

## Apéndice 5: Alteración hepática

La enfermedad hepática puede alterar la respuesta a los fármacos. Sin embargo, la reserva hepática parece ser grande y la enfermedad hepática tiene que ser grave antes de que se produzcan modificaciones en la metabolización de los fármacos. La capacidad para eliminar un fármaco específico se puede correlacionar o no con la capacidad del hígado para sintetizar sustancias como la albúmina o factores de la coagulación, que tienden a disminuir a medida que la función hepática disminuye. A diferencia de la enfermedad renal, en la que el cálculo de la función renal basado en el aclaramiento de creatinina se correlaciona con parámetros de eliminación de los fármacos, como el aclaramiento y la semivida de eliminación, las pruebas de función hepática habituales no reflejan la función hepática real pero son marcadores de la lesión celular hepática.

La respuesta alterada a los fármacos en la enfermedad hepática puede incluir todas o algunas de las modificaciones siguientes:

- Alteración de la capacidad de eliminación hepática intrínseca (metabolización) debida a una falta o alteración de la función de los hepatocitos.
- Alteración de la eliminación biliar por obstrucción biliar o anomalías en el transporte (por ejemplo, la rifampicina se excreta inalterada por la bilis y se puede acumular en pacientes con ictericia obstructiva intra o extrahepática).
- Alteración del flujo sanguíneo hepático por cortocircuito quirúrgico, circulación colateral o mala perfusión con cirrosis e hipertensión portal.
- Alteración del volumen de distribución de los fármacos por aumento del líquido extracelular (ascitis, edema) y masa muscular disminuida.
- Reducción de la unión a las proteínas y aumento de la toxicidad de los fármacos que se unen fuertemente a las proteínas (por ejemplo, la fenitoína) por afectación en la producción de albúmina.
- Aumento de la biodisponibilidad por descenso del metabolismo de primer paso.
- Reducción de la biodisponibilidad por malabsorción de lípidos en la enfermedad hepática colestásica.

En la enfermedad hepática grave, el aumento de sensibilidad a los efectos de algunos fármacos pueden después afectar la función cerebral y pueden precipitar *encefalopatía hepática* (por ejemplo, la morfina). En la hepatopatía crónica, algunos fármacos que producen retención de líquidos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, prednisolona, dexametasona) pueden exacerbar el *edema* y la *ascitis*.

Habitualmente, los fármacos son metabolizados sin lesionar el hígado. Algunos fármacos producen hepatotoxicidad relacionada con la dosis. Sin embargo, muchas reacciones hepatotóxicas a fármacos se producen sólo en una minoría de personas y son imprevisibles. En pacientes con función hepática alterada, la reacción hepatotóxica relacionada con la dosis se puede presentar a dosis menores mientras que las reacciones imprevisibles parecen ocurrir con mayor frecuencia. Ambas deben evitarse.

En la siguiente tabla se incluye la información para ayudar a la prescripción en caso de alteración hepática. La tabla contiene sólo los fármacos que requieren ajuste de dosis. No obstante, la ausencia en la

tabla no implica automáticamente seguridad pues para muchos fármacos faltan datos sobre su seguridad; por tanto, es importante también remitir a las entradas por fármacos concretos.

### Tabla de fármacos que deben evitarse o utilizarse con precaución en caso de enfermedad hepática

<i>Fármaco</i>	<i>Comentario</i>
Abacavir	Evítese en insuficiencia hepática moderada excepto si es imprescindible; evítese en insuficiencia hepática grave
Ácido acetilsalicílico	Evítese—aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal
Alcuronio	Probable inicio más lento, se requiere dosis mayor y un tiempo de recuperación más prolongado
Alopurinol	Reduzca la dosis
Aluminio, hidróxido	En pacientes con retención de líquidos, evite los antiácidos que contienen grandes cantidades de sodio; también debe evitar los que causan estreñimiento (pueden precipitar coma)
Aminofilina	Reduzca la dosis
Amitriptilina	Efectos sedantes aumentados (evítese en enfermedad hepática grave)
Amodiaquina	Evítese
Amoxicilina+ácido clavulánico	Vigile la función hepática en la enfermedad hepática. Se ha descrito ictericia colestásica durante el tratamiento o poco después del mismo; más frecuente en pacientes mayores de 65 años y en hombres; la duración del tratamiento habitualmente no debe superar 14 días
Artemeter+ Lumefantrina	Precaución en insuficiencia hepática grave; vigile el ECG y el potasio plasmático
Azatioprina	Puede ser necesario reducir la dosis
Azitromicina	Evítese; se ha descrito ictericia
Bupivacaína	Evítese (o reduzca la dosis) en hepatopatía grave
Carbamacepina	Metabolización alterada en enfermedad hepática avanzada
Ceftriaxona	Reduzca la dosis y vigile la concentración plasmática si hay hepática y renal grave
Ciclofosfamida	Reduzca la dosis
Ciclosporina	Puede ser necesario ajustar la dosis
Ciprofloxacino	Se ha descrito disfunción hepática
Citarabina	Reduzca la dosis
Clindamicina	Reduzca la dosis
Clomifeno	Evítese en hepatopatía grave
Clomipramina	Aumento de los efectos sedantes (evítese en hepatopatía grave)
Clonacepam	Puede precipitar coma
Cloranfenicol	Evítese si es posible—aumento del riesgo de depresión de médula ósea; reduzca la dosis y

