

# El tratamiento del dolor en el paciente cirrótico

Pedro Zapater Hernández.

Sección de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante.  
Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica. Universidad Miguel Hernández.

## Resumen

En los pacientes con cirrosis aumenta la biodisponibilidad oral y se reduce la velocidad de eliminación de numerosos fármacos con un importante metabolismo hepático. Simultáneamente, pueden producirse cambios en el volumen de distribución y en la unión a proteínas plasmáticas. La mayoría de analgésicos sufren variaciones en su farmacocinética cuando se altera la función hepática. En el caso del paracetamol estos cambios farmacocinéticos se traducen en mayores concentraciones en pacientes con enfermedad hepática avanzada pero su uso es seguro a las dosis habituales con intervalos entre dosis iguales o mayores a 8 horas. El uso de los antiinflamatorios no esteroides debe evitarse en estos pacientes con la excepción del celecoxib o del metamizol y sólo si se usan durante períodos inferiores a 72 horas. Los opioides deben evitarse en estos pacientes, siempre que sea posible, y en caso de usarlos debe recurrirse a opioides como la hidromorfona que no sufran como consecuencia de los cambios en el metabolismo una disminución en su efecto analgésico ni presenten metabolitos potencialmente tóxicos.

## Palabras clave

XXXXX

## Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

## Summary

XXXXX

## Key words

XXXXX

## Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

## Presentación

En esta revisión se analiza la farmacología y los principales factores que condicionan el uso de fármacos analgésicos en los pacientes con cirrosis hepática. Además de revisar los cambios farmacocinéticos que ocurren en estos pacientes se describen las principales consideraciones a tener en cuenta a la hora de usar en estos pacientes analgésicos habituales como el paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos incluyendo celecoxib y metamizol y los fármacos opioides.

## El problema del tratamiento del dolor en el paciente cirrótico

La cirrosis representa el estadio final de la enfermedad hepática. Se ha calculado en varios estudios epidemiológicos realizados en Reino Unido y en Suecia, una incidencia anual de la enfermedad de 15,3 – 132,6 casos por 100.000 personas (Tsochatzis et al., 2014) mientras que la prevalencia en la población general, estimada a partir de estudios de autopsias, sería del 4,5-9,5% (Imani et al., 2014) using keywords “analgesics”, “hepatic impairment”, “cirrhosis”, “acetaminophen or paracetamol”, “NSAIDs or nonsteroidal anti-inflammatory drugs”, “opioid” for the period of 2004 to 2014. All randomized clinical trials, case series, case report and meta-analysis studies with the above mentioned contents were included in review process. In addition, unpublished information from the Food and Drug Administration are included as well. Results: Paracetamol is safe in patients with chronic liver disease but a reduced dose of 2-3 g/d is recommended for long-term use. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Estos datos nos muestran que los pacientes con cirrosis hepática van a ser frecuentes en la consulta diaria de cualquier médico aunque no siempre se sea consciente de dicha condición ya que se ha estimado en un 10-40% el número de pacientes con cirrosis no diagnosticados (Falagas et al., 2007) namely the years lived with disability and the years of life lost, are measures of the impact of disease on human health. Our impression was that several common chronic diseases responsible for many DALYs are frequently under-diagnosed. Methods: We attempted to summarise data regarding the under-diagnosis of common chronic diseases of the developed world, which are associated with considerable mortality and/or disability. We searched PubMed and Current Contents to identify relevant studies (1980-2005). Muchos de estos pacientes en algún momento van a demandar a su médico tratamiento para el dolor o bien van a consumir fármacos analgésicos por su cuenta.

La función hepática es fundamental en el metaboli-

mo y la farmacocinética de un gran número de fármacos y por ello no es de extrañar que muchos médicos tengan dudas a la hora de prescribir medicamentos a pacientes con una función hepática gravemente alterada como ocurre en la cirrosis. Muchos médicos temen desencadenar o empeorar problemas ya existentes como el fracaso renal, la encefalopatía hepática o la hemorragia digestiva empeorando el pronóstico de los pacientes, ya de por sí muchas veces comprometido. La consecuencia de estas dudas es la evitación o el uso de dosis subterapéuticas de muchos fármacos en estos pacientes. Esta terapéutica insuficiente, cuando ocurre en situaciones como el dolor crónico, implica con frecuencia una pérdida importante en la calidad de vida del paciente (Imani et al., 2014) using keywords “analgesics”, “hepatic impairment”, “cirrhosis”, “acetaminophen or paracetamol”, “NSAIDs or nonsteroidal anti-inflammatory drugs”, “opioid” for the period of 2004 to 2014. All randomized clinical trials, case series, case report and meta-analysis studies with the above mentioned contents were included in review process. In addition, unpublished information from the Food and Drug Administration are included as well. Results: Paracetamol is safe in patients with chronic liver disease but a reduced dose of 2-3 g/d is recommended for long-term use. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

En esta revisión se analiza la farmacología y los principales factores que condicionan el uso de los fármacos analgésicos en los pacientes con cirrosis hepática con un especial énfasis en aquellos fármacos que pueden usarse en estos pacientes y las recomendaciones para que el uso de estos fármacos sea seguro.

