BOLETÍN DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE NAVARRA

AÑO 2023
VOLUMEN 31, Nº 2
www.bit.navarra.es
@BITNavarra.es

Bol Inf Farmacoter Navar. 2023;31 (2):1-22
https://doi.org/10.54095/BITN20233102

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON CIRROSIS

La cirrosis es la fibrosis del hígado que se produce como consecuencia de diferentes mecanismos de daño hepático que llevan a la inflamación y generación de tejido cicatricial, produciendo nódulos. La cirrosis hepática afecta a la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos, por lo que es importante tenerla en cuenta a la hora de prescribir. La gravedad y el pronóstico de la cirrosis se mide mediante la clasificación Child-Pugh.

El objetivo de este boletín es ayudar en la elección de la alternativa terapéutica más adecuada en pacientes con cirrosis, proporcionando unas pautas de seguridad y ajuste de dosis de los medicamentos más utilizados en atención primaria.

Para su elaboración, nos hemos basado en las recomendaciones de las fichas técnicas, UpToDate® y en la clasificación de los medicamentos en función de su seguridad en pacientes con cirrosis hepática establecida por un comité de expertos de Países Bajos a través de estudios farmacocinéticos.

ANDREA RODRÍGUEZ ESQUÍROZ

Servicio de Asesoría e Información del Medicamento
Subdirección de Farmacia y Prestaciones
Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea

índice

Introducción

Diagnóstico y gravedad de la cirrosis

¿Cómo afecta la cirrosis a la farmacocinética y farmacodinamia?

> Absorción
> Distribución
> Metabolismo
> Excreción
> Farmacodinamia

¿Puedo usar este medicamento en pacientes con cirrosis hepática?

> Analgésicos
> Antidepresivos
> Antidiabéticos
> Antihistamínicos
> Antimicrobianos
> Antipsicóticos
> Antitrombóticos
> Benzodiazepinas y fármacos relacionados
> Corticoides sistémicos
> Hipolipemiantes
> Terapia digestiva
> Terapia cardiovascular

Conclusiones

Anexo 1: Fármacos contraindicados en pacientes con cirrosis

Anexo 2: Situación en Navarra

Bibliografía

ACCESO ABIERTO

INTRODUCCIÓN

El hígado es el principal órgano metabolizador de nuestro organismo e interviene en la eliminación de diversas sustancias[1]. La cirrosis es una enfermedad hepática crónica y progresiva, caracterizada por fibrosis, alteración de la arquitectura hepática y formación de nódulos de regeneración que, en ocasiones, tiene consecuencias funcionales. En etapas avanzadas, es una enfermedad irreversible[2]. Las enfermedades hepáticas fibróticas en las que no se forman nódulos no se consideran cirrosis[1,2]. La cirrosis hepática afecta al metabolismo de los medicamentos y es muy importante tenerla en cuenta a la hora de la prescripción[3,4]. La insuficiencia hepática es la incapacidad del hígado para llevar a cabo sus acciones fisiológicas habituales, como el metabolismo de sustancias endógenas y exógenas y la síntesis de proteínas plasmáticas[3,4].

LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA ES UNA ALTERACIÓN FUNCIONAL DEL HÍGADO, MIENTRAS QUE LA CIRROSIS ES UNA ALTERACIÓN DE LA MORFOLOGÍA DEL ÓRGANO, PUDIENDO HABER INSUFICIENCIA HEPÁTICA CON O SIN CIRROSIS, Y CIRROSIS CON O SIN INSUFICIENCIA HEPÁTICA.

No existe ninguna técnica de laboratorio que determine de manera simple la función hepática y su gravedad. Las determinaciones analíticas no se correlacionan exactamente con el daño hepático y pueden ser normales en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Por lo tanto, es necesario interpretarlas junto con el cuadro clínico del paciente[2,5,6].

Se estima que, en pacientes con cirrosis, el 20% de los medicamentos prescritos están dosificados incorrectamente o contraindicados y el 38% de los pacientes presentan reacciones adversas a medicamentos (RAM) debido a ello, de los cuales el 70% aproximadamente podrían prevenirse[7]. Aunque hay varios estudios publicados sobre los cambios farmacocinéticos en cirrosis hepática, no hay ninguna guía específica con recomendaciones sobre el uso y dosificación de medicamentos en esta situación[8–12]. Además, las fichas técnicas de los medicamentos no proporcionan pautas de manejo y dosificación claras, y en ocasiones estas pautas no son concordantes con los datos de seguridad actuales[13].

La cirrosis hepática se caracteriza por fibrosis y aparición de nódulos hepáticos

El objetivo de este boletín es ayudar en la elección de la alternativa terapéutica mas adecuada en los pacientes con cirrosis hepática y proporcionar unas pautas de seguridad y ajuste de dosis de los medicamentos más utilizados en atención primaria.

DIAGNÓSTICO Y GRAVEDAD DE LA CIRROSIS

No hay ninguna prueba de laboratorio que diagnostique la cirrosis hepática con precisión, siendo necesarias las pruebas de imagen para su diagnóstico. La gravedad y el pronóstico se miden mediante la clasificación Child-Pugh (tabla 1), dando una idea de la funcionalidad del hígado[14].

Tabla 1. Clasificación Child-Pugh de gravedad y pronóstico de la cirrosis.

Parámetro	Puntos asignados a cada parámetro		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Ligera	Moderada
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albúmina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina Segundos sobre el control INR	 <4 <1,8	 4-6 1,8-2,3	 >6 >2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Mediante la suma de las puntuaciones de los diferentes parámetros de la tabla, se obtiene un índice que indica el grado de daño hepático, siendo más grave a mayor puntuación:

- **5-6 puntos: Grado A.** Insuficiencia hepática leve, enfermedad compensada.
- **7-9 puntos: Grado B.** Insuficiencia hepática moderada, con compromiso funcional significativo.
- **10-15 puntos: Grado C.** Insuficiencia hepática grave, enfermedad descompensada[14].

Una puntuación de 8 o más indica una función hepática deficiente, con potencial descompensación y un alto riesgo de complicaciones y muerte. La clasificación Child-Pugh no es adecuada para estimar la gravedad de otras enfermedades hepáticas sin cirrosis[14].

Los pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A) habitualmente no presentan síntomas, apareciendo en ocasiones síntomas inespecíficos como cansancio o disminución del apetito. Las manifestaciones clínicas aparecen normalmente en la enfermedad descompensada cuando se presentan complicaciones, como por ejemplo la ascitis. Por lo tanto, es una enfermedad que muchas veces pasa desapercibida[1].

La clasificación Child-Pugh informa sobre la gravedad y el pronóstico de los pacientes con cirrosis y no mide exactamente funcionalidad hepática

En la cirrosis hepática se producen cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos

¿CÓMO AFECTA LA CIRROSIS A LA FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA?

Absorción

La hipertensión portal que aparece durante la cirrosis puede provocar la formación de vasos colaterales en el hígado y derivaciones portosistémicas, aumentando la biodisponibilidad de fármacos con un elevado efecto de primer paso. Esto provoca un **aumento de las concentraciones plasmáticas** cuando estos fármacos se administran por vía oral[8,15,16].

Distribución

La reducción en la producción de albúmina y otras proteínas plasmáticas en pacientes con cirrosis, sumada a la mayor concentración de sustancias endógenas que se fijan a los sitios de unión de la albúmina, como la bilirrubina, provoca un **aumento de la fracción libre** de aquellos fármacos que presentan una alta unión a proteínas. Esto conduce a un incremento del efecto y/o toxicidad o a una eliminación acelerada, en función del medicamento. La presencia de ascitis puede conducir a **menores concentraciones** de fármacos hidrosolubles en la circulación sistémica, ya que se distribuyen al líquido ascítico[3,8,15,16].

