



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



XXXVII CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

¿Cómo usar correctamente los fármacos en pacientes con enfermedades hepáticas?

Raúl J. Andrade^{a,*} y M. Isabel Lucena^b

^aUnidad de Gestión Clínica de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Facultad de Medicina, Málaga, España

^bServicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Facultad de Medicina, Málaga, España

Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Barcelona, España

Introducción

Los procesos de biotransformación de los fármacos que son necesarios para convertir compuestos liposolubles en origen en sustancias más polares que puedan ser eliminadas por la orina, tienen lugar en el hígado. Así, la enfermedad hepática frecuentemente resulta en alteraciones en el metabolismo de multitud de medicamentos, comportándose, en realidad, como un factor adicional a la dieta, tabaquismo y otros factores ambientales que regulan la expresión de los sistemas enzimáticos hepáticos y que condicionan las variaciones interindividuales en la respuesta farmacológica. Además de originar cambios farmacocinéticos, la hepatopatía crónica (especialmente la cirrosis hepática descompensada) induce alteraciones en la farmacodinamia (esto es, una respuesta anómala) a diversos fármacos. Por último, en pacientes con hepatopatía en general y muy particularmente en los que tienen una alteración de la función hepática, debe conocerse bien el perfil de hepatotoxicidad potencial de los fármacos al tiempo de su prescripción.

Aunque el espectro de enfermedades hepáticas es muy amplio, y muchas de ellas cursan con función hepática preservada, frecuentemente se acompañan de alteraciones fisiológicas y/o estructurales que disminuyen la capacidad metabólica del hígado. En primer lugar, la absorción de algunos fármacos puede verse alterada por los cambios en la permeabilidad intestinal característicos de la hipertensión portal, y alteraciones del vaciado gástrico y de la motilidad intestinal. Además, la necrosis y la disfunción hepatocitaria reducen la concentración de enzimas hepáticas responsa-

bles del metabolismo, lo que afecta a la cantidad de principio activo plasmático y, por tanto, a su efectividad y potencial toxicidad. Por otra parte, los trastornos de la arquitectura hepática y las comunicaciones portosistémicas intra y extrahepáticas del flujo sanguíneo portal alteran la eliminación presistémica de los fármacos con alta tasa de extracción hepática. De igual modo, se puede producir una disminución de la síntesis de proteínas transportadoras plasmáticas, básicamente albúmina y alfa-glucoproteína, que afectan a la biodisponibilidad de los medicamentos con alta unión a las proteínas plasmáticas y la excreción de fármacos puede verse alterada por grados variables de colestasis y, en algunos casos, afectación renal. Finalmente, la cirrosis hepática avanzada cursa con una respuesta anormal a diversos fármacos como benzodiacepinas, opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos¹.

Alteraciones farmacocinéticas

Los fármacos pueden dividirse en 3 categorías según el tipo de aclaramiento hepático (CLh) que presenten (tabla 1). La medida del CLh de un fármaco se puede representar simplificadamente mediante la siguiente fórmula:

$$CLh = F \times (Ca - Cv) / Ca = F \times E$$

donde F es el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 1,5 l/min), Ca la concentración arterial del fármaco, Cv la concentración venosa y E representa el concepto de extracción hepática que varía entre 0 y 1 (100%). Para fármacos con un índice de extracción hepática elevado ($> 0,6$) el CLh será dependiente del flujo sanguíneo al hígado. A la inversa, entre los fármacos con CLh bajo (índice de extracción $< 0,4$)

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andrade@uma.es (R.J. Andrade).