## El hígado como órgano clave en el metabolismo y la farmacocinética de los analgésicos

El hígado es el órgano donde se metabolizan la mayoría de los fármacos y donde se produce la excreción biliar. Los medicamentos se metabolizan mediante una variedad de procesos químicos que ocurren en los hepatocitos e implican oxidación, reducción e hidrólisis (reacciones de fase I) y glucuronidación, sulfatación, acetilación y metilación (reacciones de fase II). Los pacientes con cirrosis muestran una reducción en la masa y actividad enzimática de los hepatocitos junto a una reducción del flujo sanguíneo hepático que se acompaña de la formación de derivaciones portosistémicas (Verbeeck, 2008) it can also affect plasma protein binding, which in turn could influence the processes of distribution and elimination. Portal-systemic shunting, which is common in advanced liver cirrhosis, may substantially decrease the presystemic elimination (i.e., first-pass effect).

En los pacientes con cirrosis aumenta la biodisponibilidad oral absoluta de los fármacos con un metabolismo de primer paso hepático elevado debido a la reducción del aclaramiento y a la existencia de derivaciones portosistémicas. Fármacos como la morfina, meperidina, o el midazolam pueden ver duplicada su biodisponibilidad lo que podría llevar a un aumento de sus efectos. Este efecto, es especialmente destacado en los pacientes a los que se implanta una derivación portosistémica intrahepática transyugular para manejar las complicaciones de la hipertensión portal como el sangrado por varices y la ascitis. En estos pacientes se ha descrito que una parte del aumento de biodisponibilidad que se observa es en realidad resultado de una disminución de la actividad del citocromo CYP3A a nivel intestinal que se suma a los cambios que se producen en la actividad enzimática hepática.

En el caso de profármacos administrados por vía oral, es frecuente que los cambios en la función hepática den lugar a un aumento de las concentraciones del fármaco original (muchas veces inactivo) y a una disminución de los niveles de metabolitos activos con la consiguiente disminución de la eficacia farmacológica (Pena et al., 2016) the numerous physiopathological changes suffered by these patients warrant relevant pharmacokinetic changes in most drugs. However, the influence of these changes on the efficacy and toxicity responses of patients with cirrhosis have been evaluated by few clinical trials and observational studies. As a consequence, therapeutic decisions in these patients are usually complex and subject to uncertainties. In this article, we review the regulatory guidelines to study responses to drugs according to pharmacokinetic variability and the published information that is useful for guiding the dosage adjustment of frequently used drugs in patients with cirrhosis (antivirals, antibiotics, analgesics, etc..

En los pacientes cirróticos el volumen de distribución de los fármacos liposolubles puede disminuir por la pérdida de grasa corporal, mientras que en el caso de los fármacos hidrosolubles el volumen de distribución puede verse notablemente aumentado por la presencia de ascitis y/o edema. Importante también en la distribución de los fármacos en la cirrosis es la frecuente presencia de hipoalbuminemia y de concentraciones disminuidas de glucoproteína ácida  $\alpha_1$  y el consiguiente aumento de la fracción libre de fármacos ácidos y neutros. Además, es frecuente la hiperbilirrubinemia que también puede interferir con la unión de ciertos fármacos a la albúmina (Pena et al., 2016) the numerous physiopathological changes suffered by these patients warrant relevant pharmacokinetic changes in most drugs. However, the influence of these changes on the efficacy and toxicity responses of patients with cirrhosis have been evaluated by few clinical trials and observational studies. As a consequence, therapeutic decisions in these patients are

usually complex and subject to uncertainties. In this article, we review the regulatory guidelines to study responses to drugs according to pharmacokinetic variability and the published information that is useful for guiding the dosage adjustment of frequently used drugs in patients with cirrhosis (antivirals, antibiotics, analgesics, etc..

