radical acetil. Normalmente los productos de metabolismo de fase II son inactivos farmacológicamente y altamente polares, de forma que se eliminan del organismo con mayor facilidad. No obstante, existen casos en los que los metabolitos producidos en la fase II, mantienen una relevante actividad farmacológica (Fig. 89-1).

Efecto de primer paso. La capacidad metabólica del hígado es tan grande que algunos compuestos pueden ser biotransformados en gran parte incluso en su primer paso por dicho órgano. Esta situación puede ser especialmente relevante para los medicamentos administrados por vía oral. El parámetro indicativo de la capacidad de metabolismo hepático para un determinado compuesto es la depuración hepática. Viene definida como la cantidad de sangre que irriga el hígado que es, teóricamente, desposeída totalmente de su contenido en fármaco debido a pro-

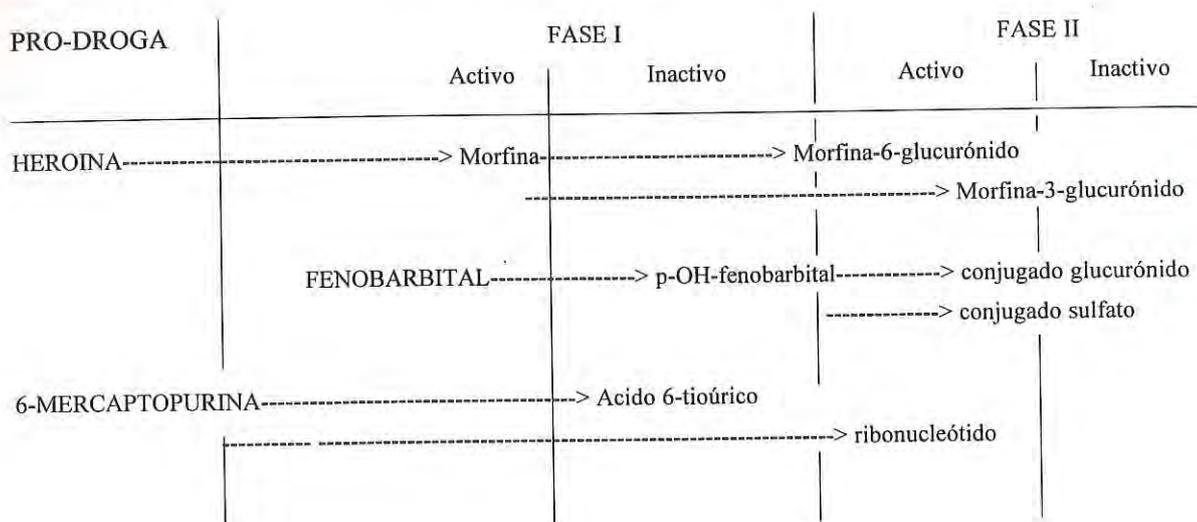


Figura 89-1: Efectos de la transformación metabólica de drogas sobre la actividad farmacológica.

cesos de biotransformación. Algunos ejemplos de sustancias con alta depuración hepática son la testosterona, la lidocaína, el dextropropoxifeno, la morfina, el labetalol y el propanolol.

La existencia del efecto de primer paso disminuye la cantidad de fármaco activo pero no siempre está asociada a una falta o una menor actividad global. En efecto, a veces el proceso metabólico de primer paso da lugar a la formación de metabolitos de fase II, concretamente glucoronconjugados que, a través de la bilis, se excretan otra vez a la luz intestinal. Entonces, la presencia de bacterias intestinales capa-

ces de hidrolizar dichos conjugados y liberar la estructura del fármaco original, da lugar a que éste sea reabsorbido de nuevo en el organismo, prolongándose su tiempo de acción. Este fenómeno de circulación enterohepática puede ser relevante tanto para compuestos administrados por vía oral como parenteral (p. ej. morfina) (2).