Tabla 1 Clasificación de los fármacos según el tipo de aclaramiento hepático

Aclaramiento elevado (captación limitada por el flujo)	Aclaramiento bajo (captación limitada por la capacidad metabólica)
AD tricíclicos	Nicardipina
Antagonistas del Ca	Paroxetina
Ciclosporina	Pentazocina
Cisaprida	Praziquantel
Clometiazol	Prazosin
Clorpromazina	Prometazina
Difenhidramina	Propafenona
Ergotamina	Propranolol
Fluvastatina	Propoxifeno
Isoproterenol	Raloxifeno
Lidocaína	Sumatriptan
Loperamida	Sildenafil
Lovastatina	Tacrina
Mebendazol	Tacrolimus
Meperidina	Terfenadina
Midazolam	Tramadol
Morfina	Verapamilo
Naltrexona	Venlafaxina
Nefazodona	Zaleplon
Nitroglicerina	Zolpidem
<i>Sensibles a la unión a proteínas</i>	
Ácido valproico	
Ceftriaxona	
Claritomicina clindamicina	
Clofibrato	
Cyproterona	
Diazepam	
Difenilhidantoína	
<i>Insensibles a la unión a proteínas</i>	
Amilobarbital	
Alprazolam	
Bromazepam	
Antipirina	
Carbamazepina	
Ciclofosfamida	
Clobazam	
Cloramfenicol	
Fenobarbital	
Isoniazida	
Metoclopramida	
Paracetamol	
Primidona	
Risperidona	
Teofilina	
Triazolam	
Temozolomida	
Tiopental	
Topiramato	
Zopiclona	

la capacidad metabólica del hígado es el factor determinante de su aclaramiento. En este grupo hay 2 tipos de fármacos según si la captación hepática se modifique o no dependiendo de cambios en la fijación en proteínas².

La manera de enfermar del hígado es notablemente heterogénea. La cirrosis hepática, con independencia de su etiología, asocia necrosis, fibrosis y disfunción hepatocitaria con grados variables de colestasis, alteraciones de la microcirculación hepática y obliteración sinusoidal, hipertensión portal y desarrollo de colaterales portosistémicas. Esta circunstancia va a condicionar perturbaciones en el metabolismo, tanto de los fármacos cuya extracción de la circulación depende de la capacidad enzimática directamente relacionada con la integridad funcional del hepatocito, como de los que son degradados en gran medida en un metabolismo de primer paso, dependiente del flujo hepático (tabla 1), y también de los que se eliminan preferentemente por la bilis. No es de extrañar, pues, que no se disponga en la hepatopatía crónica de ningún parámetro bioquímico (albúmina, actividad de protrombina) o conjunto de ellos predictivo del metabolismo de los fármacos. La clasificación de Child-Pugh, útil para la evaluación pronóstica de los pacientes con cirrosis hepática es, sin embargo, poco fiable para realizar ajustes posológicos de los fármacos siguiendo una dinámica lineal, es decir, en algunos casos la diferencia en metabolismo hepático sólo se manifiesta en el grado C de Child-Pugh³. Otros factores a considerar en la cirrosis avanzada son la hipoalbuminemia, que determina un incremento de la fracción libre –farmacológicamente activa– de fármacos altamente unidos a proteínas; modificaciones en los líquidos corporales (edemas, ascitis), que condicionan un cambio del volumen de distribución teórico de un fármaco, y la insuficiencia renal funcional, que frecuentemente complica a la cirrosis avanzada y condiciona

una reducción en el aclaramiento de fármacos que se eliminan de manera preferente por el riñón.

Por otra parte, en el proceso de desarrollo de los fármacos, los datos correspondientes a cirróticos provienen de un reducido número de pacientes con un grado de deterioro leve o moderado de la función hepática y no son extrapolables a los otros con insuficiencia hepática avanzada.

Las recomendaciones para la correcta dosificación de fármacos en pacientes con hepatopatía crónica, teniendo en cuenta los principios anteriormente mencionados, incluyen (tabla 2):

- **Fármacos de extracción hepática elevada.** Los fármacos con extracción hepática elevada ($\geq 60\%$) tienen un elevado metabolismo de primer paso. La hipertensión portal resulta en una disminución del flujo sanguíneo al hígado, así como en un bypass portosistémico que reduce la exposición de los fármacos a los hepatocitos. Así, un significativo volumen de sangre portal no entra en contacto con las células hepáticas y los fármacos con un elevado índice de extracción hepática cuando son administrados por vía oral experimentan un incremento de su biodisponibilidad, que puede llegar desde un 10%, por ejemplo para clometiazol, en sujetos normales hasta un 100% en pacientes cirróticos, con el consiguiente riesgo de toxicidad¹. Con este tipo de fármacos se recomienda una reducción de la dosis inicial y la de mantenimiento. Para dicho ajuste se puede utilizar un abordaje conservador asumiendo que en un paciente cirrótico la biodisponibilidad será del 100%, utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Dosis reducida} = \text{dosis inicial (en sujetos sanos)} \times \text{biodisponibilidad (en sujetos sanos)}/100$$