La actividad del citocromo P450 puede aumentar o reducirse, dependiendo de la gravedad de la disfunción hepática. Las reacciones de conjugación de fase II no se alteran de forma importante en la mayoría de las enfermedades hepáticas y solo disminuye cuando la masa de células hepáticas se reduce significativamente (Verbeeck, 2008) it can also affect plasma protein binding, which in turn could influence the processes of distribution and elimination. Portal-systemic shunting, which is common in advanced liver cirrhosis, may substantially decrease the presystemic elimination (i.e., first-pass effect. El consumo crónico de alcohol y la desnutrición, condiciones frecuentes en pacientes con cirrosis, son dos factores asociados con el agotamiento de los niveles de glutatión que resulta en una menor capacidad hepática para protegerse contra metabolitos tóxicos de fármacos como el paracetamol.

### Estudios farmacocinéticos en pacientes con cirrosis

En la actualidad, durante el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco es habitual que se realicen ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática diseñados para conocer la farmacocinética en esta población.

Las agencias reguladoras recomiendan realizar estos estudios farmacocinéticos cuando:

- 1) El metabolismo hepático representa más del 20% de la eliminación del fármaco o de su metabolito activo o
- 2) el fármaco tiene un rango terapéutico estrecho y es probable que se use en pacientes con cirrosis.

En estos ensayos se miden las concentraciones plasmáticas de los fármacos y sus metabolitos activos para calcular parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC), la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y la vida media de eliminación. También suele determinarse el aclaramiento (CL) y puede ser necesario realizar estudios con dosis múltiples para calcular la concentración mínima ( $C_{min}$ ) y el grado de fluctuación de las concentraciones una vez alcanzada la situación de equilibrio estacionario (Pena et al., 2016) the numerous physiopathological changes suffered by these patients warrant relevant pharmacokinetic changes in most drugs. However, the influence of these changes on the efficacy and toxicity responses of patients with cirrhosis have been evaluated by few

clinical trials and observational studies. As a consequence, therapeutic decisions in these patients are usually complex and subject to uncertainties. In this article, we review the regulatory guidelines to study responses to drugs according to pharmacokinetic variability and the published information that is useful for guiding the dosage adjustment of frequently used drugs in patients with cirrhosis (antivirals, antibiotics, analgesics, etc.).

Debemos tener muy claro que las recomendaciones de dosificación en pacientes con cirrosis generalmente se basan en los resultados de estos estudios farmacocinéticos ya que no existen, salvo para tratamientos específicos de la cirrosis, ensayos clínicos que evalúen la eficacia y la seguridad de los fármacos en estos pacientes. En general, se recomiendan dosis menores del fármaco si en el estudio se observa una disminución del aclaramiento. Puede incluso contraindicarse el fármaco en insuficiencia hepática grave dependiendo de la magnitud de la disminución del aclaramiento y del uso y rango terapéutico del fármaco (Pena et al., 2016) the numerous physiopathological changes suffered by these patients warrant relevant pharmacokinetic changes in most drugs. However, the influence of these changes on the efficacy and toxicity responses of patients with cirrhosis have been evaluated by few clinical trials and observational studies. As a consequence, therapeutic decisions in these patients are usually complex and subject to uncertainties. In this article, we review the regulatory guidelines to study responses to drugs according to pharmacokinetic variability and the published information that is useful for guiding the dosage adjustment of frequently used drugs in patients with cirrhosis (antivirals, antibiotics, analgesics, etc.).

### Farmacología y uso de los analgésicos en los pacientes con cirrosis

Los analgésicos que se utilizan con mayor frecuencia en los pacientes con cirrosis son el paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los opioides. Todos ellos se metabolizan, en mayor o menor medida, a través del hígado por lo que cabe esperar cambios en los parámetros farmacocinéticos que pueden llegar a ser importantes con algunos de estos fármacos. En muchos casos se desconocen las consecuencias terapéuticas y tóxicas de estas variaciones farmacocinéticas debido a la falta de estudios específicos.

**Paracetamol:** El uso del paracetamol en pacientes con cirrosis se suele evitar debido al conocido efecto hepatotóxico asociado a la sobredosis del fármaco. Sin embargo y en contradicción con esta creencia, hay observaciones que muestran que la reducción del metabolismo del paracetamol en pacientes con enfermedad hepática no tiene un impacto significativo en la frecuencia de aparición de hepatotoxicidad,

con la excepción de pacientes con una ingesta excesiva de alcohol (Verbeeck, 2008) it can also affect plasma protein binding, which in turn could influence the processes of distribution and elimination. Portal-systemic shunting, which is common in advanced liver cirrhosis, may substantially decrease the presystemic elimination (i.e., first-pass effect).

Un estudio de casos y controles publicado en 2010 mostró que el paracetamol era el analgésico más utilizado por los pacientes con cirrosis como producto sin receta, pero este uso a dosis terapéuticas no se asoció con un mayor riesgo de ser hospitalizado por problemas hepáticos (Fenkell et al., 2010).