Mecanismos metabolizadores

Una segunda posibilidad de clasificación se basa en el mecanismo responsable de la reacción metabó-

TABLA 89-1

PRINCIPALES TIPOS DE REACCIONES METABÓLICAS DE FÁRMACOS*

| Fase I | | | Fase II |
|--------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| <i>Oxidaciones</i> | <i>Reducciones</i> | <i>Hidrólisis</i> | <i>Conjugaciones</i> |
| Aromatización | De aldehídos | De amidas | Acetilación |
| C-hidroxilación | De azoderivados | De ésteres | Con ác. glucurónico |
| De alcoholes | De cetonas | | Con glicina |
| De aldehídos | De disulfuros | | Con glutamina |
| Desalquilación | De dobles enlaces | | Con glutatión |
| Desaminación | De iones metabólicos | | Con sulfato |
| Desulfuración | Deshidroxilación | | N-metilación |
| Epoxidación | De nitroderivados | | O-metilación |
| N-hidroxilación | De N-óxidos | | |
| N-oxidación | De sulfóxidos | | |
| S-oxidación | | | |

* A menudo las reacciones de Fase II se producen de modo secuencial después de la Fase I.

FASE II

Inactivo

do

fina-3-glucurónido

jugado glucurónido

jugado sulfato

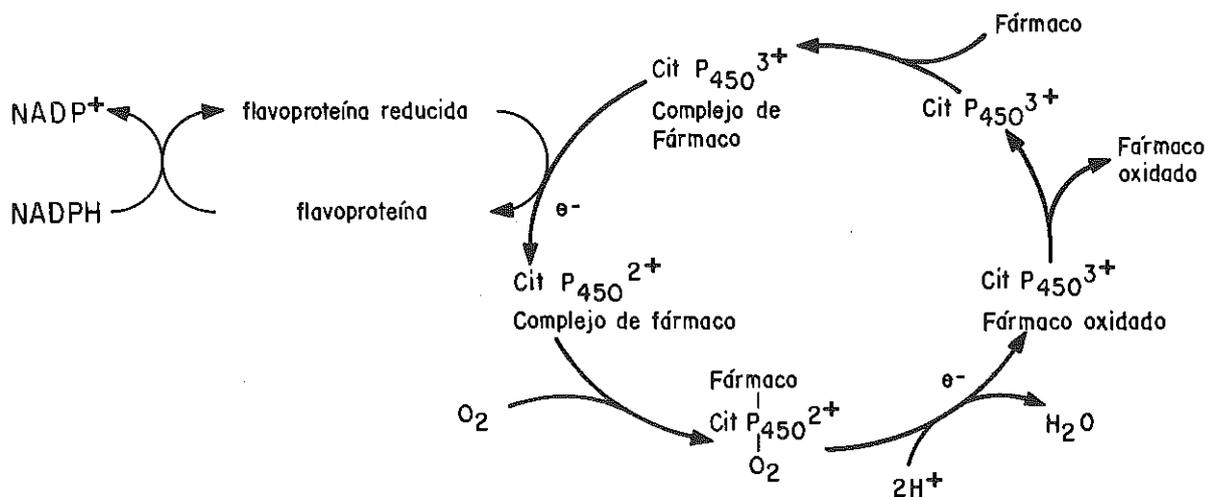


Figura 89-2: Esquema de las reacciones de oxidación llevadas a cabo por el citocromo P-450, en colaboración con la flavoproteína NADPH dependiente, sobre sus fármacos sustrato.

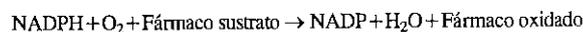
lica. Ya que la mayoría de éstas son llevadas a cabo por enzimas celulares, el criterio de diferenciación puede realizarse según la localización intracelular de dichos complejos enzimáticos.