Tabla 2 Recomendaciones del uso de fármacos en pacientes con hepatopatía crónica

Fármacos	Modificación en enfermedad hepática	Recomendaciones
Analgésicos opiáceos	↑ Sedación, contracción esfínter Oddi	Evitar en pacientes con encefalopatía y trastornos biliares
AINE y otros	↓ Perfusion renal. ↑ Riesgo sangrado. Hepatotoxicidad	Evitar su uso
Paracetamol	Hepatotoxicidad intrínseca	Algésico de elección a dosis ≤ 2 g/día
Mesalazina, sulfasalazina	Hepatotoxicidad	Monitorización función hepática
Sales de oro	Hepatotoxicidad	Evitar su uso
Antigotosos		
Alopurinol	Hepatotoxicidad por hipersensibilidad	↑ Riesgo si insuficiencia renal. Reducir dosis
Colchicina	↓ Metabolismo. ↑ Efectos adversos	Usar con precaución
Anestésicos	↑ Sensibilidad central. Hepatotoxicidad con derivados halogenados (halotano)	Usar con precaución. Reducir dosis excepto con propofol
Anticoagulantes, antiagregantes, trombolíticos	↑ Riesgo de sangrado	Evitar su uso. Monitorizar T protrombina (acenocumarol) o TPTA (heparina)
Antidepresivos		
Tricíclicos	↑ Sedación. ↓ metabolismo de 1.er paso	Evitar su uso
IMAO (moclobemida y otros)	↑ Sedación. ↓ Metabolismo de 1.er paso	Reducir la dosis. Evitar trancipromina
ISRS (fluoxetina y otros)	↓ Metabolismo hepático	Reducir la dosis
Litio	Excreción renal en forma activa	Los diuréticos incrementan el riesgo de toxicidad
Antidiabéticos		
Sulfonilureas	↓ Metabolismo. Riesgo de hipoglucemia	Evitar glibenclamida. De elección las de vida media corta (gliclazida)
Biguanidas (metformina y otras)	↓ Metabolismo. Riesgo de acidosis	Evitar su uso
Inhibidores α-glucosidasa	Daño hepatocelular	Evitar acarbosa
Antiepilepticos		
Carbamazepina, fenitoína, topiramato	Aumento de sedación ↓ Metabolismo hepático	Monitorizar valores para ajuste de dosis. Usar con precaución
Felbamato, lamotrigina	Hepatotoxicidad	Contraindicación absoluta de ambos
Fenobarbital	↑↑ Sedación	Evitar en la insuficiencia hepática avanzada
Gabapentina, vigabatrina	Predomina la excreción renal	No requieren ajuste de dosis
Tiagabina	↑ Fracción libre	Mayor riesgo de neurotoxicidad. Evitar
Ácido valproico	Hepatotoxicidad	Evitar su uso
Ansiolíticos	↓ Metabolismo. ↑ Sedación y precipitación de encefalopatía	Evitar BZD de vida media prolongada (diazepam). De elección bromazepam, lorazepam y oxazepam. Clometiazol y zolpidem reducir dosis. Clometiazol evitar por vía i.v. Midazolam reducir dosis 50%
Antipsicóticos		
Clorpromazina	Todos pueden precipitar encefalopatía	Evitar su uso
Haloperidol, risperidona	Hepatotoxicidad por hipersensibilidad ↓ Metabolismo hepático	Reducir dosis
Antihistamínicos		
Difenhidramina, clorfeniramina, prometazina	↓ Metabolismo hepático. ↑ Sedación	Evitar en pacientes con riesgo de encefalopatía
Terfenadina, cetirizina, loratadina	↓ Metabolismo. ↑ Riesgo de toxicidad (arritmias ventriculares)	Reducir dosis. Evitar terfenadina
Antiinfecciosos		
Antibióticos		
Aminoglucósidos	↑ Riesgo de nefrotoxicidad en cirrosis y colestasis	Evitar su uso
Penicilinas, carbapenémicos y monobactámicos	Predomina la excreción renal sin modificar	Amoxicilina-clavulánico riesgo de hepatotoxicidad. Considerarlo de 2.ª elección