	vigile la concentración plasmática de cloranfenicol
Clorfenamina	Sedación inadecuada en hepatopatía grave—evítese
Clorpromacina	Puede precipitar coma; hepatotóxico
Cloxacilina	Puede producir ictericia colestásica hasta varias semanas después de suspender el tratamiento; la administración durante más de 2 semanas y la edad son factores de riesgo
Codeína	Evítese o reduzca la dosis—puede precipitar coma
Contraceptivos, orales	Evítese en hepatopatía activa y si hay antecedente de prurito o colestasis durante la gestación
Dacarbacina	En enfermedad hepática leve o moderada puede ser necesario reducir la dosis; evítese si es grave
Daunorrubicina	Reduzca la dosis
Diazepam	Puede precipitar coma
Didanosina	Información insuficiente, pero considere reducir la dosis
Doxiciclina	Evítese (o adminístrese con precaución)
Doxorrubicina	Reduzca la dosis según la concentración de bilirrubina
Efavirenz	En enfermedad hepática leve o moderada, vigile la función hepática; evítese en enfermedad hepática grave
Enalapril	Vigile estrechamente a los pacientes con función hepática alterada
Ergometrina	Evítese en enfermedad hepática grave
Ergotamina	Evítese en enfermedad hepática grave—aumento del riesgo de toxicidad
Eritromicina	Puede causar hepatotoxicidad idiosincrática
Éter, anestésico	Evítese
Etinilestradiol	Evítese; véase también Contraceptivos orales
Etopósido	Evítese en alteración hepática grave
Fenitoína	Reduzca la dosis para evitar toxicidad
Fenobarbital	Puede precipitar coma
Fluconazol	Toxicidad con fármacos relacionados
Flufenacina	Puede precipitar coma; hepatotóxico
Fluorouracilo	Se advierte precaución
Furosemida	La hipopotasemia puede precipitar coma (use diuréticos ahorradores de potasio para su prevención); en la cirrosis alcohólica aumenta el riesgo de hipomagnesemia
Glibenclamida	En enfermedad hepática grave, aumenta el riesgo de hipoglucemia; evítese o administre dosis bajas; puede producir ictericia
Griseofulvina	Evítese en enfermedad hepática grave
Haloperidol	Puede precipitar coma
Halotano	Evítese en caso de antecedente de pirexia o ictericia inexplicadas tras exposición previa al halotano
Heparina	Reduzca la dosis en enfermedad hepática grave
Hidralacina	Reduzca la dosis