Reacciones microsomales. La mayor parte de reacciones de oxidación así como las conjugaciones con ácido glucurónico se realizan por sistemas enzimáticos localizados en el retículo endoplasmático liso de las células, fundamentalmente hepáticas. Cuando la célula hepática se somete a fraccionamiento, el retículo endoplasmático liso se rompe en pequeñas partículas llamadas microsomas y las reacciones catalizadas por dicha fracción subcelular reciben el nombre de reacciones microsomales. Dado que tanto las reacciones de oxidación como las conjugaciones con ácido glucurónico son muy abundantes, las reacciones microsomales constituyen la mayoría de las reacciones metabólicas que experimentan los xenobióticos.

Sistemas relacionados con el citocromo P-450.

a) Localización y ciclo de la reacción. Las enzimas responsables de las reacciones de oxidación microsomal se encuentran en el interior y en la superficie del retículo endoplasmático liso formando agrupaciones de varias enzimas. La enzima más abundante es el llamado citocromo P-450. Este nombre corresponde en realidad a una multiplicidad de isoenzimas semejantes que tienen como característica común el poseer un grupo prostético de tipo hemo

(3). En las agrupaciones de citocromos P-450 y situados en la superficie del retículo, se hallan otras enzimas, menos numerosas, la más importante de las cuales es una flavoproteína NADPH dependiente. El balance total de la reacción que lleva a cabo este complejo enzimático para realizar la oxidación del sustrato es un consumo de NADPH y oxígeno atmosférico con la consiguiente liberación de agua:



El mecanismo detallado es más complejo, y conlleva la transferencia de electrones en múltiples etapas de oxidación-reducción, así como la formación de complejos ternarios entre el citocromo en su estado reducido, el fármaco sustrato y el oxígeno atmosférico (Fig. 89-2).

b) Superfamilia de citocromos P-450. Las diferentes enzimas del citocromo P-450 tienen grados variables de similitud estructural, y por ello se conocen como superfamilia de citocromos P-450 (4). Según su semejanza con la estructura primaria, se distinguen una serie de familias (grado de semejanza mayor del 40%), que incluyen subfamilias (grado de semejanza mayor del 59%) y éstas incluyen a su vez isoenzimas individuales. En los mamíferos se han identificado un total de 10 familias diferentes que se identifican con números y con el prefijo CYP. Las familias llamadas 7, 11, 17, 19, 21 y 27 están relacionadas con la biosíntesis de esteroides y ácidos

TABLA 89-2

ALGUNOS FÁRMACOS METABOLIZADOS POR ISOENZIMAS ESPECÍFICAS DEL CITOCROMO P-450

| CYP1A2 | CYP2C8 | CYP2D6 | CYP3A4 |
|-------------------|--------------|-----------------|--------------|
| Aminas aromáticas | Alprenolol | Amitriptilina | Ciclosporina |
| Cafeína | Diazepam | Bufarolol | Eritromicina |
| Fenacetina | Hexobarbital | Codeína | Lidocaína |
| | Mefenitoína | Debrisoquina | Midazolam |
| | Mefobarbital | Dextrometorfano | Nifedipina |
| | Omeprazol | Encainída | Quinidina |
| | | Esparteína | Terfenadina |
| | | Flecainída | Triazolam |
| | | Fluoxetina | |
| | | Imipramina | |
| | | Metoprolol | |
| | | Metoxifenamina | |
| | | Propafenona | |
| | | Propranolol | |
| | | Timol | |

biliares y el metabolismo del colesterol y sólo contienen una o dos subfamilias. En cambio, las familias relacionadas con el metabolismo de xenobióticos (denominadas 1, 2, 3, y 4) contienen un número diferente de subfamilias (1, 8, 2 y 2 respectivamente) y éstas, a su vez, un elevado número de isoenzimas individuales. Las subfamilias se nombran con letras mayúsculas consecutivas dentro de una misma familia y las isoenzimas individuales con números consecutivos. En el organismo humano, las subfamilias involucradas en un mayor número de reacciones metabólicas son las subfamilias CYP1A, CYP2C, CYP2D y CYP3A (5).