(Continúa en pág. siguiente)

Tabla 2 Recomendaciones del uso de fármacos en pacientes con hepatopatía crónica (*continuación*)

Fármacos	Modificación en enfermedad hepática	Recomendaciones
Cefalosporinas	Predomina la excreción renal sin modificar ↑ Vida media de cefotaxima y ceftazidima. Ceftriaxona: ↑ Unión a proteínas y elevada excreción biliar	Moderada reducción de dosis en hepatopatía avanzada (cefotaxima, ceftazidima)
Cotrimoxazol	Hepatotoxicidad por hipersensibilidad	Evitar en hepatopatía avanzada
Clindamicina	Elevada fijación proteica. ↑ Vida media	Reducir dosis
Cloramfenicol	↓ Metabolismo. ↑ Riesgo de toxicidad	Usar con precaución a dosis reducida
Macrólidos	Hepatotoxicidad predominante en forma de estolato de eritromicina	Usar con precaución a dosis reducida en cirrosis. Evitar el uso de estolato de eritromicina
Metronidazol	↓ Metabolismo	Reducir dosis en hepatopatía avanzada
Quinolonas fluoradas	Leve incremento vida media de ciprofloxacino y pefloxacino. Reducir dosis	No se requieren ajustes de dosificación con norfloxacino y levofloxacino
Tetraciclinas	Catabolismo protéico. Metabolismo hepático variable	Evitar su uso
Vancomicina y teicoplanina	Excreción renal sin modificar es predominante	Reducción de dosis. Monitorizar valores
Antifúngicos	Hepatotoxicidad por ketoconazol, itraconazol y griseofulvina	Anfotericina B y fluconazol monitorizar función hepática. Terbinafina reducir dosis a la mitad
Antimicobacterias	↑ Riesgo de toxicidad hepática por isoniazida. Pirazinamida hepatotóxica, contraindicada	Con isoniazida, rifampicina, rifabutina, clofazimina, etionamida y dapsona reducir dosis y monitorizar función hepática
Antiparasitarios	↓ Metabolismo de 1. ^{er} paso para albendazol, mebendazol y praziquantel	Reducir dosis. Pirantel usar con precaución ya que puede elevar las transaminasas en insuficiencia hepática
Antivirales		
Aцикловир, фоскарнет и аналоги	Predomina excreción renal sin modificar	No es necesario ajustar la dosificación
Амантадина и римантадина	↓ Metabolismo	Usar con precaución, reducir dosis
Anti-VIH	Posibilidad de interacciones a nivel de CYP	Reducir dosis y monitorizar función hepática
Antimigrañosos	↓ Metabolismo de 1. ^{er} paso. ↑ Riesgo de toxicidad	Contraindicados ergotamina y metisergida. Sumatriptan y otros usar a dosis mínima y evitar en daño hepático grave
Antineoplásicos e inmunosupresores	Hepatotoxicidad por metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, carmustina, asparaginasa y flutamida	Ciclosporina A, etoposido y tacrolimus reducir la dosis. Monitorizar valores. En colestasis se requieren dosis mayores de ciclosporina A
Broncodilatadores-antiasmáticos		
Teofilitina	↓ Metabolismo. ↑ Riesgo de toxicidad	Reducir dosis. Monitorizar valores plasmáticos
Zafirlukast, Zileuton	Inhibición CYP2C9 y 3A4	Contraindicación absoluta en cirrosis
Ketotifeno	↓ Metabolismo. ↑ Efecto sedante	Evitar uso
Cardiovascular		
Antiarrítmicos	↓ Metabolismo. ↑ Riesgo de toxicidad. Hepatotoxicidad (quinidina)	Reducir dosis. Usar con precaución
Quinidina, lidocaína, propafenona		
Amiodarona	Fosfolipidosis dosis dependiente	Monitorizar función hepática
Antagonistas del calcio	↓ metabolismo de 1. ^{er} paso	Reducir dosis
Bloqueadores beta	↓ metabolismo de 1. ^{er} paso. Atenolol puede deteriorar la función renal	Comenzar con dosis bajas y ajustar según clínica. Atenolol no de elección en el cirrótico
Inhibidores de enzima de conversión de angiotensina	↓ Metabolismo. Hepatotoxicidad. ↑ Riesgo de hipotensión, deterioro renal e hiperpotasemia	Reducir dosis. Usar con precaución. Evitar agentes que requieran conversión a forma activa