En las fichas técnicas del paracetamol en nuestro país se limita la dosis a tomar en caso de insuficiencia hepática o síndrome de Gilbert a un máximo de 2 gramos diarios y el intervalo mínimo entre dosis a 8 horas. Además, en las fichas se advierte de la necesidad de evitar los tratamientos prolongados por un riesgo aumentado de aparición de efectos adversos.

Varios estudios han analizado la farmacocinética del paracetamol en pacientes con enfermedad hepática crónica (Forrest et al., 1977, 1979; Benson, 1983) sulphate, cysteine and mercapturic acid conjugates were measured in eight normal subjects, eight patients with mild liver disease and seven patients with severe liver disease following an oral dose of 1.5 g of paracetamol. The mean plasma paracetamol half-life was similar in normal subjects (2.43 h±0.19, cirrosis (Andreasen et al., 1979; Villeneuve et al., 1983) y hepatitis vírica (Jorup-Rönström et al., 1986). En todos estos estudios se muestra una reducción en el aclaramiento del paracetamol en los pacientes con enfermedad hepática en comparación con voluntarios sanos. En ninguno de estos estudios se observaron signos clínicos o bioquímicos de hepatotoxicidad.

Los cambios en el aclaramiento del paracetamol se correlacionaron significativamente con el tiempo de protrombina y con las concentraciones plasmáticas de albúmina tanto en adultos (Andreasen et al., 1979) como en niños (Al-Obaidy et al., 1996) con enfermedad hepática crónica.

Nuestro grupo ha estudiado la farmacocinética y el metabolismo del paracetamol en pacientes con cirrosis (Zapater et al., 2004). En este estudio se administró una dosis de 1000 mg de paracetamol por vía oral a 7 voluntarios sanos y a 14 pacientes con cirrosis (nueve de ellos eran grado A o B según la clasificación Child-Pugh y cinco fueron grado C). En 9 de estos pacientes existían varices esofágicas. Se tomaron muestras de sangre antes de la ingesta del fármaco y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2,25, 3, 4, 5 y 6 horas tras la toma de la dosis de paracetamol. En cada una de estas muestras se determinaron las concentraciones plasmáticas de paracetamol y de sus metabolitos. Coincidiendo con trabajos previos, se observó en los pacientes valores de AUC que du-



plicaban a los observados en los voluntarios sanos ( $67,4 \pm 22,4$  mg\*h/L vs  $38,8 \pm 4,3$  mg\*h/L) consecuencia de un aclaramiento menor del fármaco ( $166,7 \pm 85,0$  mL/min vs  $367,8 \pm 62,5$  mL/min) y una vida media de eliminación superior ( $3,8 \pm 1,1$  h frente a  $2,0 \pm 0,4$  h). Pero estas diferencias farmacocinéticas no fueron las mismas para todos los pacientes, sino que diferían dependiendo de la categoría Child-Pugh en que se encontrara el paciente y de la existencia o no de varices esofágicas. Concretamente y como se puede apreciar en la figura 1A, los pacientes con cirrosis alcanzaron más rápidamente unas concentraciones elevadas de paracetamol y eliminaron de forma más lenta el fármaco, de manera que a las 6 horas de administrada la dosis, las concentraciones de paracetamol eran el doble de las observadas en los voluntarios sanos.

No todos los pacientes se comportaron de la misma manera porque como se muestra en la figura 1B, el aumento y adelanto de las concentraciones de paracetamol se produce fundamentalmente en los pacientes con varices esofágicas y por tanto con un mayor grado de hipertensión portal.

Se considera que el mecanismo teórico a través del cual el paracetamol causaría hepatotoxicidad en los pacientes cirróticos es la alteración de la actividad del citocromo P450 acompañada de una disminución de los almacenes hepáticos de glutatión favoreciéndose la acumulación del metabolito intermedio hepatotóxico N-acetil-p-benzoquinonemina (NAP-QI) (Imani et al., 2014) using keywords “analgesics”, “hepatic impairment”, “cirrhosis”, “acetaminophen or paracetamol”, “NSAIDs or nonsteroidal anti-inflammatory drugs”, “opioid” for the period of 2004 to 2014. All randomized clinical trials, case series, case report and meta-analysis studies with the above mentioned contents were included in review process. In addition, unpublished information from the Food and Drug Administration are included as well. Results: Paracetamol is safe in patients with chronic liver disease but a reduced dose of 2-3 g/d is recommended for long-term use. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). En nuestro estudio analizamos la aparición en sangre y la excreción urinaria de los diferentes metabolitos del paracetamol y observamos que no hubo diferencias significativas entre los pacientes cirróticos y los voluntarios sanos a pesar de los cambios farmacocinéticos (Zapater et al., 2004).