Metabolismo

En la cirrosis hay una menor cantidad de enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos, que no es proporcional conforme se agrava la cirrosis, ni tampoco los diferentes citocromos se ven reducidos de la misma manera[8,15,16]. La figura 1 muestra el porcentaje de actividad de los principales citocromos implicados en el metabolismo de fármacos en función de la gravedad de la cirrosis[17].

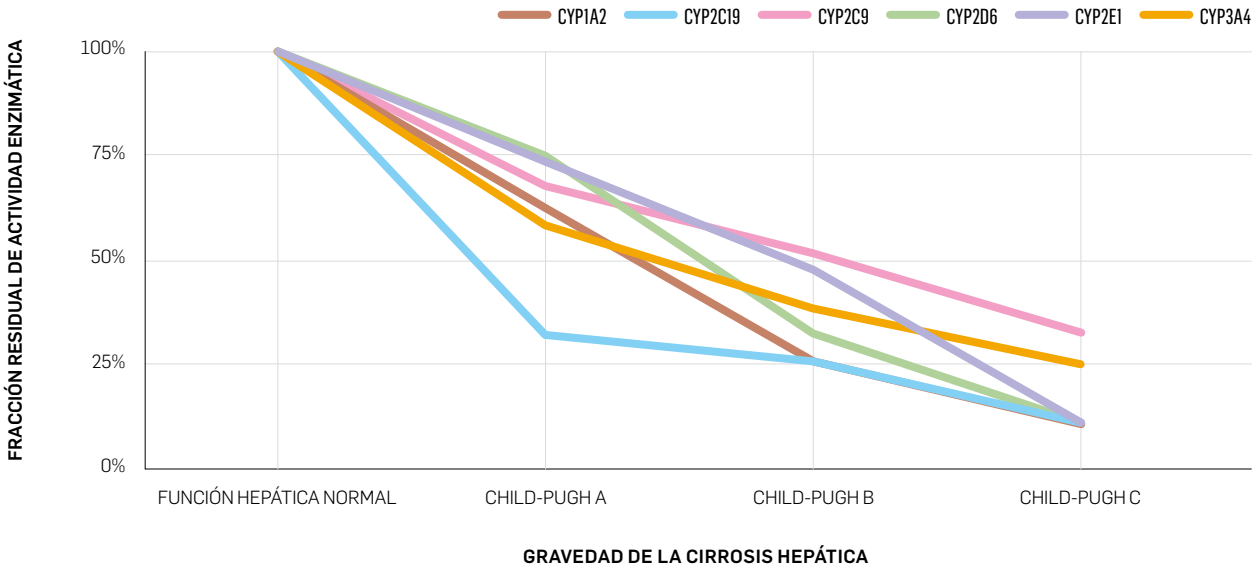
Excreción

La excreción de medicamentos eliminados por vía biliar está disminuida, sobre todo en pacientes con colestasis. En la mayoría de los casos, este efecto se ve compensado por los riñones. Por lo tanto, hay que tener precaución con el síndrome hepatorrenal[8,15,16].

Farmacodinamia

En pacientes con cirrosis puede haber diferencias en la cantidad y sensibilidad de algunos receptores, influyendo en el efecto de algunos medicamentos como diuréticos, sedantes o anticoagulantes. Además, estos pacientes pueden ser más sensibles a ciertas RAM, como la nefrotoxicidad y alteraciones en la coagulación[8,15,16].

Figura 1. Porcentaje de actividad enzimática de los principales citocromos en función de la gravedad de la cirrosis hepática. Gráfica elaborada a partir de los datos de la publicación de Johnson et al [17].



¿PUEDO USAR ESTE MEDICAMENTO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA?

El hecho de que un fármaco sea hepatotóxico no siempre contraindica su uso en pacientes con cirrosis[18]. En estos pacientes, la elección del fármaco y el ajuste de dosis debería estar guiado por los siguientes factores:

- Indicación del tratamiento: optimizar el tratamiento y reducir el número de fármacos.
- Farmacocinética del medicamento.
- Seguridad de las alternativas terapéuticas.
- Comorbilidades como insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca o alcoholismo.
- Tratamiento concomitante y riesgo de interacciones farmacológicas.
- Interacciones con alimentos y plantas medicinales, como zumo de pomelo o hierba de San Juan.
- Gravedad de la cirrosis según la clasificación Child-Pugh.

Una vez establecido el tratamiento, es importante monitorizar la aparición de signos de descompensación de la cirrosis y RAM extrahepáticas. Para ello, es imprescindible la participación de un equipo multidisciplinar que implique a profesionales tanto de atención primaria como de atención especializada, con el fin de realizar ajustes de dosis y controlar el efecto y tolerancia del tratamiento.

Para la redacción de este boletín, nos hemos basado en la clasificación elaborada por un comité de expertos de los Países Bajos y publicada por Weersink et al[19], que clasifica los medicamentos en seis grupos en función de su perfil de seguridad, basándose en estudios farmacocinéticos en pacientes con cirrosis (tabla 2). Las recomendaciones se han consultado en las fichas técnicas de los medicamentos[20], UpToDate®[21] y la base de datos de la página *Geneesmiddelen bij levercirrose*® en su versión holandesa[22]. Se han incluido los grupos de medicamentos clasificados por el grupo de trabajo holandés y comercializados en España en el momento de la redacción del boletín. En aquellos casos en los cuales las recomendaciones difieren en función de la vía utilizada, se especifica la vía de administración.

Se pueden consultar datos sobre la seguridad de los medicamentos en pacientes con cirrosis hepática en las siguientes fuentes:

Geneesmiddelen bij levercirrose · RxCirrhose · UpToDate®

* *LAS RECOMENDACIONES DE ESTE BOLETÍN SE LIMITAN A PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA ESTABLECIDA, Y NO CON OTRAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS QUE NO CURSEN CON CIRROSIS.*

La información sobre hepatotoxicidad inducida por fármacos se puede consultar en:

cima · LiverTox livertox.nih.gov

Tabla 2. Clasificación de los fármacos según su seguridad en pacientes con cirrosis hepática[19].

Clasificación	Descripción	Recomendación
Seguro	La seguridad está avalada por estudios farmacocinéticos y/o estudios de seguridad a largo plazo en estos pacientes, en los que no se han encontrado problemas de seguridad.	Puede ser utilizado.
No se conocen riesgos	Existen datos limitados que sugieren que el fármaco no aumenta el daño en comparación con pacientes sin cirrosis. Se incluyen fármacos que, basados en su farmacocinética, se clasifican como "mínimamente influenciados por la cirrosis" (con aclaramiento hepático inferior al 20%).	Puede ser utilizado. Monitorizar reacciones adversas. Puede ser necesario un ajuste de dosis.
Riesgos conocidos	Hay datos que sugieren un aumento de reacciones adversas en comparación con pacientes sin cirrosis. Sin embargo, el número de estudios es limitado y/o los resultados de seguridad son contradictorios.	No usarlo si existe una alternativa más segura. Si se utilizan, se deben monitorizar las posibles reacciones adversas.
No es seguro	Los datos indican que el fármaco no es seguro.	Evitar.
Desconocido	Hay pocos datos disponibles que evalúen su seguridad.	Es preferible no usarlo si existe una alternativa más segura. Valorar el riesgo-beneficio de manera individual.
Sin clasificar	Su seguridad no ha sido evaluada en pacientes con cirrosis.	No se pueden hacer recomendaciones.

Analgésicos (Tabla 3)

Los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE) deben evitarse en pacientes con cirrosis independientemente de la gravedad debido al riesgo de disfunción renal y, como consecuencia, descompensación de la cirrosis. Además, estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer sangrado gastrointestinal[22].