En la Tabla 89-2 se recogen algunos de los fármacos metabolizados por cuatro isoenzimas concretas. La dotación enzimática microsomal no es idéntica entre los individuos de distintas razas e incluso entre individuos de una misma etnia. Ello supone la existencia de una heterogeneidad en la capacidad de metabolización de determinadas sustancias que puede tener relevancia clínica.

Reacciones de conjugación con ácido glucurónico. Mediante la glucuronconjugación, los xenobióticos se transforman en sustancias altamente solubles en medio acuoso, facilitándose así su excreción a través de la orina o la bilis. Esta reacción está catalizada por una familia de enzimas, llamadas uridindifosfato glucuronil transferasas (UDPGTs), con especificidades distintas aunque muy a menudo superpuestas. Se conocen al menos ocho isoenzimas diferentes en humanos y bastantes más en animales.

Poseen pesos moleculares de 50 a 60 kDa y son

inducibles por diversos compuestos. Las diferentes isoenzimas son capaces de reaccionar con más de una UDPGT. Por ello, aunque se sabe de la existencia de diferencias polimórficas en algunas isoenzimas UDPGT, su relevancia clínica es menor que para otras enzimas metabolizadoras más específicas, ya que el sustrato podrá ser conjugado por otra isoenzima UDPGT.

Reacciones no microsomales. Oxidaciones, reducciones e hidrólisis. Las oxidaciones no microsomales tienen lugar en el citoplasma o bien en las mitocondrias de la célula. Entre las oxidaciones más relevantes cabe citar las catalizadas por las enzimas solubles alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa, responsables del metabolismo del etanol y acetaldehído, así como de otros alcoholes y aldehídos de otras sustancias. Algunos derivados xantínicos son oxidados por la enzima xantina oxidasa mientras que algunos medicamentos de estructura relacionada con la serotonina o adrenalina son metabolizados por la enzima monoamino oxidasa (1).

Las reducciones más importantes tienen lugar sobre los grupos nitro aromáticos por medio de diversas enzimas. Algunos ejemplos de sustratos característicos son el cloramfenicol, el flunitrazepam o el nitrobenzeno.

La hidrólisis de grupos ésteres y de grupos amidas se produce en muchos lugares del organismo, ya que las enzimas responsables son ubicuos. Sus sustratos son a menudo péptidos naturales. Desde el punto de vista farmacológico, la actividad esterásica ha sido

aprovechada para producir prodrogas de otros medicamentos, como sería el caso del enalapril, antagonista de la enzima convertidora de angiotensina. Por otra parte, la existencia de proteasas (hidrolizadoras de grupos amidas de péptidos), explica la breve vida media de muchos fármacos peptídicos que actúan como sustratos de las mismas (succinilcolina, cimas, endorfinas, factores liberadores hipotalámicos, etcétera).

Reacciones de conjugación. Las reacciones de conjugación no microsomales incluyen un grupo diverso de reacciones catalizadas por las enzimas denominadas transferasas, entre las que destacan las N-acetil transferasas, las glutatión transferasas, las sulfo transferasas y la metil transferasas.

Las reacciones de acetilación implican la transferencia de un grupo acetil desde el acetil coenzima A hasta el fármaco aceptor. La capacidad de acetilación para algunos sustratos (p. ej. ácido p-aminobenzoico) es semejante en diferentes individuos. Sin embargo, existen diferencias genéticas entre razas y entre individuos de una misma raza acerca de la capacidad de acetilar otro tipo de sustratos como la sulfametazina, la hidralazina o la isoniazida (6).

La formación de conjugados con glutatión (GSH) tiene una gran importancia como mecanismo inactivador de metabolitos reactivos con posibilidades de causar carcinogénesis. Así, el GSH reacciona con sustancias electrofílicas reactivas dando lugar a un eficaz mecanismo de eliminación del tóxico. La catálisis de estas reacciones transcurre a través de la enzima glutatión-S-transferasa (GSHT), que está constituida por una serie de isoenzimas con amplia especificidad de sustrato. Algunos de los compuestos metabolizados principalmente por GSHTs son los hidrocarburos aromáticos policíclicos, las aflatoxinas, las aminas aromáticas y los agentes alquilantes. Para el caso de esta enzima también se han descrito polimorfismos genéticos (7).

