

Prescripción de fármacos en pacientes con hepatopatía crónica: reglas para dosificación y más allá

El hígado es el órgano central de los procesos de biotransformación de los fármacos y demás xenobióticos, procesos que son necesarios para convertir compuestos, liposolubles en origen, en sustancias más polares que puedan ser eliminadas por la orina. Por ello, la enfermedad hepática frecuentemente condiciona alteraciones en el metabolismo de multitud de medicamentos. Además de originar cambios farmacocinéticos, la hepatopatía crónica (especialmente la cirrosis hepática descompensada) induce alteraciones en la farmacodinamia (esto es una respuesta anómala) a diversos fármacos, e incrementa la gravedad de una potencial reacción adversa hepática.

Aunque el espectro de enfermedades hepáticas es muy amplio, y muchas de ellas cursan con función hepática preservada, frecuentemente se acompañan de alteraciones fisiológicas y/o estructurales que disminuyen la capacidad metabólica del hígado. En primer lugar, la absorción de algunos fármacos puede verse alterada por los cambios en la permeabilidad intestinal característicos de la hipertensión portal y alteraciones del vaciado gástrico y de la motilidad intestinal. Además, la necrosis y disfunción hepatocitaria reducen la concentración de enzimas hepáticos responsables del metabolismo, lo que afecta a la cantidad de principio activo plasmático y, por tanto, a su efectividad y potencial toxicidad. De otra parte, los trastornos de la arquitectura hepática y las comunicaciones portosistémicas intra y extrahepáticas del flujo sanguíneo portal alteran la eliminación pre-sistémica de los fármacos con alta tasa de extracción hepática. De igual modo, se puede producir una disminución de la síntesis de proteínas transportadoras plasmáticas, básicamente albúmina y alfa-glicoproteína, que afectan a la biodisponibilidad de los medicamentos con alta unión a las proteínas plasmáticas y la excreción de fármacos puede verse alterada por grados variables de colestasis y, en algunos casos, afectación renal. Finalmente, la cirrosis hepática avanzada cursa con una respuesta anormal (habitualmente exagerada y deletérea) a diversos fármacos como benzodiacepinas, opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos (1). No es de extrañar, pues, que no se disponga en la hepatopatía crónica de ningún parámetro bioquímico (albúmina, actividad de protrombina) o conjunto de ellos predictivo del metabolismo de los fármacos. Solo existen recomendaciones generales basadas en clasificar a los fármacos por el grado de extracción hepática de primer paso debido a la dependencia del flujo, por el grado de metabolismo hepático y en este último caso sub-clasificándolos a su vez por el grado de fijación a proteínas (2), pero esta propuesta tiene un planteamiento teórico y no está basada, en la mayoría de los supuestos, en estudios cinéticos, ni ha sido validada en estudios prospectivos. En el presente número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, Periañez y cols. (3), tratan de hacer recomendaciones para el correcto uso de fármacos en pacientes con hepatopatía crónica utilizando un estrategia consistente en evaluar, mediante una exhaustiva revisión de las fichas técnicas, bases de datos farmacéuticas y artículos de revisión, un listado de

Editorial

fármacos que la OMS desaconseja utilizar o hacerlo con precaución en pacientes con enfermedad hepática, añadiendo las novedades terapéuticas y adecuando dicha evaluación a los medicamentos de la guía del hospital. En aquellos casos en los se no se pudo encontrar información relevante, las recomendaciones de ajuste se realizaron según el procedimiento definido por Delcò y cols. (2). Esta estrategia proporciona un listado de recomendaciones que pueden ser de utilidad al clínico que trabaja en un medio hospitalario y que ha de prescribir fármacos a pacientes con cirrosis, particularmente porque proporciona una rápida búsqueda y sintetiza los elementos a tener en cuenta para una correcta dosificación o las alternativas que deben evitarse. No obstante, muchas lagunas son inevitables toda vez que ni durante el desarrollo o comercializado el agente se dispone de estudios que hayan examinado la cinética y la respuesta, así como la potencial toxicidad de la mayoría de los medicamentos en esta población. Aunque tanto la FDA como la EMA exigen desde 2003 y 2005 respectivamente, previo al registro la realización de estudios cinéticos en pacientes con cirrosis si el fármaco sufre metabolismo hepático significativo, dichos estudios son llevados a cabo en pacientes con función hepática conservada (grado A de Child-Pugh) y los resultados son poco extrapolables para realizar ajustes posológicos de los fármacos siguiendo una dinámica lineal, ya que en algunos casos la diferencia en metabolismo hepático solo se manifiestan en el grado C de Child-Pugh (4).