El tratamiento analgésico de elección es el **paracetamol**. Su metabolismo se enlentece en la cirrosis, pero no aumenta su metabolito hepatotóxico (N-acetil benzoquinona imina) y es seguro utilizarlo a dosis no hepatotóxicas (hasta 4 gramos al día). En pacientes con factores de riesgo de hepatotoxicidad (como desnutrición o consumo de alcohol) se recomienda limitar la dosis a 2 g al día[22]. En la actualidad no se dispone de evidencia suficiente acerca de **metamizol**[20,22].

La **gabapentina** se debe iniciar a dosis bajas e ir aumentando según el efecto y tolerancia. Se debe tener precaución en pacientes con encefalopatía hepática, alteración de la función renal y pacientes en tratamiento concomitante con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central. En la actualidad no hay datos de seguridad de **pregabalina** en cirrosis. Sin embargo, se espera que sea seguro ya que el metabolismo hepático es mínimo[21].

En pacientes con cirrosis se reduce el efecto de primer paso y el metabolismo de la mayoría de los **analgésicos opioides**, aumentando las concentraciones plasmáticas. Se recomienda ajustar la dosis inicial y/o los intervalos de dosificación e ir aumentando la dosis progresivamente de una forma más lenta que en pacientes sin cirrosis, teniendo en cuenta el efecto clínico y las RAM. Por otra parte, en estos pacientes los opioides tienen mayor riesgo de precipitar o exacerbar una encefalopatía hepática. Codeína y tramadol son profármacos que se metabolizan en el hígado y se convierten en un metabolito activo. Tramadol también es activo en sí mismo, por lo que se recomienda ajustar la dosis[22]. Otra fuente indica que no se debe utilizar tramadol en Child-Pugh C para el tratamiento del dolor crónico y que se debe suspender cuando se produce un empeoramiento de la función hepática[21]. En el caso de la codeína, la conversión a morfina disminuye considerablemente en la cirrosis avanzada, por lo que se recomienda evitar su uso[22].

La hepatotoxicidad no siempre contraindica el uso de medicamentos en pacientes con cirrosis

El paracetamol es el analgésico de elección

Tabla 3. Seguridad y ajuste de dosis de analgésicos en pacientes con cirrosis.

		CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C
NO OPIOIDES				
AINE	Seguridad	No es seguro		
	Dosis	No utilizar		
Gabapentina	Seguridad[a]	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual	**Inicio en paciente con cirrosis:** Iniciar a ≤ 300 mg al día dividido en 1-3 dosis y aumentar según efecto y tolerancia **Ajuste si empeoramiento de la función hepática:** Habitual	
Paracetamol ✔	Seguridad	Seguro		
	Dosis	Habitual. En pacientes con factores de riesgo de hepatotoxicidad: dosis máxima 2 g/día		
OPIOIDES				
Buprenorfina	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual	Comenzar con la mitad de dosis y aumentar progresivamente	
Codeina	Seguridad	Riesgos conocidos	No es seguro	
	Dosis	Habitual	No utilizar	
Fentanilo	Seguridad	Seguro		No se conocen riesgos
	Dosis	Comenzar con la mitad de dosis y aumentar progresivamente		
Hidromorfona	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Comenzar con 1/4 de dosis y aumentar progresivamente	Sin consejo de dosificación	
Metadona	Seguridad	Riesgos conocidos		
	Dosis	Habitual		
Morfina	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis (oral)	Comenzar con la mitad de dosis y aumentar progresivamente		Comenzar con 25% de dosis y aumentar progresivamente
	Dosis (IV)	Sin ajuste de dosis	Duplicar el intervalo de dosificación	
Oxicodona	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Comenzar con la mitad de dosis y aumentar progresivamente		Comenzar con la mitad de dosis y duplicar el intervalo
Tapentadol	Seguridad	Desconocido		No es seguro
	Dosis	Habitual	Dosis de inicio máxima 50 mg cada 8 h (liberación inmediata) o 50 mg cada 24 h (liberación prolongada) y aumentar gradualmente	No utilizar
Tramadol[b] ✔	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Iniciar a 50 mg cada 12 h y aumentar según efecto y RAM[22]	Iniciar a 25 mg y aumentar progresivamente. Dosis máxima: 100 mg cada 12 h[22]	
		Inicio en pacientes con cirrosis: DOLOR AGUDO Child-Pugh A: iniciar a 50 mg cada 8 h y aumentar hasta máximo 200 mg al día. Child-Pugh B: iniciar a 25 mg cada 8-12 h y aumentar hasta máximo 100 mg al día dividido en 2-3 dosis. Child-Pugh C: No utilizar DOLOR CRÓNICO No utilizar **Mantenimiento tras empeoramiento de función hepática:** No utilizar[21]		

(a) La clasificación de gabapentina se ha consensuado entre el comité de redacción del boletín.
(b) Tramadol es el opioide menor de elección.
(✔) De elección.

Antidepresivos (Tabla 4)

Todos los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** se metabolizan a nivel hepático y su exposición aumenta con la gravedad de la cirrosis. Sertralina y fluoxetina son los más afectados. En general, las RAM son dosis-dependientes, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento a dosis bajas y aumentarlas gradualmente en función del efecto y la tolerancia[21,22].

La eliminación de **venlafaxina** disminuye conforme avanza la gravedad de la cirrosis[22]. **Desvenlafaxina** se considera una alternativa más segura[21]. Hasta la fecha de redacción de este boletín, no se ha evaluado la seguridad de otros grupos de antidepresivos[22].

Tabla 4. Seguridad y ajuste de dosis de antidepresivos en pacientes con cirrosis.

		CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C
Citalopram ✔	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual	Reducir un 50%	
Escitalopram ✔	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Iniciar a 5 mg al día durante dos semanas y aumentar. Dosis máxima 10 mg al día.		
Fluoxetina	Seguridad	No se conocen riesgos	No es seguro	
	Dosis	Reducir un 50%	No utilizar	
Fluvoxamina ✔	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual	Reducir un 50%	
Paroxetina	Seguridad	No se conocen riesgos		No es seguro
	Dosis	Habitual	Reducir un 50%	No utilizar
Sertralina	Seguridad	No se conocen riesgos	No es seguro	
	Dosis	Reducir un 50%, dosis máxima 100 mg al día	No utilizar	
Venlafaxina	Seguridad	No se conocen riesgos		No es seguro
	Dosis	Reducir un 50%		No utilizar
Desvenlafaxina	Seguridad[a]	No se conocen riesgos		
	Dosis[21]	Habitual	Dosis inicial: 50 mg al día; dosis máxima: 100 mg al día	

(a) La clasificación de desvenlafaxina se ha consensuado entre el comité de redacción del boletín.

(✔) De elección.

Antidiabéticos (Tabla 5)

La farmacocinética de la **insulina** no se ve afectada en pacientes con insuficiencia hepática y hay una amplia experiencia de uso en pacientes con cirrosis[22].

Metformina se puede utilizar de manera segura en la cirrosis Child-Pugh A y B, siempre y cuando el paciente no tenga otros factores de riesgo de acidosis láctica como consumo de alcohol, deshidratación, hipotensión, insuficiencia renal o insuficiencia cardiaca. En Child-Pugh C

Tabla 5. Seguridad y ajuste de dosis de antidiabéticos en pacientes con cirrosis.

		CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C
INSULINAS				
Insulina	Seguridad	Seguro		
	Dosis	Individualizar según glucemia y necesidades		
BIGUANIDAS				
Metformina	Seguridad	Seguro		Riesgos conocidos
	Dosis	Habitual		Reducir un 50%
	Observaciones	Tener precaución en pacientes en riesgo de acidosis láctica		
SULFONILUREAS				
Glibenclamida Gliclazida Glimepirida	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Iniciar a la dosis más baja posible y aumentar progresivamente según efecto y tolerancia		
MEGLITINIDAS				
Repaglinida	Seguridad	Desconocido	Riesgos conocidos	
	Dosis	Iniciar al 50% de dosis y aumentar progresivamente según efecto y tolerancia	Iniciar al 50% de dosis y aumentar progresivamente según efecto y tolerancia. Dosis máxima: 4 mg al día	
TIAZOLIDINDIONAS				
Pioglitazona	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Iniciar a 15 mg una vez al día y aumentar progresivamente. Dosis máxima 45 mg al día		
iDPP4				
Alogliptina	Seguridad	No se conocen riesgos		Desconocido
	Dosis	Habitual		Sin consejo de dosificación
Linagliptina	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		
Saxagliptina	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		
Sitagliptina	Seguridad	No se conocen riesgos		Desconocido
	Dosis	Habitual		Sin consejo de dosificación
Vildagliptina	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		
iSGLT2				
Canagliflozina	Seguridad	No se conocen riesgos		Desconocido
	Dosis	Habitual		Sin consejo de dosificación
Dapagliflozina	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		Iniciar 5 mg al día y aumentar. Dosis máxima: 10 mg al día
Empagliflozina	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		

los niveles de metformina aumentan considerablemente, por lo que se recomienda reducir la dosis[22].

Las **sulfonilureas** se metabolizan en el hígado y presentan una alta unión a proteínas plasmáticas. Sin embargo, la amplia experiencia de uso en pacientes con cirrosis avala su seguridad[22]. Hay que tener en cuenta el riesgo aumentado de hipoglucemias con este grupo de medicamentos, especialmente en pacientes de riesgo como consumidores de alcohol, insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal[20].

Respecto a las **meglitinidas**, solo hay datos referentes a la repaglinida, cuya exposición aumenta de acuerdo con la gravedad de la cirrosis[22].

Los pocos datos disponibles sobre el uso de **pioglitazona** en cirrosis hepática demuestran que no hay diferencias en cuanto a su exposición y reacciones adversas en comparación con pacientes sin cirrosis[22].

En cuanto a los **inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2** (**iSGLT2**), hay pocos estudios en cirrosis, aunque son bien tolerados y es poco probable que se produzcan cambios farmacocinéticos relevantes[22]. Hay que tener en cuenta el riesgo de infecciones urinarias con este grupo de fármacos, ya que se han asociado con descompensación de la cirrosis[21]. Hasta la fecha de redacción de este boletín, no hay datos de seguridad de ertugliflozina.

Los estudios farmacocinéticos publicados muestran cambios mínimos en la farmacocinética de los **inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4** (**iDPP-4**) en cirrosis hepática, aunque se sabe poco de su seguridad a largo plazo[22].

En la actualidad no hay datos de seguridad de los **análogos del receptor GLP-1.**

Antihistamínicos (Tabla 6)

Hay pocos estudios publicados sobre los cambios farmacocinéticos de los antihistamínicos en pacientes con cirrosis. Excepto la ebastina y la fexofenadina, el resto son eliminados por vía hepática y por tanto, su farmacocinética se ve afectada. En un estudio en pacientes con cirrosis hepática grave, la hidroxizina indujo encefalopatía hepática[22].

Tabla 6. Seguridad y ajuste de dosis de antihistamínicos en pacientes con cirrosis.

		CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C
Cetirizina Desloratadina Levocetirizina Loratadina	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Reducir a la mitad		
Cinarizina Ketotifeno Rupatadina	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Sin consejo de dosificación		
Ebastina Fexofenadina	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		
Hidroxizina Mizolastina	Seguridad	No se conocen riesgos	Desconocido	
	Dosis	Habitual	Sin consejo de dosificación	

Antimicrobianos (Tabla 7)

Respecto a las **penicilinas**, hay estudios que avalan la seguridad de amoxicilina y amoxicilina/ácido clavulánico en cirrosis hepática. No hay datos publicados sobre el uso de fenoximetilpenicilina. Se han informado casos de RAM neurológicas y anomalías en el hemograma relacionadas con dosis altas de penicilinas en estos pacientes[22]. Hasta la fecha de redacción de este boletín, no hay datos sobre la seguridad de **cefalosporinas**, aunque debido a su eliminación principalmente renal, no se espera que la cirrosis hepática tenga repercusión sobre su farmacocinética[20,22].

Los **macrólidos** se eliminan en gran medida a través del hígado. Sin embargo, la farmacocinética de azitromicina, claritromicina y eritromicina no se ve significativamente afectada en pacientes con cirrosis. Un estudio mostró una prolongación del intervalo QT con el uso crónico de eritromicina en pacientes con cirrosis y derivación porto-sistémica intrahepática transyugular, pero no en pacientes con cirrosis sin derivación. Tres estudios analizaron la seguridad de claritromicina en el tratamiento erradicador de *Helicobacter Pylori* en pacientes con cirrosis. En todos los casos las RAM fueron leves y similares a la de los pacientes sin cirrosis[22].

Hay pocos datos disponibles sobre el uso de **tetraciclinas** orales en estos pacientes, y se recomienda evitarlas[19]. En el caso de las **quinolonas**, varios estudios avalan el uso de norfloxacino y ciprofloxacino pero no de levofloxacino[22].

Tabla 7. Seguridad y ajuste de dosis de antibióticos en pacientes con cirrosis.

		CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C
PENICILINAS				
Amoxicilina ± ácido clavulánico	Seguridad	Seguro		
	Dosis	Habitual		
Fenoximetilpenicilina	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Sin consejo de dosificación		
MACRÓLIDOS				
Azitromicina Claritromicina Eritromicina	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		
TETRACICLINAS				
Doxiciclina Minociclina	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Sin consejo de dosificación		
QUINOLONAS				
Ciprofloxacino	Seguridad	Seguro		
	Dosis	Habitual		
Levofloxacino	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Habitual		
Moxifloxacino	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		
Norfloxacino	Seguridad	Seguro		
	Dosis	Habitual		
OTROS				
Trimetoprim/ sulfametoxazol	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		
Fosfomicina oral	Seguridad	Seguro		
	Dosis	Habitual		
Metronidazol	Seguridad	Riesgos conocidos		
	Dosis	Habitual		Reducir un 50%
		Limitar duración a 2 semanas		
Nitrofurantoína	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Sin consejo de dosificación		

No se han realizado estudios sobre los cambios farmacocinéticos con **fosfomicina**, pero no se espera que produzca problemas en pacientes con cirrosis cuando se administra por vía oral. No se pueden sacar conclusiones de seguridad ni de dosificación con el uso de **nitrofurantoína**[22].

El **metronidazol** se metaboliza ampliamente en el hígado y su aclaramiento se reduce en pacientes con cirrosis, aumentando su vida media y el riesgo de acumulación. Los tratamientos prolongados aumentan el riesgo de encefalopatía, por lo que se debe limitar el tratamiento a un máximo de dos semanas[22].

Varios estudios que han evaluado la seguridad de **trimetoprim/sulfametoxazol** en cirrosis no han demostrado problemas de seguridad con dosis bajas (máximo 160/800 mg una vez al día)[22].

Antipsicóticos (Tabla 8)

Hay pocos estudios publicados sobre el uso de antipsicóticos en pacientes con cirrosis. Estos pacientes son más sensibles a las RAM de estos fármacos, incluyendo efectos extrapiramidales y sedación. También aumenta el riesgo de aparición o empeoramiento de encefalopatía hepática. Cuando se usan, se deben iniciar a la menor dosis posible y monitorizar la efectividad y reacciones adversas y, si es posible, medir niveles plasmáticos[22].