En las conjugaciones con grupos sulfato y grupos metilos, la porción a transferir debe ser previamente activada. Así, el grupo sulfato debe existir en la forma de 3'-fosfoadenosil-5'-fosfosulfato y el grupo metilo en forma de S-adenosil metionina. Las enzimas responsables son respectivamente sulfo transferasas y metil transferasas.

Metabolismo e isomería óptica. La isomería óptica o estereoisomería es consecuencia de la existencia de moléculas quirales. La quiralidad se define como aquella propiedad estructural por la que una molécula no es superponible con su imagen especular. Los enantiómeros o isómeros ópticos quirales exhiben diferencias importantes en las propiedades farmacológicas y tóxicas.

Debido a que la toxicidad y la acción farmacológi-

ca de los medicamentos quirales pueden estar asociadas a isómeros distintos, los nuevos fármacos que se introducen en terapéutica son generalmente enantiómeros puros, mientras que muchos de los fármacos ya existentes son racematos (mezclas 1:1 de ambos enantiómeros). En estos casos, la influencia conjunta de procesos metabólicos y farmacocinéticos provoca que la proporción entre ambos isómeros cambie continuamente en el plasma y tejidos.

Cualquier proceso que de lugar a cambios en la isomería óptica puede tener relevancia fisiológica. Las reacciones de biotransformación son más complejas que otros procesos que afectan el paso de los fármacos a través del organismo. Dada la alta especificidad de algunas enzimas biotransformadoras, el metabolismo hepático puede presentar estereoselectividad, ya sea para el sustrato a metabolizar o bien para el producto de la reacción metabólica.

Factores que modifican el metabolismo de los fármacos

En el hombre, los principales factores que modifican el metabolismo farmacológico son los polimorfismos genéticos que afectan las oxidaciones y conjugaciones farmacológicas, las influencias ambientales en las que se incluyen el uso simultáneo de otros fármacos que pueden inhibir o inducir las enzimas metabolizadoras y la presencia de alteraciones hepáticas.

Modificaciones de origen genético. El metabolismo de los fármacos está directamente relacionado con la dotación genética de un individuo, cuya composición parece ser determinante de las características y del conjunto de enzimas metabolizadoras. En efecto, cada isoenzima del citocromo P-450 está codificado por un gen distinto.

Dentro de la especie humana existen diferencias interétnicas e interindividuales de relevancia (8). La existencia de alelos mutantes con diferente actividad o, a menudo sin ella, son el origen de la existencia de polimorfismos en la actividad de una misma isoenzima y pueden ocasionar diferencias importantes en la actividad metabolizadora de distintos individuos. Debido a la existencia de diversos polimorfismos, los individuos pueden actuar como metabolizadores lentos, intermedios o rápidos para un fármaco determinado. Estos polimorfismos no se restringen solamente a los citocromos P-450, sino que también son importantes para el caso de conjugaciones no microsomales por N-acetil transferasa (NAT) o glutatión transferasa (GSHT).

En cuanto a los fármacos que se metabolizan por oxidación hepáticas microsomales, existen también polimorfismos bien caracterizados. Se sabe que el 5-

10% de la población caucásica no es capaz de metabolizar o metaboliza lentamente los fármacos esparteína y debrisoquina. La capacidad de metabolización lenta se reduce al 0,5-1% en la población china y japonesa. En individuos metabolizadores lentos, la administración de pautas terapéuticas estandard supone un mayor riesgo de efectos tóxicos.

Por otra parte, alrededor del 1-5% de la población de raza caucásica es metabolizadora lenta de mefenitoína. La incidencia de metabolizadores lentos de mefenitoína se eleva al 15-20% en poblaciones orientales. Aunque no se saben las consecuencias clínicas, se sospecha que los individuos metabolizadores lentos también estarían expuestos a un mayor riesgo de toxicidad.