En conclusión, el paracetamol puede usarse en los pacientes cirróticos procurando no superar dosis diarias de 2-3 gramos y recomendando intervalos entre dosis de 8 horas. En los pacientes con varices esofágicas sería preferible usar dosis de no más de 2 gramos diarios. No existen datos acerca de la seguridad que puede tener el paracetamol en uso crónico más allá de 5-6 días de tratamiento.

**AINE:** Los medicamentos antiinflamatorios no este-

roideos (AINE) se metabolizan de forma importante por los citocromos P450 hepáticos y además la mayoría de los fármacos de este grupo se unen de forma importante a la albúmina plasmática. Los AINE bloquean la síntesis de prostaglandinas y del tromboxano A2 al inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX). Este efecto es especialmente importante a nivel renal lo que causa una reducción marcada del flujo sanguíneo renal, de la tasa de filtración glomerular y de la capacidad de los riñones para excretar sodio y agua.

Los pacientes con cirrosis avanzada muestran una circulación hiperdinámica, caracterizada por un incremento del flujo sanguíneo esplácnico, la existencia de vasodilatación arterial e hipervolemia y por un aumento de la reabsorción de sodio y agua. Esta situación de circulación hiperdinámica se acompaña de una marcada activación de sistemas vasoconstrictores neurohormonales como el sistema nervioso simpático y el sistema de la renina-angiotensina-aldosterona. La angiotensina II reduce el flujo sanguíneo renal y la función excretora renal al contraer directamente el músculo liso vascular renal y al facilitar el tono simpático renal. Este efecto perjudicial puede ser contrarrestado en parte por las prostaglandinas sintetizadas a nivel renal a través de sus efectos vasodilatadores locales. Este mecanismo protector de las prostaglandinas se ve comprometido cuando el paciente es tratado con AINE. Se han descrito numerosos casos de insuficiencia renal en pacientes cirróticos tratados con diferentes AINE, incluidos ibuprofeno, indometacina, aspirina, naproxeno y sulindaco (Imani et al., 2014) using keywords “analgesics”, “hepatic impairment”, “cirrhosis”, “acetaminophen or paracetamol”, “NSAIDs or nonsteroidal anti-inflammatory drugs”, “opioid” for the period of 2004 to 2014. All randomized clinical trials, case series, case report and meta-analysis studies with the above mentioned contents were included in review process. In addition, unpublished information from the Food and Drug Administration are included as well. Results: Paracetamol is safe in patients with chronic liver disease but a reduced dose of 2-3 g/d is recommended for long-term use. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Los efectos del celecoxib (un inhibidor selectivo de la COX-2) sobre la función renal de pacientes cirróticos se han estudiado en un ensayo clínico controlado con naproxeno (inhibidor no selectivo de la COX) y con placebo. En este estudio, se observó una reducción importante a corto plazo (48 horas) en la tasa de filtración glomerular, en el flujo plasmático renal y en la excreción urinaria de prostaglandina E2 con el naproxeno pero no con celecoxib (Clària et al., 2005) very limited information is available on the effects of these compounds on renal function in human cirrhosis. This investigation consists of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial aimed at comparing the effects of the selective COX-2 inhibitor celecoxib

(200 mg every 12 hours for a total of 5 doses. Se desconoce si la seguridad de celecoxib se mantiene en un tratamiento crónico.

El metamizol es uno de los fármacos analgésicos y antipiréticos más consumidos sin receta en países como Brasil, Israel, México, Rusia y España, mientras que en otros países ha sido prohibido por su capacidad para inducir agranulocitosis y anemia aplásica, un efecto adverso que se ha relacionado con factores genéticos y es más frecuente en ciertas poblaciones (Mérida Rodrigo et al., 2009) especially in the British one. Methods. A descriptive, retrospective analysis of all the patients discharged at Hospital Costa del Sol (Marbella. Nuestro grupo realizó un ensayo clínico en el que se incluyeron 29 pacientes con cirrosis y a los que se aleatorizó a recibir paracetamol oral 500 mg tres veces al día (N = 15) o metamizol oral 575 mg tres veces al día (N = 14) durante 72 horas. Se obtuvieron de cada paciente muestras de suero y orina al inicio del estudio, y a las 48 y 72 h, en las que se midieron las concentraciones de cistatina C y creatinina como marcadores de función renal y las concentraciones de 6-ceto-prostaglandina-F1 alfa y prostaglandina E2 para medir el grado de inhibición de la síntesis de prostaglandinas. No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de cistatina C ni de creatinina entre los dos grupos de pacientes. Las concentraciones de prostaglandinas en orina y suero disminuyeron significativamente a las 72 h en los pacientes tratados con metamizol comparadas con las medidas en los pacientes tratados con paracetamol. Un paciente con ascitis tratado con metamizol requirió paracentesis y desarrolló insuficiencia renal (Zapater et al., 2015)48 and 72 hr, and cystatin C, creatinine, aldosterone, 6-keto-Prostaglandin-F1 alpha and prostaglandin E2 were measured. Cystatin C and creatinine levels remained comparable in patients treated with acetaminophen and dipyrrone. Urine and serum prostaglandins concentrations were significantly decreased at 72 hr in patients treated with dipyrrone regardless of the status of ascites. One patient with ascites treated with dipyrrone required a paracentesis and developed renal insufficiency. We conclude that dipyrrone and acetaminophen did not reduce renal function when used for short periods of time (up to 72 hr.