Tabla 8. Seguridad y ajuste de dosis de antipsicóticos en pacientes con cirrosis.

		CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C
ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS				
Flufenazina Flupentixol Perfenazina Periciazina Pimozida Tiaprida Zuclopentixol	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Sin consejo de dosificación		
Haloperidol	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Iniciar al 50% de la habitual		Iniciar al 25% de la habitual
Sulpirida	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Iniciar a la menor dosis habitual		
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS				
Amisulprida Cariprazina Clozapina	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Sin consejo de dosificación		
Aripiprazol	Seguridad	No se conocen riesgos		Desconocido
	Dosis	Habitual		Sin consejo de dosificación
Lurasidona	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Habitual	Iniciar a 18,5 mg al día y aumentar	
			Dosis máxima: 74 mg al día	Dosis máxima: 37 mg al día
Olanzapina	Seguridad	No se conocen riesgos		Desconocido
	Dosis	Iniciar con 5 mg al día y aumentar según efecto y tolerancia		Sin consejo de dosificación
Paliperidona	Seguridad	No se conocen riesgos		Desconocido
	Dosis	Habitual		Sin consejo de dosificación
Quetiapina	Seguridad	No se conocen riesgos	Desconocido	
	Dosis	Iniciar a 25 mg al día y aumentar 25-50 mg al día si es necesario	Sin consejo de dosificación	
Risperidona	Seguridad	No se conocen riesgos		Desconocido
	Dosis	Iniciar a 0,5 mg 2 veces al día, aumentando 0,5 mg cada vez si es necesario		Sin consejo de dosificación

Antitrombóticos (Tabla 9)

Los pacientes con cirrosis tienen alterada la hemostasia, por lo que los anticoagulantes deben utilizarse con precaución. El INR aumenta, por lo que la determinación del aPTT no es fiable dificultando el ajuste de la anticoagulación[22].

Los **anticoagulantes orales de acción directa** (ACOD) no aumentan el riesgo de hemorragia en casos de cirrosis leve o moderada en comparación con anticoagulantes antivitamina K, heparinas o pacientes sin cirrosis. En pacientes con Child-Pugh A o B no se han observado semividas prolongadas ni aumento de la exposición de apixabán, dabigatrán y edoxabán. Sin embargo, apixabán y edoxabán son metabolizados por enzimas del CYP y, por lo tanto, no se puede descartar cualquier efecto debido a la cirrosis y se deben utilizar con precaución. En el caso de rivaroxabán, la exposición en pacientes con Child-Pugh B aumenta entre 2 y 3 veces, por lo que se debe elegir otras alternativas más seguras. No hay suficiente información sobre el uso de ACOD en pacientes con Child-Pugh C. No hay datos publicados sobre el uso de **fondaparinux**[22].

Respecto a los **antiagregantes**, se recomienda evaluar el riesgo de sangrado y trombosis de manera individualizada. El ácido acetilsalicílico es el antiagregante con mayor experiencia de uso, por lo que es el de elección. Actualmente, no hay datos sobre el uso de ticlopidina[22].

Tabla 9. Seguridad y ajuste de dosis de anticoagulantes y antiagregantes en pacientes con cirrosis.

		CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C
ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA				
Apixabán	Seguridad	No se conocen riesgos	Desconocido	
	Dosis	Habitual	Sin consejo de dosificación	
Dabigatrán	Seguridad	No se conocen riesgos		Desconocido
	Dosis	Habitual		Sin consejo de dosificación
Edoxabán	Seguridad	No se conocen riesgos	Desconocido	
	Dosis	Habitual	Sin consejo de dosificación	
Rivaroxabán	Seguridad	No se conocen riesgos	No es seguro	
	Dosis	Habitual	No utilizar	
ANTICOAGULANTES ANTIVITAMINA K				
Acenocumarol	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Dosis de inicio: 3-4 mg día 1, 2 mg día 2, 1 mg día 3 y monitorizar INR día 4		
HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR				
Dalteparina Enoxaparina	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Si se usa como tratamiento, dosificar dos veces al día en lugar a una vez al día		
Tinzaparina	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Sin consejo de dosificación		
ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS				
Ácido acetilsalicílico ✔	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	No ajustar cuando se usa como antiagregante		
Clopidogrel	Seguridad	No se conocen riesgos		No es seguro
	Dosis	Habitual		No utilizar
Dipiridamol	Seguridad	No se conocen riesgos	Riesgos conocidos	
	Dosis	Habitual		
Prasugrel	Seguridad	No se conocen riesgos		Desconocido
	Dosis	Habitual		Sin consejo de dosificación
Ticagrelor	Seguridad	No se conocen riesgos	Desconocido	
	Dosis	Habitual	Sin consejo de dosificación	

(✔) De elección.

Benzodiazepinas y fármacos relacionados (Tabla 10)

Las benzodiazepinas se metabolizan en el hígado y su aclaramiento se ve reducido en la cirrosis. Además, estos fármacos aumentan el riesgo de encefalopatía hepática en estos pacientes, especialmente si han tenido antecedentes. Por lo tanto, se recomiendan evitar en la medida de lo posible. Si se considera necesario su uso, priorizar el uso de lorazepam debido a su corta vida media. Se recomienda iniciar a la menor dosis posible e ir aumentándola gradualmente monitorizando estrechamente las RAM, especialmente con el uso crónico[22].

Tabla 10. Seguridad y ajuste de dosis de benzodiazepinas en pacientes con cirrosis.

		CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C
Alprazolam	Seguridad	Riesgos conocidos		
	Dosis	Iniciar a la mitad		Sin consejo de dosificación
Bromazepam Clorazepato Flurazepam Loprazolam	Seguridad	Riesgos conocidos		
	Dosis	Sin consejo de dosificación		
Brotizolam	Seguridad	Riesgos conocidos		
	Dosis	Iniciar a la menor dosis disponible	Iniciar a la mitad	
Clordiazepóxido	Seguridad	Riesgos conocidos		
	Dosis	Iniciar a 1/3 de la dosis habitual		Sin consejo de dosificación
Clobazam	Seguridad	Riesgos conocidos		
	Dosis	Iniciar a la menor dosis disponible		
Diazepam	Seguridad	Riesgos conocidos		
	Dosis	Iniciar a la mitad		
Lorazepam ✔	Seguridad	Riesgos conocidos		
	Dosis	Iniciar a la menor dosis disponible		Sin consejo de dosificación
Lormetazepam	Seguridad	Riesgos conocidos		
	Dosis	Iniciar a la mitad		Sin consejo de dosificación
Midazolam	Seguridad	Riesgos conocidos		
	Dosis	Iniciar a la menor dosis disponible	Iniciar a la mitad	
Zolpidem	Seguridad	No es seguro		
	Dosis	No utilizar		
Zopiclona	Seguridad	Riesgos conocidos		
	Dosis	Iniciar a la menor dosis disponible	Iniciar a la mitad	Sin consejo de dosificación

(✔) De elección.

Corticoides sistémicos (Tabla 11)

Tanto prednisolona como prednisona pueden utilizarse de manera segura en cirrosis hepática. Sin embargo, se recomienda priorizar el uso de prednisolona, ya que la conversión del profármaco prednisona a prednisolona disminuye en estos pacientes. En el caso de budesonida, se han observado RAM graves y una disminución de la eficacia, por lo que se recomienda evitar y utilizar otras alternativas terapéuticas[22].

Tabla 11. Seguridad y ajuste de dosis de corticoides sistémicos en pacientes con cirrosis.

		CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C
Budesonida	Seguridad	No es seguro		
	Dosis	No utilizar		
Prednisolona ✔	Seguridad	Seguro		
	Dosis	Habitual		
Prednisona	Seguridad	Seguro		
	Dosis	Habitual		

(✔) De elección.