Por último, cabe mencionar que también existe un polimorfismo en el metabolismo del etanol. La alcohol dehidrogenasa (ADH) es la enzima responsable de la oxidación del 90% del etanol en el organismo. Tras su primera oxidación se produce acetaldehído que, a su vez, es oxidado por la enzima aldehído dehidrogenasa (ALDH). En el adulto, la mayoría de la actividad ADH se localiza en el hígado y se presentan dos formas de ADH, una común y otra atípica. La ADH atípica se distribuye polimórficamente, siendo los orientales (chinos y japoneses) los grupos de población que presentan una mayor frecuencia (85-90%) de esta isoenzima. La ADH atípica tendría una actividad oxidativa del alcohol mucho más elevada. Además de la frecuencia de ADH atípica, parece tener más relevancia el hecho de que la ALDH también presenta polimorfismo. En este sentido, un 50% de los individuos japoneses y chinos carecen de enzima ALDH activa. En consecuencia, los consumidores de alcohol portadores de las isoenzimas ADH y ALDH atípicos serían más propensos a desarrollar efectos indeseables relacionados con la acumulación de acetaldehído (por ejemplo: rubor facial, palpitaciones, taquicardia).

Inducción e inhibición de la actividad enzimática. Inducción del metabolismo farmacológico. Se conoce por inducción enzimática a la síntesis *de novo* de determinados sistemas enzimáticos de la fracción microsomal, con el consiguiente aumento de la actividad metabolizadora. Este aumento se debe a la exposición crónica del organismo humano a ciertos fármacos y contaminantes ambientales, por lo tanto es una forma de adaptación del organismo para facilitar su eliminación. La inducción supone la alteración de la expresión de unas determinadas enzimas y es selectiva en tanto que la síntesis de diferentes isoenzimas es estimulada por inductores específicos.

Desde la identificación de la multiplicidad del citocromo P-450, se ha demostrado que la inducción es una propiedad específica de cada grupo de enzi-

mas. En efecto, la actividad de la familia CYP1 se induce por los hidrocarburos policíclicos aromáticos del humo del tabaco; las enzimas de la subfamilia CYP2B son inducidos por fenobarbital; los de la subfamilia CYP2E por etanol y miembros de la subfamilia CYP3A por barbitúricos, rifampicina y glucocorticoides. La mayoría de los inductores son capaces de estimular su propio metabolismo (lo que explica algunos fenómenos de tolerancia farmacológica), además de inducir el metabolismo de otros fármacos (4).

Como se ha comentado, el proceso de inducción consiste en un aumento de la síntesis de proteínas enzimáticas, que se refleja en un incremento a nivel ribosómico de la síntesis enzimática y depende de la concentración del RNA_m correspondiente. Por ejemplo, la inducción del citocromo CYP1A1, uno de los más estudiados, se origina por una interacción entre el inductor (p.ej. hidrocarburos aromáticos policíclicos) y un receptor citoplasmático. El complejo emigra al interior del núcleo y, por interacción directa con el DNA, se produce un aumento inmediato de la transcripción del gen correspondiente. Aunque en el caso de la inducción de CYP1A1 la interacción se produce con elementos activadores de la transcripción, en otros casos puede afectarse un elemento regulador negativo o un promotor transcripcional. De hecho, no se conoce exactamente el mecanismo que produce el aumento de la transcripción de los diferentes genes que codifican los diversos citocromos P-450. Finalmente, es importante resaltar que, a menudo, con las monooxigenasas microsomales se inducen simultáneamente otras enzimas, por ejemplo, la glucuronil transferasa y la glutatión transferasa. A causa de ello, es difícil a menudo predecir cual será el efecto neto de la inducción simultánea de enzimas activadoras de fase I y de otras desactivadoras de fase II.