(Continúa en pág. siguiente)

Tabla 2 Recomendaciones del uso de fármacos en pacientes con hepatopatía crónica (*continuación*)

Fármacos	Modificación en enfermedad hepática	Recomendaciones
Antagonistas angiotensina II losartan y otros	↓ metabolismo de 1. ^{er} paso. ↑ Riesgo de hipotensión	Reducir dosis. Usar con precaución
Digoxina	Predomina excreción renal en forma activa	Ajuste de dosis según valores plasmáticos
Diuréticos	Diuresis brusca precipita encefalopatía (alcalosis hipoclorémica, hipopotasemia)	Evitar diuréticos tiazídicos
De asa: furosemida y otros	↓ Efecto natriurético. ↑ Sensibilidad a la deplección de volumen	Comenzar con dosis bajas y monitorizar respuesta clínica
Ahorraores de potasio	↓ Metabolismo (triamterene, amiloride)	Espironolactona segura a dosis habituales. Evitar combinación con tiazidas
Vasodilatadores	↓ Metabolismo. ↑ Riesgo de hipotensión	Usar con precaución. Nitroprusiato evitar
Hipolipemiantes		
Fibratos (gemfibrozilo y otros)	Glucuronoconjugación y excreción renal	Contraindicados en cirrosis biliar primaria
Estatinas	↓ Metabolismo de 1. ^{er} paso	Reducir dosis. Monitorizar función hepática
Gastrointestinal		
Antiácidos	Sales de aluminio provocan estreñimiento	Precipitan encefalopatía. Evitar
Antieméticos-procinéticos	↓ Metabolismo. ↑ Riesgo de arritmia ventricular con cisaprida	Usar con precaución. Reducir dosis
Ondansetron, metoclopramida	↓ Metabolismo. ↑ Efectos neuropsiquiátricos de los antagonistas H ₂	
Antiulcerosos		Reducir dosis (ranitidina y otros). Con dosis menores de omeprazol se obtiene igual respuesta
Hormonas esteroideas		
Corticoides (prednisolona y otros)		No ajuste de dosis. Vigilar efectos adversos
Testosterona, 17 α -alkil derivados (danazol, estanozolol y otros)	En los 17 α -alkil derivados ↑ riesgo de hepatotoxicidad y carcinoma hepático	Testosterona de elección
Anticonceptivos orales	↑ Riesgo carcinoma hepático en hepatitis B	Contraindicados en colestasis, cirrosis
Relajantes musculares		
Succinilcolina	↓ Síntesis colinesterasa plasmática	Prolonga su actividad farmacológica
Pancuronio	Resistencia a relajantes musculares no despolarizantes. Vida media prolongada	Se requiere dosis inicial mayor. Efecto más prolongado con riesgo de toxicidad
Atracurio, vecuronio	Sin alteraciones farmacocinéticas relevantes	No requiere ajuste de dosis
Otros		
Teofilina	↓ Metabolismo. ↑ Riesgo de toxicidad	Reducir dosis. Monitorizar valores plasmáticos
Flumazenil, naloxona, naltrexona	↓ Metabolismo. Riesgo de convulsiones en cirrosis alcohólica	Reducir dosis. Naltrexona evitar
Flutamida, bicalutamida y ciproterona	Riesgo de hepatotoxicidad	Evitar su uso
Raloxifeno	↓ Metabolismo	Usar con precaución
Vitamina D	Ineficaz hidroxilación hepática	Administrar 25-hidroxicolecalciferol

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; BZD: benzodiacepinas; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; i.v.: intravenoso; TPTA: tiempo parcial de tromboplastina activada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Para fármacos administrados por vía intravenosa, la dosis inicial podría ser la misma y se reduciría la de mantenimiento. La ultrasonografía Doppler o elastografía de transición, que proporcionan medidas indirectas de la presión portal, podrían ser, en teoría, usadas para el cálculo del aclaramiento hepático de fármacos, pero carecemos de estudios para corroborar esta hipótesis.