Hipolipemiantes (Tabla 12)

A excepción de atorvastatina, que ha demostrado aumento de niveles plasmáticos y riesgo de rabdomiolisis en casos de cirrosis, la mayoría de **estatinas** se pueden utilizar de manera segura en cirrosis Child-Pugh A y B a pesar de ser metabolizadas a nivel hepático. La mayor evidencia de seguridad es con simvastatina[22]. Además, simvastatina se ha relacionado con beneficios clínicos como disminución de la presión portal y disminución del riesgo de hepatocarcinoma, por lo que es la estatina de elección[21,22]. Se deben iniciar a la menor dosis posible e ir ajustándola en función de su efecto y tolerancia. No hay suficientes datos publicados en Child-Pugh C[22].

Simvastatina es la estatina de elección

Existen pocos estudios publicados sobre los cambios farmacocinéticos de los **fibratos** en cirrosis, a pesar de que todos se metabolizan en el hígado. Gemfibrozilo y bezafibrato se estudiaron en un ensayo y no se encontraron RAM en Child-Pugh A, pero se desconoce la seguridad en estados más avanzados. No se han realizado estudios con fenofibrato[22].

La exposición a **ezetimiba** aumenta conforme aumenta la gravedad de la cirrosis, no siendo seguro en enfermedad avanzada[22].

Tabla 12. Seguridad y ajuste de dosis de fármacos hipolipemiantes en pacientes con cirrosis.

		CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C
ESTATINAS				
Atorvastatina	Seguridad	No es seguro		
	Dosis	No utilizar		
Fluvastatina	Seguridad	No se conocen riesgos		Desconocido
	Dosis	Iniciar a 20 mg al día y aumentar según efecto y RAM		Sin consejo de dosificación
Pravastatina	Seguridad	No se conocen riesgos		Desconocido
	Dosis	Iniciar con 10 mg al día y aumentar según efecto y RAM		Sin consejo de dosificación
Rosuvastatina	Seguridad	No se conocen riesgos		Desconocido
	Dosis[21]	Iniciar con 5 mg al día y aumentar según efecto y RAM	Iniciar con 5 mg al día y aumentar según efecto y RAM hasta máximo 10 mg	Usar otra alternativa, si se considera necesario dosis máxima 5 mg
Simvastatina ✔	Seguridad	Seguro		Desconocido
	Dosis	Iniciar con 20 mg al día y aumentar según efecto y RAM	Iniciar con 20 mg al día y aumentar según efecto y RAM. Dosis máxima 40 mg	Iniciar con 20 mg al día y aumentar según efecto y RAM. Dosis máxima 40 mg (20 mg si cirrosis descompensada)
FIBRATOS				
Bezafibrato	Seguridad	No se conocen riesgos	Desconocido	
	Dosis	Habitual	Sin consejo de dosificación	
Fenofibrato	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Sin consejo de dosificación		
Gemfibrozilo	Seguridad	No se conocen riesgos	Desconocido	
	Dosis	Habitual	Sin consejo de dosificación	
OTROS				
Ezetimiba	Seguridad	No se conocen riesgos	No es seguro	
	Dosis	Habitual	No utilizar	

(✔) De elección.

Terapia digestiva (Tabla 13)

No hay estudios publicados sobre la farmacocinética y la seguridad de los **antiácidos** en pacientes con cirrosis hepática, pero debido a su baja absorción y eliminación mayoritariamente renal, se espera poca influencia en su farmacocinética[22].

La farmacocinética de los **antagonistas de los receptores de histamina-2 (H2)** apenas se ve afectada en pacientes con Child-Pugh A y B[22].

La farmacocinética de algunos **inhibidores de la bomba de protones (IBP)** se ve altamente afectada en pacientes con cirrosis, debido a su extenso metabolismo hepático. Las concentraciones plasmáticas de pantoprazol y lansoprazol aumentan entre 4 y 7 veces. En pacientes con Child-Pugh C, esomeprazol es el único IBP que ha demostrado ser seguro, por lo que es el de elección. El metabolismo de omeprazol está influenciado por los polimorfismos en el CYP2C19, mientras que el metabolismo de esomeprazol está menos afectado. Por otra parte, es importante asegurar la indicación del tratamiento con IBP, debido al mayor riesgo de peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía hepática de estos pacientes durante su uso. Además, hay que tener el cuenta el riesgo de infecciones respiratorias, fracturas óseas e hipomagnesemia en tratamientos prolongados con estos medicamentos[22].

Respecto a los fármacos **procinéticos**, la exposición a metoclopramida aumenta a partir de Child-Pugh B. Las concentraciones plasmáticas de domperidona se triplican con Child-Pugh B y se espera que aumenten al aumentar la gravedad, por lo que se recomienda evitar[22].

Tabla 13. Seguridad y ajuste de dosis de los fármacos del sistema digestivo en pacientes con cirrosis.

		CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C
ANTIÁCIDOS				
Hidróxido de magnesio/aluminio Carbonato de magnesio/calcio	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Sin consejo de dosificación		
ANTAGONISTAS H2				
Famotidina	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES				
Esomeprazol ✔	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		Máximo 20 mg al día
Lansoprazol	Seguridad	No es seguro		
	Dosis	No utilizar		
Omeprazol	Seguridad	No se conocen riesgos		No es seguro
	Dosis	Dosis máxima: 20 mg al día		No utilizar
Pantoprazol	Seguridad	No es seguro		
	Dosis	No utilizar		
Rabeprazol	Seguridad	No se conocen riesgos		No es seguro
	Dosis	Iniciar a 10 mg al día. Dosis máxima: 20 mg al día	Dosis máxima: 10 mg al día	No utilizar
PROCINÉTICOS				
Domperidona	Seguridad	No se conocen riesgos		No es seguro
	Dosis	Habitual	Un tercio de la habitual	No utilizar
Metoclopramida ✔	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual	50% de la habitual	

(✔) De elección.

Terapia cardiovascular (Tabla 14)

Los **IECA** y **ARA-II** pueden aumentar el riesgo de hipotensión e insuficiencia renal en cirrosis Child-Pugh B y C. No se recomienda su uso en pacientes con cirrosis y ascitis. Si se usan, se debería comenzar a la menor dosis posible y monitorizar estrechamente la tensión arterial y la función renal[22].

Los **bloqueadores de los canales de calcio** se eliminan mayoritariamente por el hígado y su farmacocinética se ve afectada en pacientes con cirrosis. En estos pacientes se requieren dosis reducidas, aunque no siempre es posible debido a que las presentaciones comerciales disponibles no son fraccionables. Se han notificado casos de shocks cardiogénicos en pacientes con cirrosis en tratamiento con verapamilo y diltiazem tras una colocación de un shunt portosistémico intrahepático transyugular. Se debe priorizar el uso de amlodipino, nifedipino y diltiazem, ya que la farmacocinética de los primeros se ve menos afectada, ajustando la dosis[22].

La farmacocinética de los **betabloqueantes** liposolubles se ve fuertemente afectada en la cirrosis hepática ya que presentan un extenso efecto de primer paso y las concentraciones plasmáticas pueden aumentar. Se recomienda aumentar la dosis gradualmente según el efecto y la tolerancia[22].

Hay una amplia experiencia con el uso de **furosemida** en cirrosis hepática, por lo que es una opción segura. Sin embargo, se deben monitorizar las RAM como la hipopotasemia, hiponatremia, disfunción renal, calambres musculares y la aparición de encefalopatía hepática, especialmente en las primeras semanas de tratamiento[22].

La espironolactona es el **diurético ahorrador de potasio** con más experiencia de uso en cirrosis. La exposición a triamtereno aumenta considerablemente en estos pacientes y se han notificado casos de RAM graves como anemia megaloblástica, por lo que se recomienda evitar[22].