Entre las interacciones clínicamente relevantes debidas a interferencias metabólicas, destaca el riesgo de embarazo por ineficacia de los anticonceptivos orales en personas que inician tratamiento antinfecioso con rifampicina o griseofulvina o en enfermos en tratamiento antiepiléptico. Otros fármacos cuya actividad puede verse disminuida en circunstancias similares son los anticoagulantes orales y los hipoglucemiantes orales.

Inhibición del metabolismo farmacológico. Al igual que cualquier otra reacción enzimática, el metabolismo de los fármacos puede ser inhibido, bien sea por mecanismos competitivos (la mayoría de las veces), bien por mecanismos no competitivos. En el primer caso, la inhibición puede ser revertida mediante un aumento de la concentración del sustrato, en el segundo caso, aunque la inhibición sea reversible, no puede ser evitada mediante un aumento de la concen-

tración de sustrato. Entre los principales inhibidores de las enzimas microsomaes destacan la cimetidina y el alcohol. No obstante, generalmente las concentraciones hepáticas que se alcanzan con los fármacos inhibidores usados en terapéutica están por debajo de las necesarias para saturar las enzimas microsomaes, de forma que, aunque exista inhibición enzimática, ésta no tiene trascendencia clínica. Las interacciones de carácter inespecífico sólo son relevantes en determinados fármacos, como sería el caso de la fenitoína. En este sentido se ha descrito que el dicumarol puede inhibir el metabolismo de la fenitoína, ocasionando un aumento de la incidencia y gravedad de los efectos indeseables del antiepiléptico, como ataxia y sedación.

Dieta y factores ambientales. La naturaleza de la dieta puede modificar la capacidad metabolizadora de los fármacos y, en consecuencia constituye otro factor de variabilidad individual. El equilibrio de los principios inmediatos en la dieta puede influir sobre la flora intestinal y su capacidad para metabolizar ciertos fármacos. Se sabe que la dieta hiperproteica induce el sistema microsomal hepático pudiendo aumentar la oxidación de algunos fármacos como la teofilina. Al contrario, una dieta muy rica en hidratos de carbono reduce el contenido hepático de algunas enzimas como el citocromo P-450. Algunos alimentos pueden contener contaminantes, por ejemplo insecticidas, capaces de inducir o inhibir enzimas hepáticas. En este sentido se ha descrito cómo la preparación de algunos alimentos asados puede dar lugar a la generación de productos de combustión incompleta del tipo de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, cuya ingesta tiene efectos sobre la oxidación y la glucuroconjugación, al igual que ocurre con el fumador de tabaco. Algunos hábitos dietéticos, como el vegetarianismo, pueden alterar el metabolismo de los fármacos de acuerdo con su contenido proteico.

Posiblemente aún no tengamos un conocimiento extenso de la importancia de los contaminantes ambientales sobre la salud. En cuanto a los mecanismos de su toxicidad, sin duda tiene gran relevancia el papel del metabolismo hepático. Por ejemplo, el consumo de tabaco induce el sistema de oxidasas microsomaes, sobre todo la subfamilia CYP1A.

Género y edad. Aun cuando tenga un escaso valor práctico, cada vez es mayor la demostración de diferencias en la farmacocinética de diversas sustancias entre varones y mujeres. Por lo que al metabolismo se refiere, el determinante de las diferencias observadas es el estado hormonal que influye directamente sobre la actividad de ciertas enzimas microsomaes. Por ejemplo, los gestágenos inducen el metabolismo de la testosterona y ésta a su vez induce

el metabolismo de la antipirina. Al contrario, los anabolizantes y los anticonceptivos orales pueden inhibir el metabolismo de algunos fármacos.

No obstante, lo que sí tiene trascendencia clínica son las variaciones del metabolismo a lo largo del curso de la vida (9). Durante las primeras semanas de la vida, la capacidad biotransformadora del hígado es muy limitada, especialmente en la vida fetal y en prematuros. La existencia de una actividad glucuroconjugadora reducida explica la aparición de hiperbilirrubinemia e ictericia (véase el Capítulo 87 de esta misma obra). También es la base de la mayor toxicidad del recién nacido al cloramfenicol y a ciertos opioides. A medida que transcurren las semanas, va madurando la capacidad metabolizadora del individuo, aunque ésta no avanza de forma uniforme en todos los sistemas. Mientras en unos meses las enzimas del citocromo P-450 ya son semejantes a las de un adulto, las enzimas responsables de las reacciones de fase II se desarrollan más lentamente.