- **Fármacos de extracción hepática baja.** En este grupo se incluyen los medicamentos con una extracción ≤ 30% du-

rante su primer paso hepático y que, en consecuencia, tienen una biodisponibilidad ≥ 70% que se ve escasamente alterada en la cirrosis hepática. En estos casos, el metabolismo puede afectarse en relación con el aclaramiento hepático y la fijación a la albúmina, y la pauta a seguir es comenzar con una dosis normal y ajustar (reducir) la dosis de mantenimiento. Sin embargo, no hay reglas eficaces para tal ajuste dado que no existe una relación lineal entre el deterioro de la función hepática medida por la cla-

sificación de Child-Pugh y la disminución de la actividad enzimática. La conjugación (reacción de fase II) parece preservarse mejor que las reacciones oxidativas (fase I) que tienen lugar en el citocromo P-450 (CYP)². La disminución de la actividad y el contenido proteico del CYP es muy variable en los pacientes con cirrosis, siendo más acusada para el CYP2C19 que para el 2D6⁴. En estas diferencias probablemente intervienen los distintos mecanismos provocados por la enfermedad hepática, que incluyen alteración de la transcripción para CYP1A, CYP3A y CYP2C, una modificación postranslacional alterada para el CYP2E1 o una sensibilidad incrementada a la colestasis en el caso del CYP2E1 o CYP2C9⁵. La influencia de la disfunción hepática en la actividad de algunos CYP tiene, por ejemplo, el efecto de reducir las interacciones entre fármacos que son sustratos del mismo CYP, como sería la inhibición por fluvoxamina del metabolismo de teofilina mediado por el CYP2A1⁶. De otra parte, dado que polimorfismos genéticos de algunos de estos CYP, como el 2C19, afectan a la capacidad metabólica de sus sustratos (p. ej., omperazol), si dicho polimorfismo afecta a sujetos con insuficiencia hepática se produciría un efecto sumatorio para reducir aún más dicha capacidad y justificaría, en algunos casos, determinar el genotipo previo a la administración del fármaco⁷. Asimismo, el efecto que sobre el metabolismo de los fármacos tiene una intervención terapéutica sobre la circulación portal, se mostró en un estudio piloto en el que la colocación de una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) reduce la actividad de la CYP3A intestinal incrementando la biodisponibilidad de midazolam⁸; no obstante, el efecto de la colocación de una DPPI en el metabolismo de otros fármacos no ha sido suficientemente estudiado. Dado que no hay reglas eficaces para el ajuste de las dosis con los fármacos de baja extracción hepática, la FDA primero y más recientemente la EMA exigen la realización de estudios cinéticos en pacientes con cirrosis para aprobar el registro de nuevos fármacos que puedan sufrir una biotransformación hepática significativa⁹. Dicha normativa ha permitido que se puedan encontrar recomendaciones sobre ajustes de dosis para la mayoría de estos fármacos en tratados como el *Physician's desk reference* o publicaciones similares, aunque en general sólo para Child-Pugh A y B y, como se mencionó anteriormente, en algunos casos las diferencias únicamente son evidentes para el Child-Pugh C³. Para medicamentos en los que no se dispone de estudios se ha propuesto reducir la dosis de mantenimiento al 50% de la dosis recomendada para los grados A de Child-Pugh y al 25% para los grados B, y en los grados C utilizar únicamente medicamentos que hayan demostrado su seguridad en ensayos clínicos, y/o no se afecte su cinética en la enfermedad hepática o puedan monitorizarse sus valores plasmáticos¹.