Asociadas a la actualización propuesta por estudios como el de Periañez y cols. (3), un conocimiento de la actitud de los médicos, cuando han de prescribir fármacos en pacientes con enfermedad hepática, sería de utilidad para identificar comportamientos que fuesen susceptibles de intervención en caso de detectarse desviaciones de la evidencia científica. Sin embargo, se han publicado muy pocas encuestas de este tipo. Una encuesta en cuatro áreas de salud de EE. UU. entre internistas, generalistas y especialistas mostró que había una menor tendencia a desaconsejar el uso de AINE que de paracetamol en los pacientes con cirrosis tanto compensada como descompensada, pero mientras los no especialistas eran menos propensos a recomendar paracetamol que AINE para estos pacientes, los especialistas mostraban una actitud contraria. En cualquier caso, la precaución que en general mostraban los encuestados sugiere que el tratamiento del dolor en la cirrosis podría enfocarse de manera insuficiente (5). Por otra parte, una encuesta realizada en España hace algunos años y que tenía como objetivo analizar el modo en el cual los especialistas de gastroenterología/hepatología usan los fármacos en la cirrosis hepática en pacientes hospitalizados mostró asimismo una actitud conservadora, con una tendencia a prescribir un promedio < 1 de la dosis diaria definida para fármacos que se indican para procesos asociados a la enfermedad hepática (que incluían como los más empleados paracetamol, glibenclamida, lorazepam, captopril y tiaprida), y encabezando la lista clometiazol y amoxicilina-clavulánico cuyo uso en el contexto de la cirrosis es controvertido (6). Sin embargo, quizás el hallazgo más relevante de esta amplia encuesta fue poner de manifiesto una gran variabilidad en los patrones de prescripción de fármacos indicados para la enfermedad hepática, pero con una notable utilización de algunos fármacos, tales como la vitamina K y los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) (7). Dicho hallazgo en el caso de los IBPs no fue sorprendente, dada la generalizada tendencia entre los médicos a utilizar estos agentes como “protectores” particularmente en pacientes frágiles, incluyendo ancianos, polimedicados, o pacientes con enfermedades crónicas, como es la cirrosis. En este último caso, en un estudio cuyo objetivo era evaluar la indicación de IBPs en esta población, se encontró que 51/128 pacientes (40%) recibían antiseoretos y en 63% de los casos dicha indicación (antecedentes de sangrado por hipertensión portal) no justi-

Editorial

ficaba dicha administración (8). En realidad, en el contexto de la cirrosis los IBPs se indican sobre todo en pacientes con varices esofágicas o gastropatía de la hipertensión portal, particularmente los sometidos a terapia endoscópica. No obstante, distintos estudios han puesto de manifiesto la ineficacia de estos agentes tanto en la prevención o el tratamiento de la hemorragia relacionada con la hipertensión portal (9,10), como en la profilaxis o tratamiento de las úlceras tras escleroterapia o ligadura con bandas (11). Si bien dicho comportamiento de prescripción de anti-secretores en pacientes cirróticos no era *a priori* más que una desviación no basada en la evidencia (12) y en consecuencia, no coste efectivo, estudios recientes claramente muestran que el uso de IBPs no está exento de riesgos. Este grupo de fármacos incrementan el riesgo de fracturas en sujetos frágiles (13), y distintos estudios apuntan que la antisecreción producida por los IBPs favorece el sobrecrecimiento bacteriano y fomenta la translocación bacteriana en el contexto del incremento de la permeabilidad intestinal que se produce en la hipertensión portal (14), incrementado el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea (15). Aunque los estudios que han puesto de manifiesto una asociación con la peritonitis bacteriana son retrospectivos y en algún caso con cohortes de pequeño tamaño y resultados inconsistentes, un reciente meta-análisis que incluyó a casi 800 pacientes confirmó que dicha asociación existe mostrando que los IBPs incrementan casi 3 veces el riesgo de esta complicación de la cirrosis (OR = 2,77; IC 95%: 1,82-4,23) (16). El riesgo de infecciones en pacientes cirróticos expuestos a IBPs no se circunscribe a la peritonitis bacteriana espontánea, ya que también se ha vinculado a la infección por *Clostridium difficile* (17) una infección de elevada mortalidad en pacientes con cirrosis hepática. De hecho, el uso previo de IBPs era el factor de riesgo de mayor peso en el estudio multivariante [OR = 37,6 (IC 95% 6,22-227,6), $p < 0,0005$] superando al consumo intrahospitalario de antibióticos [OR = 11,6 (IC 95%: 2,63-51,05), $p < 0,001$]. Aunque esta asociación no prueba causalidad, toda vez además que las esporas de *Clostridium difficile* son resistentes al ácido, y tampoco se conoce el impacto que tendría en dicha infección la evitación de la mediación antisecretora (18) sí supone, junto a las evidencias anteriormente presentadas, una llamada de atención a los médicos, particularmente a los que están involucrados en el cuidado de pacientes con enfermedad hepática, respecto al hecho de que debería hacerse un esfuerzo para revisar cada paciente en tratamiento con estos fármacos y retirarlos si no hay una indicación justificada. Son pues necesarios más estudios que evalúen las creencias y actitudes de prescripción de los especialistas de aparato digestivo con respecto a distintos tipos de fármacos en pacientes con cirrosis. Este grupo de profesionales son la diana prioritaria de cualquier estudio de campo y posterior intervención, no solo porque son los que tienen la máxima responsabilidad en la toma de decisiones en relación al tratamiento farmacológico de los pacientes con enfermedad hepática crónica sino también por el efecto multiplicador que cualquier programa educacional sobre ellos tendrá en otros colectivos tales como internistas y generalistas involucrados en el cuidado de dichos pacientes.