Cuando se alcanza la ancianidad vuelve a disminuir la capacidad de metabolización, por disminución de la dotación enzimática en el hígado y por reducción del flujo hepático que se suma al deterioro de la función renal.

Utilización de fármacos en el enfermo hepático. Desde un punto de vista teórico, cualquier alteración hepática tendrá una notable repercusión, no sólo en el metabolismo de los fármacos sino también en cualquiera de las etapas del paso de un fármaco a través del organismo, especialmente la eliminación. En cuanto a la absorción de medicamentos con un primer paso hepático importante, si éste disminuye por la alteración hepática, aumentará la cantidad de fármaco disponible en la circulación sistémica. En cuanto a la distribución, las alteraciones hepáticas que cursan con deficiencias en las tasas de albúmina y de otras proteínas transportadoras de fármacos pueden modificar ostensiblemente el efecto y la toxicidad de fármacos que, como la fenitoína o el diazepam, presentan una alta unión a proteínas. El metabolismo de los fármacos depende del flujo sanguíneo hepático, de la presencia de hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia (que reducen la unión a proteínas plasmáticas y, por lo tanto aumentan la fracción libre de fármaco disponible para actuar), de la masa hepática y de la actividad microsomal. Estos factores se alteran de forma distinta según el tipo y la gravedad de la lesión hepática, además, con el curso de la enfermedad varía también la influencia de ésta sobre el metabolismo de los fármacos. Por último, tanto la excreción renal como la biliar pueden estar notablemente afectadas en la enfermedad hepática, en consecuencia, otra etapa seriamente afectada será la eliminación de medicamentos del organismo.

En general, las alteraciones hepáticas reducen la eliminación de los fármacos del organismo y, a su vez, en estas circunstancias, algunos fármacos pueden alcanzar en el hígado concentraciones excesivas que pueden producir efectos tóxicos. A ello debe añadirse que, en la suficiencia hepática, frecuentemente existe un aumento de la sensibilidad a algunos fármacos que actúan sobre el SNC. De todas formas, el hígado tiene una gran reserva funcional, de forma que estas alteraciones sólo son relevantes cuando el grado de afectación hepática es muy amplio. El criterio general para la utilización de fármacos en el enfermo hepático consiste en reducir las dosis de los que se acumulan y/o evitar aquellos que presentan un margen terapéutico estrecho y cuya eliminación depende fundamentalmente de su depuración hepática. Este sería el caso de los hipoglucemiantes orales, cloramfenicol, lidocaína, teofilina.

BIBLIOGRAFIA

1. Brosen K: Recent developments in hepatic drug oxidation. Implications for clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18(3): 220-39.
2. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A: *Farmacología Humana* (2ª edición). Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas S.A. 1992.
3. González FJ: Human cytochromes P-450: problems and prospects. *TIPS* 1992; 13:346-52.
4. Guengerich FP: Polymorphism of cytochrome P-450 in humans. *TIPS* 1989; 10:107-9.
5. Nebert DW, Adesnik M, Coon MJ *et al*: The P-450 gene superfamily: recommended nomenclature, DNA. 1987; 6:1-11.
6. Sim E, Hickman D: Polimorphism in human N-acetyltransferase, the case of the missing allele. *TIPS* 1991; 12:211-3.
7. Coles B, Ketterer B: The role of glutathione and glutathione transferases in chemical carcinogenesis. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1990; 25:47-70.
8. Wood AJJ, Zhon HH: Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20:350-73.
9. Durnas Ch, Cho-Ming L, Cusak BJ: Hepatic drug metabolism and aging. *Clin Pharmacokinet*, 1990; 19:359-89.