Hay pocos datos publicados sobre los **diuréticos tiazídicos**, y si se utilizan deben monitorizarse los cambios electrolíticos por riesgo de encefalopatía hepática[22].

Tabla 14. Seguridad y ajuste de dosis de los fármacos del sistema cardiovascular en pacientes con cirrosis.

		CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C
IECA				
Benazepril Captopril Enalapril Fosinopril Lisinopril Perindopril Ramipril Quinapril	Seguridad	No se conocen riesgos	Riesgos conocidos	No es seguro
	Dosis	Iniciar a la menor dosis posible y aumentar gradualmente según efecto y tolerancia		No utilizar
ARA-II				
Candesartán	Seguridad	No se conocen riesgos	Riesgos conocidos	No es seguro
	Dosis	Iniciar a 4 mg al día y aumentar gradualmente		No utilizar
Eprosartán Irbesartán	Seguridad	No se conocen riesgos	Riesgos conocidos	No es seguro
	Dosis	Iniciar la menor dosis posible y aumentar gradualmente		No utilizar
Losartán	Seguridad	No se conocen riesgos	Riesgos conocidos	No es seguro
	Dosis	Iniciar a 12,5 mg al día y aumentar gradualmente		No utilizar
Olmesartán	Seguridad	No se conocen riesgos	Riesgos conocidos	No es seguro
	Dosis	Iniciar a 10 mg al día y aumentar gradualmente	Iniciar a 10 mg al día y aumentar gradualmente. Dosis máxima 20 mg al día	No utilizar
Telmisartán	Seguridad	No se conocen riesgos	Riesgos conocidos	No es seguro
	Dosis	Iniciar a 20 mg al día y aumentar gradualmente. Dosis máxima 40 mg al día		No utilizar
Valsartán	Seguridad	No se conocen riesgos	Riesgos conocidos	No es seguro
	Dosis	Iniciar a la mitad de la dosis y aumentar gradualmente. Dosis máxima 80 mg al día		No utilizar
BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO				
Amlodipino ✔	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual	Iniciar a 2,5 mg al día	Iniciar a 2,5 mg a días alternos
Barnidipino	Seguridad	No es seguro		
	Dosis	No utilizar		
Diltiazem ✔	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Iniciar a la mitad de dosis y aumentar gradualmente según efecto y RAM		
Felodipino	Seguridad	No se conocen riesgos		No es seguro
	Dosis	Iniciar a 2,5 mg al día		No utilizar
Lacidipino	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Iniciar a 2 mg una vez al día		
Lercanidipino	Seguridad	Desconocido		No es seguro
	Dosis	Sin consejos de dosificación		No utilizar
Nicardipino oral	Seguridad	No es seguro		
	Dosis	No utilizar		
Nifedipino ✔	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Iniciar a la mitad de la dosis habitual		Iniciar a la mitad de la dosis habitual y duplicar el intervalo de dosificación
Nimodipino oral	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Iniciar a 30 mg 3 veces al día		
Nitrendipino	Seguridad	No es seguro		
	Dosis	No utilizar		
Verapamilo oral	Seguridad	No se conocen riesgos		No es seguro
	Dosis	Iniciar a 40 mg 2 veces al día y aumentar según efecto y RAM Máximo intervalo cada 12 horas		No utilizar
BETABLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS				
Carvedilol ✔ (m)	Seguridad	Seguro		
	Dosis	Habitual	Iniciar a la mitad de la dosis habitual	Iniciar al 25% de la dosis habitual
Labetalol oral (h)	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Iniciar a la mitad de la dosis habitual		
Propranolol ✔ (l)	Seguridad	Seguro		
	Dosis	Dosis de inicio máxima: 20 mg 3 veces al día		
Sotalol (h)	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		
BETABLOQUEANTES CARDIOSELECTIVOS				
Atenolol ✔ (h)	Seguridad	Seguro		
	Dosis	Habitual		
Bisoprolol (m)	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Iniciar a 2,5 mg al día[21]		Iniciar a 2,5 mg al día[21]. Dosis máxima 10 mg/día
Celiprolol (m)	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Sin consejo de dosificación		
Esmolol (h)	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		
Metoprolol (l)	Seguridad	No se conocen riesgos		No es seguro
	Dosis	Habitual	Iniciar a 1/3 de la dosis habitual	No utilizar
Nebivolol (m)	Seguridad	No es seguro		
	Dosis	No utilizar		
DIURÉTICOS DEL ASA				
Bumetanida	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		
Furosemida	Seguridad	Seguro		
	Dosis	Habitual		
DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO				
Amilorida Eplerenona	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		
Espironolactona ✔	Seguridad	Seguro		
	Dosis	Habitual		
Triamtereno	Seguridad	No es seguro		
	Dosis	No utilizar		
DIURÉTICOS TIAZÍDICOS				
Clortalidona Indapamida	Seguridad	Desconocido		
	Dosis	Sin recomendaciones de dosificación		
Hidroclorotiazida	Seguridad	No se conocen riesgos		
	Dosis	Habitual		

(h) Hidrosoluble. (m) Liposolubilidad moderada. (l) Liposoluble. La farmacocinética de los betabloqueantes liposolubles se ve fuertemente afectada en la cirrosis hepática ya que presentan un extenso efecto de primer paso y sus concentraciones plasmáticas pueden aumentar.

(✔) De elección.

Conclusiones

La cirrosis afecta a la seguridad de los medicamentos por cambios en la farmacocinética y farmacodinamia, pudiendo aumentar el riesgo de reacciones adversas. Por lo tanto, es importante tenerla en cuenta a la hora de prescribir.

Hay que tener en cuenta tanto los medicamentos prescritos como con los medicamentos sin prescripción y las terapias alternativas (como productos de herboristería) que reciba el paciente. Es importante educar a los pacientes con cirrosis para que consulten a un profesional sanitario antes de consumir cualquier tipo de medicamento.

La seguridad de los medicamentos en la cirrosis hepática dependerá de la gravedad de la enfermedad, estimada a través de la clasificación Child-Pugh. Es importante que esta clasificación esté disponible en la historia clínica para tenerla en cuenta a la hora de utilizar los medicamentos.

El hecho de que un fármaco sea hepatotóxico no siempre contraindica su uso en pacientes con cirrosis.

Una vez revisada la literatura, podemos afirmar que no existen datos sobre el manejo de la mayoría de medicamentos en cirrosis hepática. Las recomendaciones disponibles en ocasiones no son unánimes en las diferentes fuentes consultadas.

Se hace necesaria una mayor investigación en este campo para disponer de datos fiables y actualizados en el manejo de pacientes con cirrosis hepática de una manera segura.

Anexo 1
Fármacos a evitar en pacientes con cirrosis

A continuación se enumeran una serie de medicamentos que se deben evitar en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática en función de su gravedad y la alternativa terapéutica más segura. Hay que tener en cuenta que en ocasiones es necesario ajustar la dosis de las alternativas terapéuticas en función de la clasificación Child-Pugh[22].