Dentro del grupo de fármacos de baja extracción hepática se diferencian a su vez 2 tipos de fármacos según su grado de unión a proteínas. Aquellos con una alta tasa de unión a proteínas (> 80%) alteran su aclaramiento según las modificaciones en la fijación a éstas, que disminuye, por ejemplo, en situaciones de hipoalbuminemia o hiperbilirrubinemia. La fracción libre del fármaco en un sujeto con hipoalbuminemia, aunque se mantiene en ran-

go normal, representa un porcentaje mayor del total de la concentración plasmática que en conjunto disminuye al hacerlo la fracción unida a la albúmina. En estas circunstancias, y para evitar toxicidad por sobredosisificación con fármacos de estrecho margen terapéutico, como difenilhidantoína y ácido valproico, debe monitorizarse la fracción libre de éstos¹.

- **Fármacos de extracción hepática intermedia.** Si el índice de extracción se encuentra entre 0,3 y 0,6, el aclaramiento depende de ambos factores. En estos casos el CLh está en general reducido, por lo que se necesita el ajuste de las dosis de mantenimiento. El tratamiento debe iniciarse con una dosis en el rango terapéutico bajo y el ajuste de las dosis de mantenimiento se haría de modo similar a como se indicó anteriormente en función del grado de Child-Pugh.

En definitiva, debe recomendarse en la cirrosis hepática no utilizar como guía rígida los tests de función hepática, sino monitorizar el efecto terapéutico y probables efectos adversos y los valores del fármaco (tabla 2). Las fórmulas para el cálculo de las cifras de aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica pueden sobreestimar la función renal en estos pacientes (v. más adelante).

Distribución

La distribución de un fármaco por el organismo a través de la circulación depende de su liposolubilidad, del flujo sanguíneo regional y del grado de fijación a proteínas plasmáticas y tisulares. La fracción libre del fármaco, en equilibrio constante con la conjugada, es la que tiene acción farmacológica, pudiendo difundirse por los tejidos, tanto para ejercer su efecto como para su eliminación.

En el paciente con hepatopatía, principalmente en la cirrosis, son frecuentes los edemas, la ascitis, el derrame pleural; en definitiva, se genera un tercer espacio y en estas condiciones aumenta el volumen de distribución de fármacos hidrofílicos. Esta circunstancia debe ser tenida en cuenta para incrementar la dosis de carga con algunos fármacos con los que se requiere una acción rápida, como antibióticos betalactámicos o digoxina¹. La vida media de eliminación de un fármaco (T_{1/2}) se relaciona directamente con el volumen de distribución (Vd) y es inversamente proporcional al aclaramiento plasmático (Cl_p), tal como se expresa en la siguiente fórmula:

$$T(1/2) = 0,693 \times Vd / Cl_p$$

Dado que un incremento del volumen de distribución de muchos fármacos en pacientes cirróticos con ascitis lleva aparejada una disminución del aclaramiento, el resultado final es que la vida media de eliminación no sufre modificaciones sustanciales.

Eliminación biliar

Fundamentalmente, los fármacos se eliminan por vía renal o biliar, y lo que determina una u otra eliminación es su

peso molecular y la presencia de grupos oxhidrilo o amino (eliminación biliar). Para la eliminación de fármacos a la bilis, el hepatocito dispone de 3 sistemas de transporte en su polo biliar, que pueden alterarse en las hepatopatías, especialmente en las que cursan con colestasis. Además, en la colestasis puede alterarse la actividad de diversos CYP, principalmente el CYP2C⁵ y CYP2E1¹⁰, de tal modo que los fármacos que se metabolizan por la vía del CYP pueden sufrir una disminución de su metabolismo hepático. Es sorprendente la escasez de estudios cinéticos realizados con fármacos de eliminación preferentemente biliar en pacientes con colestasis. Dichos estudios se circunscriben principalmente a fármacos antineoplásicos y han resultado en recomendaciones (un tanto arbitrarias) para ajustar la dosis en este contexto en función de los valores de bilirrubina total y de fosfatasa alcalina¹¹, aunque no queda claro si otras enzimas hepáticas o los ácidos biliares séricos serían marcadores más fiables para realizar tal ajuste.

