

Prescripción de medicamentos en enfermos hepáticos

Andrés Blei

Un problema frecuente en pacientes con enfermedad hepática crónica es la administración de fármacos. La presencia de trastornos del metabolismo hepático y de la circulación esplácnica induce cambios en la dosificación de los medicamentos. Es mi propósito revisar aquellos cambios anatómicos y funcionales que alteran la disposición de drogas.

1. Reducción del flujo hepático total: la caída del flujo hepático total en la cirrosis ocurre como consecuencia de la pérdida del flujo venoso portal y la compensación variable del flujo de la arteria hepática. ¿Cuál es el impacto de dicha reducción?

La eliminación hepática de drogas depende de la tasa a la cual el hígado es expuesto al fármaco (flujo hepático) y la capacidad de remoción del medicamento por el órgano (extracción hepática). Por lo tanto, el clearance hepático sería igual a:

$$\text{clearance hepático} = \text{flujo hepático} \times \text{extracción}$$

(La extracción hepática es medida de 0 a 1)

Por lo tanto, aquellas drogas eficientemente extraídas por el hígado serán muy afectadas por una reducción del flujo hepático total.

Ejemplos de drogas de alta extracción hepática son:

Lidocaína
Nitroglicerina/dinitrato de isosorbide
Propranolol
Verapamil
Verde de indocianina.

2. Colaterales porto-sistémicas: la biodisponibilidad oral de drogas de alta extracción es muy baja. El hígado remueve efectivamente el fármaco de la circulación portal y una pequeña cantidad llega a la circulación sistémica. La capacidad de remover una droga en una situación en la cual el flujo hepático no es limitante se ha definido como el clearance intrínseco hepático. Drogas de alta extracción tienen un clearance intrínseco elevado.

Por lo tanto, la biodisponibilidad oral de tales medi-

camentos en la cirrosis hepática se halla aumentada. Colaterales del área gastrointestinal derivan sangre directamente a la circulación sistémica.

Como consecuencia de ello, es necesario reducir su dosis. Un ejemplo clásico es la utilización de propranolol para el tratamiento de la hipertensión portal, donde una dosis de 20-60 mg puede ser efectiva comparada con dosis sustancialmente mayores usadas en casos de hipertensión arterial.

3. Metabolismo hepático: en general, el proceso de biotransformación hepática en la cirrosis se halla más afectado para drogas procesadas por procesos de la fase I (oxidorreducción, desmetilación) que para la fase II (glucuronidación, sulfatación). El impacto de dicha reducción será mayor para drogas de baja extracción, donde cambios del flujo hepático no son importantes. Ejemplos de dichas drogas son:

Aminofilina
Cafeína
Aminopirina.

4. Colestasis: Tales trastornos afectarán mayormente a drogas absorbidas a través de las micelas biliares (vitaminas liposolubles). La presencia de colaterales portosistémicas en la cirrosis biliar primaria u otras enfermedades biliares crónicas, asimismo afectan la circulación enterohepática de drogas con el anillo ciclopentanoperhidrofenantreno (digitoxina, sales biliares, esteroides).

5. Unión a las proteínas: la presencia de hipoalbuminemia en enfermedad hepática crónica es un índice de severidad, reconocido por la clasificación de Child. Prescribiendo dosis habituales de drogas de alta ligazón a las proteínas resultará en una mayor cantidad de droga libre. Ejemplos de tales fármacos incluyen el propranolol y la hormona tiroidea.

6. La presencia de enfermedad hepática afecta a otros órganos. Enfermos hepáticos crónicos toleran mal los salicilatos. La injuria gástrica es temible en pacientes con hipertensión portal.

Asimismo, la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas vasodilatadoras resulta en deterioro de

Dr. Andres T. Blei: Profesor Asociado de Medicina de Northwestern University, Chicago, Ill., USA.

la función renal. Un razonamiento similar existe para los antiinflamatorios no esteroideos; sulindac puede ser mejor tolerado.

La susceptibilidad del sistema nervioso central a los efectos de sedantes y tranquilizantes es mayor en pacientes con enfermedad hepática aguda y crónica.

La eliminación renal de drogas se halla afectada. Tal es el caso de la cimetidina, cuya vida media prolongada se debe a una disminución de su eliminación renal.

La susceptibilidad al efecto nefrotóxico de los aminoglucósidos es mayor en pacientes cirróticos e ictericos.

ABSTRACT

A common problem in patients with liver disease, is chronic administration of drugs. The presence of abnormalities in hepatic metabolism and the splanchnic circulation, makes drug prescription a very special situation. Cirrhosis induces a significant diminution of the portal venous flow which is compensated by the hepatic artery. The hepatic clearance of drugs depends directly of the hepatic flow and the hepatic extraction of each medication. Consequently, hepatic clearance is equal to the hepatic flow multiplied by the hepatic extraction. Drugs efficiently removed by the liver can be affected by a reduction of liver flow, good examples are: lidocaine, nitroglycerin, isosorbide dinitrate, propranolol, verapamil and indocyanine green. This group of medications have a very low bioavailability. In the normal situation the liver removes most of the compound in the first pass, leaving a small amount to the systemic circulation. The capacity to remove a drug when the liver flow is not the limiting factor has been

defined as intrinsic clearance. High extraction drugs have a high intrinsic clearance and their bioavailability is also very high in cirrhosis. The main two reasons are: a reduced intrinsic clearance and the presence of spontaneous porta-systemic shunts, that derived blood from the splanchnic circulation directly into the systemic one bypassing the liver. As a result of these abnormalities a reduction of the dosage is usually necessary. A classic example is propranolol in the treatment of portal hypertension, where dosage of 20-60 mg are usually sufficient, in contrast with higher dosage in the treatment of arterial hypertension. In general drugs that depends on phase I of hepatic metabolism (oxidation, desmethylation) are more affected as far as biotransformation than those depending on phase II (glucuronidation). The impact of this reduction will be more important for low extraction drugs not affected by changes in the hepatic flow. Examples of these are: aminophylline, caffeine and aminopyrine. Other factors such as cholestasis, low albumin levels and a special sensitivity to the toxic effects of some compounds by some organs such as the stomach (non steroidal anti-inflammatories), kidney (aminoglycosides), and brain (benzodiazepines), are of paramount importance.

BIBLIOGRAFIA

1. **Bass NL, Williams R.** Hepatic Function and Pharmacokinetics. In: Zakim D, Boyer T, eds. *Hepatology. A textbook of Liver Diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990: 235-253.
2. **Blei AT.** Pharmacokinetic-hemodynamic interactions in cirrhosis. *Seminars in Liver Disease* 1986; **6**: 299-306.
3. **Roberts RK, Desmond PV, Schenker S.** Drug prescribing in hepatobiliary disease. *Drugs* 1978; **17**: 198-212.