Estos datos nos sugieren que el metamizol no altera la función renal en los pacientes con cirrosis no descompensada cuando se usa por períodos cortos de tiempo (hasta 72 horas). Sin embargo, el metamizol inhibe la síntesis de prostaglandinas en mayor grado que el paracetamol lo que le convierte en un fármaco menos seguro de cara a preservar la función renal del paciente cirrótico. En el caso de pacientes cirróticos descompensados (con un episodio de ascitis, por ejemplo) sería preferible usar paracetamol y evitar el metamizol.

En conclusión, los AINE deben evitarse en los pa-

cientes cirróticos con la excepción del celecoxib y el metamizol que podrían ser una alternativa como analgésicos usados por períodos cortos de tiempo (menores de 48-72 horas) y en pacientes compensados.

**Opioides:** La mayoría de los fármacos opioides se metabolizan en el hígado mediante oxidación, excepto en los casos de la morfina y la buprenorfina que se metabolizan fundamentalmente por glucuronidación, y en el caso del remifentanilo, que se metaboliza mediante hidrólisis de ésteres.

En los pacientes con cirrosis se observa una disminución del aclaramiento plasmático y consiguientemente una prolongación de la vida media de eliminación de la morfina y la hidromorfona. Estos cambios se traducen también en un incremento de la biodisponibilidad de estos fármacos (Hasselstrom et al., 1990; Pena et al., 2016). Uno de los metabolitos de la morfina, la normorfina puede desencadenar convulsiones si disminuye su aclaramiento renal lo que ha llevado a desaconsejar el uso de morfina en pacientes cirróticos con función renal alterada (Tegeger et al., 1999).

La farmacocinética de la hidromorfona se ha estudiado en un ensayo clínico en el que se administró el fármaco en dosis única a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Durnin et al., 2001). En este estudio se observó un incremento en los valores de concentración máxima de la hidromorfona reflejo del aumento de la biodisponibilidad pero no hubo cambios en la velocidad de eliminación del fármaco lo que sumado al hecho de que los metabolitos de la hidromorfona tienen una neurotoxicidad mínima explica que numerosos autores recomienden la hidromorfona como el opioide de elección en casos de pacientes con disfunción renal y hepática.

En cirrosis, la codeína ve reducida su conversión en morfina lo que da lugar a una disminución de su efecto analgésico. De manera similar, la hidrocodona que se metaboliza a hidromorfona por el CYP2D6 y la oxicodeona que se metaboliza a oximorfona a través del CYP3A4 muestran una reducción de su eficacia analgésica (Moradi et al., 2012).

La biodisponibilidad de la meperidina (un fármaco fuertemente unido a proteínas) aumenta en la cirrosis y su metabolito tóxico, la normeperidina, ve prolongada su vida media de eliminación lo que conlleva un riesgo de toxicidad neurológica grave consistente en irritabilidad neuromuscular y convulsiones. También se incrementa la biodisponibilidad y disminuye el aclaramiento de buprenorfina por la reducción de la actividad de CYP3A4 que se produce en la cirrosis (Imani et al., 2014) using keywords “analgesics”, “hepatic impairment”, “cirrhosis”, “acetaminophen or paracetamol”, “NSAIDs or nonsteroidal anti-inflammatory drugs”, “opioid” for the period of 2004 to 2014.

All randomized clinical trials, case series, case report and meta-analysis studies with the above mentioned contents were included in review process. In addition, unpublished information from the Food and Drug Administration are included as well. Results: Paracetamol is safe in patients with chronic liver disease but a reduced dose of 2-3 g/d is recommended for long-term use. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Tanto la metadona como el fentanilo son fármacos fuertemente unidos a proteínas que requieren una reducción de la dosis en pacientes con hipoalbuminemia.