Clase de medicamento	Evitar	Child-Pugh	¿Por qué no es seguro?	Alternativa
AINE	Todos	A-C	Riesgo de fallo renal y descompensación	Paracetamol
Opioides débiles	Codeína	C	Aumento de niveles plasmáticos	Tramadol
Betabloqueantes	Nebivolol	A-C	Disminución de efecto de primer paso	Propranolol Atenolol Carvedilol
	Metoprolol	C		
Bloqueantes de canales de calcio	Barnidipino Nicardipino	A-C	Cambios farmacocinéticos	Amlodipino Nifedipino Diltiazem
	Felodipino Lercanidipino Verapamilo	C		
Diuréticos	Triamtereno	A-C	Aumento de la exposición. Aumento del riesgo de anemia megaloblástica	Espironolactona
IECA y ARA-II	Todos	B-C	Riesgo de hipotensión y fallo renal	
Hipocolesterolemiantes	Atorvastatina	A-C	Aumento de niveles plasmáticos	Simvastatina
Antiagregantes	Dipiridamol	B-C	Riesgo de fallo renal	Ácido acetilsalicílico
IBP	Pantoprazol Lansoprazol	B-C	Aumento de los niveles plasmáticos por disminución del aclaramiento	Esomeprazol
Procinéticos	Domperidona	C	Aumento de niveles plasmáticos	Metoclopramida
Glucocorticoides	Budesonida	A-C	Aumento de exposición. Menor efecto y mayores RAM en pacientes con cirrosis	Prednisolona
Benzodiacepinas y análogos	Todas, especialmente zolpidem	A-C	Riesgo de encefalopatía hepática	Lorazepam
Andidepresivos ISRS	Fluoxetina Sertralina	B-C	Aumento de la exposición. Aumento de RAM dosis-dependientes	Citalopram Escitalopram Fluvoxamina
	Paroxetina	C		
	Venlafaxina	C		Desvenlafaxina

Tabla adaptada de Borgsteede et al[22] RAM: reacciones adversas a medicamentos.

Anexo 2
Situación en Navarra

En junio de 2023 había 1326 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática en Navarra. 52 pacientes estaban clasificados como Child-Pugh A (3.9%), 63 Child-Pugh B (4.8%), 23 Child-Pugh C (1.7%) y en el resto (89.6%) no estaba la clasificación registrada en la historia clínica informatizada.

En los meses entre abril y junio de 2023, se detectaron 431 prescripciones activas de medicamentos contraindicados en 335 (25.3%) pacientes. En todos los casos, existía una alternativa terapéutica segura disponible. No se pudieron evaluar medicamentos contraindicados únicamente en formas menos graves de cirrosis, ya que no se disponía de la clasificación Child-Pugh registrada. Estas prescripciones se recogen en la siguiente tabla.

Grupo terapéutico	Principios activos	Número de prescripciones
Inhibidores de la bomba de protones	Pantoprazol	144 (33,4%)
	Lansoprazol	22 (5,1%)
	Total	**166 (38,5%)**
Hipolipemiantes	Atorvastatina	131 (30,4%)
	Total	**131 (30,4%)**
Antiinflamatorios no esteroideos	Ibuprofeno	30 (7,0%)
	Dexketoprofeno	21 (4,9%)
	Naproxeno	11 (2,6%)
	Condroitin sulfato	8 (1,9%)
	Diclofenaco	8 (1,9%)
	Etoricoxib	5 (1,2%)
	Celecoxib	5 (1,2%)
	Aceclofenaco	3 (0,7%)
	Lornoxicam	1 (0,2%)
	Total	**83 (21,3%)**
Hipnóticos	Zolpidem	32 (7,4%)
	Total	**32 (7,4%)**
Terapia cardiaca	Nebivolol	4 (0,9%)
	Barnidipino	4 (0,9%)
	Nitrendipino	2 (0,5%)
	Total	**10 (2,3%)**

Bibliografía

1. Aguilar Reina, J; García-Samaniego Rey J. Cirrosis hepática. In: Enfermedades Hepáticas, Consejos Prácticos. Publicaciones Permanyer; 2007:73-81.

2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet. 2014;383(9930):1749-1761. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5

3. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64(12):1147-1161. https://doi.org/10.1007/s00228-008-0553-z

4. Gonzalez M, Goracci L, Cruciani G, Poggesi I. Some considerations on the predictions of pharmacokinetic alterations in subjects with liver disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014;10(10):1397-1408. https://doi.org/10.1517/17425255.2014.952628

5. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part I. Diagnosis and evaluation. Am Fam Physician. 2006;74:756-62,781.

6. Sullivan MK, Daher HB, Rockey DC. Normal or near normal aminotransferase levels in patients with alcoholic cirrhosis. Am J Med Sci. 2022;363(6):484-489. https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.09.012

7. Franz CC, Hildbrand C, Born C, Egger S, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: Impact on adverse drug reactions and hospitalizations. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(8):1565-1573. https://doi.org/10.1007/s00228-013-1502-z

8. Rodighiero V. Effects of Liver Disease on Pharmacokinetics An Update. Princ Clin Pharmacol. 2012;37(5):73-87. http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-385471-1.00007-6

9. Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. Drug Saf. 1997;17(1):47-73. https://doi.org/10.2165/00002018-199717010-00004

10. Schlatter C, Egger SS, Tchambaz L, Krhenbhl S. Pharmacokinetic changes of psychotropic drugs in patients with liver disease: Implications for dose adaptation. Drug Saf. 2009;32(7):561-578. https://doi.org/10.2165/00002018-200932070-00003

11. Lewis JH, Stine JG. Review article: Prescribing medications in patients with cirrhosis - A practical guide. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(12):1132-1156. https://doi.org/10.1111/apt.12324

12. Steelandt J, Jean-Bart E, Goutelle S, Tod M. A Prediction Model of Drug Exposure in Cirrhotic Patients According to Child–Pugh Classification. Clin Pharmacokinet. 2015;54(12):1245-1258. https://doi.org/10.1007/s40262-015-0288-9

13. Weersink RA, Timmermans L, Monster-Simons MH, et al. Evaluation of information in summaries of product characteristics (SMPCs) on the use of a medicine in patients with hepatic impairment. Front Pharmacol. 2019;10(SEP):1-10. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01031

14. European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients With Impaired Hepatic Guideline on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients With.; 2005.

15. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. Drug Saf. 2005;28(6):529-545. https://doi.org/10.2165/00002018-200528060-00005

16. Weersink RA, Bouma M, Burger DM, et al. Evaluating the safety and dosing of drugs in patients with liver cirrhosis by literature review and expert opinion. BMJ Open. 2016;6(10). https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012991

17. Johnson TN, Boussery K, Rowland-Yeo K, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. A semi-mechanistic model to predict the effects of liver cirrhosis on drug clearance. Clin Pharmacokinet. 2010;49(3):189-206. https://doi.org/10.2165/11318160-000000000-00000

18. INFAC. Uso De Medicamentos En Enfermedad Hepática Crónica. Vol 25.; 2017. http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-25-n-1_antidepresivos.pdf

19. Weersink RA, Bouma M, Burger DM, et al. Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis. Drug Saf. 2018;41(6):603-613. https://doi.org/10.1007/s40264-017-0635-x

20. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Buscador para profesionales sanitarios. https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html

21. UpToDate. Accessed August 31, 2023. https://www.uptodate.com/contents/search

22. Borgsteede et al. Geneesmiddelen bij Levercirrose. Accessed June 20, 2023. https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/

Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

ISSN
1138-1043

DEPÓSITO LEGAL
NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES
Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010

E-mail
sinfomed@navarra.es

Web
www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTE
Antonio López Andrés

VOCALES
Mª Teresa Acín Gericó
Natalia Alzueta Istúriz
Mª Jose Ariz Arnedo
María de Miguel Gaztelu
Gabriela Elizondo Rivas
Daniel Fresán Restituto
Patricia García González
Ruth González Santo Tomás
Oihane Goñi Zamarbide
Miguel Ángel Imizcoz Zubicaray
Leire Leache Alegria
Marta Marín Marín
Yolanda Martínez Cámara
Iván Méndez Lopez
Andrea Rodríguez Esquíroz
Luis Carlos Saiz Fernandez
Lorea Sanz Álvarez
Bianka Tirapu Nicolás

EDITOR
Javier Garjón Parra