

J del Olmo

INFLUENCIA DEL HIGADO EN LA FARMACODINAMIA

En la historia natural del paciente con hepatopatía crónica es habitual que puedan producirse otras enfermedades, bien agudas, tales como gripe, infecciones estomato-odontológicas, traumatismos, infecciones pulmonares o gastrointestinales, o bien crónicas, tales como diabetes mellitus, patología pulmonar crónica, artropatías y enfermedades cardiacas, por lo que con relativa frecuencia puede necesitarse la utilización de algún tipo de medicamento.

La administración de un fármaco a un paciente con enfermedad hepática puede producir una respuesta anómala dado que el hígado interviene en la farmacocinética de la mayoría de las sustancias. Estas anomalías pueden ser debidas a una alteración del metabolismo del fármaco por afectación de los enzimas hepáticos, por disminución del flujo sanguíneo hepático, por la existencia de shunts intrahepáticos o por una concentración baja de albúmina sérica.

En ciertos casos la enfermedad hepática ocasiona secundariamente una alteración de la "sensibilidad" de ciertos órganos –cerebro y riñón particularmente- con lo cual los fármacos administrados provocan un efecto superior al deseado. Este efecto se ha observado con benzodiacepinas y sistema nervioso central, diuréticos y riñón, antiinflamatorios no esteroideos y función diurética, ciertos antibióticos aminoglucósidos y nefrotoxicidad.

Además en los pacientes con enfermedad hepática crónica se producen ciertas circunstancias –alteración de la barrera mucosa gástrica, disminución del metabolismo de sustancias estimulantes de la secreción ácida, alteración de la circulación intestinal por la hipertensión portal, sobrecrecimiento bacteriano intestinal- que facilitan la lesión gástrica y disminuyen la capacidad de absorción intestinal, pudiendo los fármacos favorecer la aparición de erosiones, úlceras y malabsorción.

En hepatopatías avanzadas puede ocasionarse una disminución del funcionalismo de otros órganos –riñón y pulmón principalmente- que puede afectar a aquellos fármacos cuya eliminación se realiza por vía urinaria o pulmonar.

Por último, hay que considerar siempre la posibilidad de una hepatotoxicidad intrínseca del fármaco en un paciente con una enfermedad hepática previa.

POSIBILIDAD DE MEDIR LA GRAVEDAD DEL DAÑO HEPÁTICO

La intensidad de la afectación hepática puede ser muy variable y, al contrario de lo que ocurre con la función renal en donde es posible ajustar las dosis de los fármacos en relación con la medida de la filtración glomerular, no existen pruebas hepáticas específicas que nos permitan medir las alteraciones de cada una de las funciones hepáticas que intervienen en la farmacocinética de los fármacos. Existen algunos tests que miden globalmente la función hepática (aclaración de BSP, de galactosa, o de antipirina), mientras que otros orientan más hacia la medición del flujo hepático (aclaración de verde indocianina o de lidocaína).

Como norma general se puede utilizar la clasificación de Child-Pugh para estimar las dosis iniciales de los fármacos (Tabla 1).

Tabla 1. Dosificación según gravedad de la hepatopatía

Grado Child-Pugh	Primera Dosis
A	normal
B	reducir 10-40%
C	reducir 50%

USO DE FÁRMACOS

Se conocen una serie de fármacos cuya administración en el enfermo con hepatopatía ocasiona con frecuencia efectos no deseados (nefrototoxicidad, hemorragias, encefalopatía etc) por lo que su uso debe evitarse o monitorizarse en caso de que su administración resulte imprescindible. En la Tabla 2 se detallan algunos de éstos medicamentos.

Analgésicos: El paracetamol, a dosis inferior a 4 g/día es el fármaco habitualmente utilizado para el dolor en pacientes con hepatopatía. Esta dosis debe reducirse si la etiología de la enfermedad hepática es tóxica (alcohol y otros).

Tabla 2 Fármacos con riesgo elevado de producir efectos no deseados

Antiinflamatorios no esteroideos	Diazepam
Aminoglucósidos	Diuréticos
Barbitúricos	Dicumarínicos
Cimetidina	Fenitoína
Cloramfenicol	Rifampicina
Clorpromazina	Teofilina

La administración de codeína o morfina debe regularse en cada caso para evitar la sedación excesiva dado que en ambos casos, así como con la metadona, existe metabolización hepática. Además, con la morfina se ha observado alteración de la “sensibilidad” cerebral. La meperidina muestra disminución del aclaramiento en el curso de las enfermedades hepáticas con alargamiento de la vida media.

La posibilidad de alterar la mucosa gástrica y/o interferir en la función renal hacen recomendable evitar el uso del ácido acetil salicílico y de los antiinflamatorios no esteroideos. En caso de necesidad puede utilizarse algún AINE de vida media corta, con la adecuada protección gástrica y la valoración periódica del funcionalismo renal.

Los tratamientos antimigrañosos con derivados de ergotamina deben ser utilizados a dosis muy bajas (incluso menos de 10 veces lo normal) pues se trata de fármacos con elevada eliminación durante el “primer paso” por el hígado y la existencia de shunts aumentarán la disponibilidad del fármaco en el resto del organismo.