El fentanilo se metaboliza básicamente por el citocromo P450 con una alta tasa de extracción hepática por lo que se asume que su aclaramiento debe reducirse por la disminución del flujo sanguíneo hepático que ocurre en los pacientes con cirrosis. Curiosamente, un estudio de la farmacocinética del fentanilo administrado en dosis única a pacientes con cirrosis compensada y flujo sanguíneo hepático conservado en el contexto de la anestesia quirúrgica no encontró diferencias farmacocinéticas con controles sanos (Haberer et al., 1982). Estas observaciones no se pueden extrapolar a cirrosis descompensada ni al uso crónico del fármaco. Tampoco pueden extrapolarse estos datos a otras vías de administración como es la vía transdérmica ya que en pacientes cirróticos la absorción del fármaco por esta vía se ve incrementada (puede llegar a duplicarse el AUC tras la aplicación de un parche de fentanilo) si se compara a controles no cirróticos por lo que los parches transdérmicos de fentanilo deben evitarse en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Klinge et al., 2018).

El tramadol es un opioide del que se dispone de poca evidencia en pacientes cirróticos. El tramadol se metaboliza en el hígado por los citocromos CYP3A4 y CYP2D6 al metabolito activo O-desmetiltramadol que a su vez también se metaboliza por el CYP2D6. En el caso de los pacientes cirróticos con una actividad enzimática disminuida es posible que disminuya el efecto analgésico o sea muy variable. Además, se sabe que la vida media del metabolito activo O-desmetiltramadol se prolonga en la cirrosis hepática y por tanto si se desea usar el tramadol en insuficiencias hepáticas moderadas debe tenerse la precaución de prolongar los intervalos entre dosis.

Debido a la falta de información no se recomienda en ficha técnica el uso del tramadol en el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave.

En conclusión, el uso de fármacos opioides como analgésicos en pacientes con cirrosis debe restringirse lo más posible y usarlos sólo cuando otras alternativas analgésicas resulten insuficientes. En el caso de tener que usarse son preferibles fármacos como

la hidromorfona ya que no sufren una disminución en su efecto analgésico ni presentan metabolitos potencialmente tóxicos. El tratamiento del dolor con opioides en pacientes cirróticos debe hacerse a las dosis más bajas y más espaciadas entre sí que logren un control adecuado del dolor. Estos fármacos deben evitarse en pacientes con signos, aún mínimos, de encefalopatía y en pacientes que tomen otros fármacos o sustancias como el alcohol que aumentan los riesgos asociados al uso de los opioides. Debe realizarse un seguimiento muy estrecho de los pacientes cirróticos tratados con opioides para detectar de forma precoz cualquier signo de sedación, encefalopatía o estreñimiento y suspender inmediatamente el tratamiento.

**Anticonvulsivantes y antidepresivos:** el dolor neuropático es difícil de tratar y con frecuencia requiere un tratamiento adicional a los analgésicos tradicionales que suele hacerse con fármacos anticonvulsivantes o antidepresivos. Los anticonvulsivantes que más se usan en el tratamiento del dolor neuropático son la gabapentina y la pregabalina. Ambos fármacos apenas experimentan metabolismo hepático. Los dos fármacos pueden causar sedación y tiene potencial adictivo por lo que si se usan en pacientes con cirrosis debe iniciarse el tratamiento siempre a dosis bajas y realizando sucesivos incrementos de la dosis muy lentamente. La carbamacepina no debe usarse en pacientes cirróticos debido a su potencial hepatotóxico, a su riesgo de desarrollar un síndrome DRESS (erupción cutánea, fiebre, compromiso multisistémico y eosinofilia) y a sus efectos supresores de la médula ósea.

Los antidepresivos tricíclicos se han utilizado ampliamente para el tratamiento del dolor neuropático. Estos fármacos se metabolizan por el citocromo P450 hepático antes de su eliminación renal por lo que pueden acumularse en los pacientes con enfermedad hepática. Todos los antidepresivos tricíclicos tienen el potencial de inducir o exacerbar una encefalopatía lo que sumado al riesgo de sobredosis fatal hace que su uso no se recomiende en los pacientes con enfermedad hepática avanzada.

Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y de norepinefrina también se han usado en el tratamiento del dolor neuropático, aunque su eficacia es menor que la mostrada por los antidepresivos tricíclicos. La duloxetina se ha asociado a numerosos casos de hepatotoxicidad por lo que no se recomienda en pacientes con enfermedad hepática. El metabolismo de la venlafaxina es fundamentalmente hepático y su utilización en enfermedad hepática requiere reducciones importantes de dosis.

Además, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal en la población general.



Este mayor riesgo los convierte en fármacos potencialmente peligrosos en los pacientes cirróticos con varices esofágicas y antecedentes de hemorragia digestiva.

No existen evidencias de la efectividad de estos fármacos en el tratamiento del dolor crónico en pacientes cirróticos.