Raúl J. Andrade¹ y María Isabel Lucena²

¹Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. ²Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Facultad de Medicina. Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Barcelona

Editorial

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrade RJ, Lucena MI. ¿Cómo usar correctamente los fármacos en pacientes con enfermedades hepáticas? *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:28-37.
2. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krahenbuhl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf* 2005;28:529-45.
3. Periañez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, Puigventós-Latorre F, Delgado-Sánchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enf Dig* 2012;104(4):165-84.
4. Brockmöller J, Thomsen T, Wittstock M, Coupez R, Lochs H, Roots I. Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C): characterization by dynamic liver function tests. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:529-41.
5. Rossi S, Assis DN, Awsare M, Brunner M, Skole K, Rai J, et al. Use of over-the-counter analgesics in patients with chronic liver disease: physicians' recommendations. *Drug Saf* 2008;31:261-70.
6. Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, Hidalgo R, Sánchez de la Cuesta F. Drug use for non-hepatic associated conditions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:71-6.
7. Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, Hidalgo R, Sánchez de la Cuesta F. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:435-40.
8. Kalaitzakis E, Björnsson E. Inadequate use of proton-pump inhibitors in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:512-8.
9. Alaniz C, Mohammad RA, Welage LS. Continuous infusion of pantoprazole with octreotide does not improve management of variceal hemorrhage. *Pharmacotherapy* 2009;29:248-54.
10. García-Sáenz de Sicilia M, Sánchez-Ávila F, Chávez-Tapia NC, López-Arce G, García-Osogobio S, Ruiz-Cordero R, et al. PPIs are not associated with a lower incidence of portal hypertensive-related bleeding in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010;16:5869-73.
11. Garg PK, Sidhu SS, Bhargava DK. Role of omeprazole in prevention and treatment of of postendoscopic variceal sclerotherapy esophageal complications. *Dig Dis Sci* 1995;40:1569-74.
12. Lodato F, Azzaroli F, Di Girolamo M, Feletti V, Cecinato P, Lisotti A, et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: Tradition or evidence based practice? *World J Gastroenterol* 2008;14:2980-5.
13. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton-pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* 2010;193:93-101.
14. Van Vlerken LG, Huisman EJ, van Hoeck B, Renooij W, de Rooij FWM, Sieserma PD. Bacterial infections in cirrhosis: role of proton pump inhibitors. *Eur J Clin Invest* 2011; Dec 30. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02643.x. [Epub ahead of print]
15. Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann, RG, Sanyal AJ, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1130-4.
16. Trikunadathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011;65:674-8.
17. Bajaj JS, Ananthakrishnan AN, Hafeezullah M, Zadornova Y, Day A, McGinley EL, et al. Clostridium difficile is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: a national and tertiary center perspective. *Am J Gastroenterol* 2010;105:106-13.
18. Garcia-Tsao G, Surawicz C. Clostridium difficile infection: yet another predictor of poor outcome in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;114-6.