Antibióticos: la amoxicilina por su amplio espectro y su eliminación principalmente renal, es el fármaco de elección en los pacientes con enfermedad hepática ante procesos infecciosos bacterianos extrahepáticos. Si se necesita la administración de otros antibióticos durante periodos cortos de tiempo, pueden utilizarse ofloxacino, ciprofloxacino, sulfametoxazol y trimetoprim, aunque la capacidad de eliminación renal de estos agentes es menor y pueden presentarse efectos tóxicos.

Tuberculostáticos: En el paciente con enfermedad hepática la administración de estreptomycin y etambutol, por su eliminación principalmente renal puede realizarse sin cambios de posología. El resto de medicamentos deben adaptarse en cada situación con reducción de dosis y valorando la probable hepatotoxicidad (isoniacida, rifampicina y piracinamida). La isoniacida y la rifampicina muestran también un alargamiento de la vida media.

Hipotensores. En los hepatópatas deben evitarse los hipotensores que presentan elevado “efecto de primer paso” como los antagonistas del calcio, así como también los que son convertidos en metabolitos activos en el hígado o los que intervienen en los mecanismos de la regulación de la presión como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Sedantes y tranquilizantes. Se aconseja evitar su empleo rutinario. En caso de necesidad se recomienda la administración de oxacepam o lormetacepam, y ajustar la dosis según la respuesta del paciente. Si se produce excesiva sedación se puede regular con la utilización de flumazenil. El diazepam y clordiazepóxido tienen disminuido su aclaramiento y aumentada su distribución en las hepatopatías. Los barbitúricos tipo fenobarbital, meprobamato y clorpromacina tienen alargada la vida media en las enfermedades hepáticas.

Neurolépticos. Su eliminación se realiza fundamentalmente por metabolismo hepático. Tienen efectos antimuscarínicos, antiadrenergicos y sedantes. Los cambios farmacológicos en los pacientes con enfermedad hepática exigen obrar con precaución y utilizar menores dosis de mantenimiento.

Antidepresivos: los tri y tetracíclicos se eliminan principalmente tras metabolismo hepático. Es conveniente el uso de compuestos desmetilados como la nortriptilina y la desipramina y es aconsejable utilizar inicialmente la mitad de la dosis. La administración de litio debe evitarse si existe alteración de la función renal, retención de líquidos o se están administrando diuréticos. Asimismo pueden producir alteraciones difíciles de distinguir de las ocasionadas por la hepatopatía: disminución de la función sexual, formación de anticuerpos antinucleares, debilidad muscular, temblores y estado confusional.

Anticonceptivos orales. Se debe evitar su uso en las hepatopatías. Producen agravamiento de la colestasis gravídica recurrente y síndromes de hiperbilirrubinemia conjugada. Algunos estrógenos y progestágenos se encuentran sometidos a un metabolismo significativo de su “primer paso” por el hígado, por lo que en caso de existir derivaciones portosistémicas se producen niveles plasmáticos más elevados de lo esperado. También se ha descrito su capacidad hepatotóxica.

RESUMEN

- El enfermo con hepatopatía puede responder de manera anómala ante cualquier medicamento.

- La intervención del hígado en la farmacocinética del medicamento es tan compleja que no es posible predecir con los tests habituales la respuesta farmacológica. Una aproximación de la respuesta necesita de un conocimiento de la metabolización y distribución del fármaco (lugar y vía de metabolización, capacidad de extracción hepática, forma activa o inactiva, proporción de circulación libre y unida a albúmina, aclaramiento y vida media) y del daño hepático (disminución de la capacidad funcional, flujo hepático y shunts, alteraciones secundarias en otros órganos).

- Ajustar adecuadamente las dosis en los casos de fármacos con elevada extracción hepática, metabolización en el hígado y elevada proporción de unión a albúmina y, en los pacientes con grado B y C de Child-Pugh.

- Emplear los fármacos mejor conocidos por su poca alteración en las enfermedades hepáticas y evitar los que se alteran con facilidad ante la disminución de la función hepática.

- Evitar fármacos con elevado “efecto de primer paso”, que, en general, corresponde a los fármacos cuya posología por vía oral es muy superior a la utilizada por vía parenteral.

- Ante el uso de fármacos no utilizados habitualmente, valorar su posible hepatotoxicidad.

- En caso de administrar fármacos de forma prolongada, utilizar los niveles sanguíneos y ajustar de forma individualizada según la respuesta obtenida.

BIBLIOGRAFÍA

Armijo J. Influencia de la patología hepática y digestiva sobre las acciones de los fármacos. En *Terapéutica farmacológica de las enfermedades del Aparato Digestivo*. J.V.Esplugues, J.M. Pique y J.Ponce (Eds). Univ. Navarra. EUNS, 1996, pp:449-467.

Bircher J, Sharifi S. Posología de los fármacos en los pacientes con enfermedades del hígado. En: *Tratado de Hepatología Clínica*. J.Rodés, J.P.Benhamou, J.Bircher; N.McIntyre, M.Rizzetto (Eds) Ed. Científicas y Técnicas. S.A. 1993,pp:1639-1652.

Gariepy L Villeneuve JP. Drug use in patients with hepatic disease. En *Current Therapy in Gastroenterology and Liver Disease*. 3, T.M.Bayles,C.B. Decker (Eds),1990, pp 420-424.

Laporte JR. Hígado y Fármacos. En *Avances en Terapéutica*. J. Laporte y J.A. Salvá (Eds). Salvat Ed. Barcelona 1974, pp 149-167.