## References

- Al-Obaidy, SS., McKiernan, PJ., Li Wan Po, A., Glasgow, JFT., Collier, PS. Metabolism of paracetamol in children with chronic liver disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996;50(1-2):69-76.
- Andreasen, PB., Hutter, L. Paracetamol (Acetaminophen) Clearance in Patients with Cirrhosis of the Liver. *Acta Med. Scand.* 1979;205(624 S):99-105.
- Benson, GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983;33(1):95-101.
- Clària, J., Kent, JD., López-Parra, M., Escolar, G., Ruizdel-Arbol, L., Ginès, P., Jiménez, W., Vucelic, B., Arroyo, V. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology.* 2005;41(3):579-587.
- Durnin, C., Hind, ID., Ghani, SP., Yates, DB., Molz, KH. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid® IR) in subjects with moderate hepatic impairment. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2001;44:83-84.
- Falagas, ME., Vardakas, KZ., Vergidis, PI. Under-diagnosis of common chronic diseases: Prevalence and impact on human health. *Int. J. Clin. Pract.* 2007;61(9):1569-1579.
- Fenkel, JM., Coron, RN., Daskalakis, C., Vega, M., Rossi, S., Herrine, SK., Navarro, VJ. Over-the-counter analgesics in cirrhotic patients: A case-control study examining the risk of hospitalization for liver-associated events. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010;45(9):1101-1109.
- Forrest, JAH., Finlayson, NDC., Adjepon-Yamoah, KK., Prescott, LF. Antipyrine, paracetamol, and lignocaine elimination in chronic liver disease. *Br. Med. J.* 1977;1(6073):1384-1387.
- Forrest, JAH., Adriaenssens, P., Finlayson, NDC., Prescott, LF. Paracetamol metabolism in chronic liver disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1979;15(6):427-431.
- Haberer, JP., Schoeffler, P., Couderc, E., Duvaldestin, P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br. J. Anaesth.* 1982;54(12):1267-1270.
- Hasselstrom, J., Eriksson, S., Persson, A., Rane, A., Svensson, J., Sawe, J. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1990;29(3):289-297.
- Imani, F., Motavaf, M., Safari, S., Alavian, SM. The Therapeutic Use of Analgesics in Patients with Liver Cirrhosis: A Literature Review and Evidence-Based Recommendations. *Hepat. Mon.* 2014;14(10):e23539.
- Jorup-Rönström, C., Beermann, B., Wåhlin-Boll, E., Melander, A., Britton, S. Reduction of Paracetamol and Aspirin Metabolism During Viral Hepatitis. *Clin. Pharmacokinet.* 1986;11(3):250-256.
- Klinge, M., Coppler, T., Liebschutz, JM., Dugum, M., Wassan, A., DiMartini, A., Rogal, S. The Assessment and Management of Pain in Cirrhosis. *Curr. Hepatol. Reports.* 2018;17(1):42-51.
- Mérida Rodrigo, L., Faus Felipe, V., Poveda Gómez, F., García Alegría, J. Agranulocitosis por metamizol: un potencial problema en la población británica. *Rev. Clin. Esp.* 2009;209(4):176-179.
- Moradi, M., Esmaeili, S., Shoar, S., Safari, S. Use of oxycodone in pain management. *Anesthesiol. Pain Med.* 2012;1(4):262-264.
- Pena, MA., Horga, JF., Zapater, P. Variations of pharmacokinetics of drugs in patients with cirrhosis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2016;9(3):441-458.
- Tegeder, I., Lötsch, J., Geisslinger, G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin. Pharmacokinet.* 1999;
- Tsochatzis, EA., Bosch, J., Burroughs, AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383(9930):1749-1761.
- Verbeeck, RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008;64(12):1147-1161.
- Villeneuve, JP., Raymond, G., Bruneau, J. Pharmacocinétique et métabolisme l'acetaminophène chez des sujets normaux, alcooliques et cirrhotiques. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1983;7(11):898-902.
- Zapater, P., Lasso De La Vega, MC., Horga, JF., Such, J., Frances, R., Esteban, A., Palazón, JM., Carnicer, F., Pascual, S., Pérez-Mateo, M. Pharmacokinetic variations of acetaminophen according to liver dysfunction and portal hypertension status. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004;20(1):29-36.
- Zapater, P., Llanos, L., Barquero, C., Bellot, P., Pascual, S., Carnicer, F., Palazón, JM., Gimenez, P., Esteban, A., Llorca, L., Francés, R., Horga, JF., Such, J. Acute effects of dipyron on renal function in patients with cirrhosis: A randomized controlled trial. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2015;116(3):257-263.