Hidroclorotiacida	Evítese en enfermedad hepática grave; la hipopotasemia puede precipitar coma (se puede prevenir con un diurético ahorrador de potasio); en cirrosis alcohólica aumenta el riesgo de hipomagnesemia
Ibuprofeno	Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal y puede producir retención de líquidos; evítese en enfermedad hepática grave
Indinavir	En alteración hepática leve o moderada, reduzca la dosis a 600 mg cada 8 horas; no estudiado en alteración grave
Iopanoico, ácido	Evítese en enfermedad hepática grave
Isoniacida	Use con precaución; vigile regularmente la función hepática, sobre todo durante los primeros 2 meses
Levonorgestrel	Evítese en enfermedad hepática activa y en caso de antecedente de prurito o colestasis durante la gestación
Lidocaína	Evítese (o reduzca la dosis) en enfermedad hepática grave
Lopinavir + ritonavir	Evite la solución oral a causa del contenido en propilenglicol; use las cápsulas con precaución en insuficiencia hepática leve o moderada y evítese en insuficiencia grave
Magnesio, hidróxido	Evítese en coma hepático si hay riesgo de insuficiencia renal
Magnesio, sulfato	Evítese en coma hepático si hay riesgo de insuficiencia renal
Medroxiprogesterona	Evítese en enfermedad hepática activa y en caso de antecedente de prurito o colestasis durante la gestación
Mefloquina	Evítese en la profilaxis en enfermedad hepática grave
Meglumina, antimoniato	<i>véase</i> Pentavalente, compuestos de antimonio
Mercaptopurina	Puede ser necesario reducir la dosis
Metformina	Retire si hay posibilidad de hipoxia tisular
Metildopa	El fabricante aconseja precaución en antecedente de enfermedad hepática; evítese en enfermedad hepática activa
Metoclopramida	Reduzca la dosis
Metotrexato	Toxicidad relacionada con la dosis—evítese en enfermedades no neoplásicas (por ejemplo, enfermedades reumáticas)
Metronidazol	En enfermedad hepática grave, reduzca a un tercio la dosis diaria total y administrada una vez al día
Morfina	Evítese o reduzca la dosis—puede precipitar coma
Nalidíxico, ácido	Se ha descrito insuficiencia hepática; parcialmente conjugado en el hígado
Nelfinavir	Falta información—el fabricante aconseja precaución
Nevirapina	Precaución en insuficiencia hepática moderada;

	evítese en insuficiencia hepática grave, <i>véase también</i> la sección 6.5.2.2
Nifedipina	Reduzca la dosis
Nitrofurantoína	Se ha descrito ictericia colestásica y hepatitis crónica activa
Noretisterona	Evítese en enfermedad hepática activa y en caso de antecedente de prurito o colestasis durante la gestación
Ofloxacino	Se ha descrito insuficiencia hepática; reduzca la dosis en enfermedad hepática grave
Paracetamol	Toxicidad relacionada con la dosis—hay que evitar dosis altas
Pentavalente, compuestos de antimonio	En enfermedad hepática previa, aumento del riesgo de lesión hepática e insuficiencia hepática
Piracinamida	Evítese—hepatotoxicidad idiosincrática más frecuente
Prednisolona	Efectos adversos más frecuentes
Procainamida	Evítese o reduzca la dosis
Procarbacin	Evítese en insuficiencia hepática grave
Prometacina	Evítese—puede precipitar coma en enfermedad hepática grave; hepatotóxico
Propiltiouracilo	Reduzca la dosis; <i>véase también</i> la sección 18.8
Propranolol	Reduzca la dosis oral
Ranitidina	Aumenta el riesgo de confusión; reduzca la dosis
Rifampicina	Eliminación alterada; puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad; evite o no supere 8 mg/kg al día
Ritonavir	<i>véase</i> Lopinavir + ritonavir
Saquinavir	Concentración plasmática posiblemente aumentada; el fabricante de cápsulas de gel aconseja precaución en insuficiencia hepática moderada y que se evite en insuficiencia grave; el fabricante de cápsulas que contienen mesilato de saquinavir recomienda precaución en insuficiencia grave
Sodio, nitroprusiato	Evítese en enfermedad hepática grave
Sodio, valproato	<i>véase</i> Valproico, ácido
Sulfadiazina	Evítese si es grave
Sulfametoxazol + trimetoprim	El fabricante recomienda que se evite en enfermedad hepática grave
Suxametonio	Puede producir apnea prolongada en enfermedad hepática grave secundaria a una reducción de la síntesis hepática de colinesterasa plasmática
Teofilina	Reduzca la dosis
Testosterona	Es preferible evitarla—posible toxicidad y retención de líquidos relacionados con la dosis
Tiopental	Reduzca la dosis por inducción en enfermedad hepática grave
Valproico, ácido	Evítese si es posible—puede producir hepatotoxicidad e insuficiencia hepática ocasionales (habitualmente en los primeros 6 meses)

Verapamil	Reduzca la dosis oral
Vinblastina	Puede ser necesario reducir la dosis
Vincristina	Puede ser necesario reducir la dosis
Warfarina	Evítese en enfermedad hepática grave, especialmente si el tiempo de protrombina ya es prolongado
Zidovudina	Puede producir acumulación