Disfunción renal en las hepatopatías crónicas

En pacientes con cirrosis hepática, la función renal se ve frecuentemente afectada con una reducción del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal, incluso en su fase compensada en ausencia de ascitis¹². Sin embargo, en estos pacientes, el aclaramiento de creatinina, calculado a partir de la creatinina plasmática utilizando la fórmula de Cockcroft y Gault, no es un buen parámetro para valorar la función renal, ya que hay un descenso de la masa muscular y la síntesis de creatinina está disminuida¹³. El cálculo del aclaramiento basado en la excreción renal de creatinina sería más fiable en general en pacientes cirróticos, pero tiende a sobreestimar el filtrado glomerular en muchos pacientes¹⁴. Se ha propuesto, en esta población, la utilización del índice de creatinina (excreción de creatinina en miligramos por día dividido por el peso corporal en kilogramos) para ajustar las dosis de los fármacos de excreción renal.

Alteraciones farmacodinámicas (tabla 2)

Las alteraciones en la respuesta farmacológica que a menudo acompañan a las alteraciones cinéticas en pacientes con hepatopatía crónica son clínicamente relevantes con ciertos fármacos, como opiáceos, hipnóticos y ansiolíticos, vasoconstrictores, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y diuréticos.

Algunas benzodiacepinas, como diazepam y clordiazepóxido, alteran su aclaramiento en pacientes cirróticos provocando sedación excesiva y pueden precipitar una encefalopatía. Sin embargo, otras benzodiacepinas como oxazepam, que no ven modificada sustancialmente su aclaramiento en la cirrosis, también pueden precipitar una encefalopatía, lo que sugiere que dicho efecto es al menos parcialmente debido a una alteración farmacodinámica¹. En todo caso, la encefalopatía provocada por benzodiacepinas típicamente revierte con el uso de antagonistas¹⁵. Otro sedante, a menudo utilizado en el paciente con cirrosis alcohólica, es el clometiazol para el tratamiento del delirium tremens. No obstante, el clometiazol es una alternativa

arriesgada en este tipo de pacientes dado que es un fármaco de elevada extracción hepática y su biodisponibilidad puede ser impredecible en sujetos con hipertensión portal provocando incluso depresión y, eventualmente, parada respiratoria¹. Además, clometiazol se ha asociado a casos de hepatitis¹⁶. La alternativa ideal al clometiazol en sujetos cirróticos con delirium tremens es usar benzodiacepinas (bromazepam, lorazepam) que se metabolizan por glucuroconjunción.

Aunque el metabolismo hepático de furosemida no se altera significativamente en la cirrosis, es menos eficaz en inducir natriuresis en los pacientes con ascitis a una misma concentración debido a una menor sensibilidad del asa de Henle al efecto diurético en pacientes cirróticos¹⁷. Esta alteración farmacodinámica es compartida por torasemida, pero compensada por una disminución en su aclaramiento que prolonga su liberación en el túbulo distal y mantiene el efecto diurético¹⁸.

Los AINE deben evitarse en los pacientes cirróticos, especialmente en aquellos con retención hidrosalina, debido a que inhiben la síntesis de prostaglandinas renales (esenciales para el mantenimiento de la perfusión renal disminuida por la activación de los sistemas vasoconstrictores) y pueden precipitar una insuficiencia renal. Este efecto tóxico potencial probablemente también se extiende a los nuevos AINE inhibidores de la COX-2, ya que, aunque se carece de información en pacientes cirróticos con ascitis, estos fármacos reducen la perfusión renal en voluntarios con depleción de sal¹⁹.

De igual modo, el riesgo de necrosis tubular renal asociado al uso de aminoglucósidos se incrementa en pacientes con cirrosis hepática descompensada y en pacientes con ictericia obstructiva extrahepática en relación directa con el valor de bilirrubina sérica²⁰.

Predisposición a la toxicidad (tabla 2)

El aumento del riesgo de toxicidad (principalmente sobre el hígado) por el uso de fármacos con potencial hepatotóxico en pacientes con hepatopatía aguda o crónica de distinta naturaleza, es un tema de continuada controversia²¹. En realidad, aunque el mecanismo exacto de producción de hepatotoxicidad idiosincrásica es desconocido, la hipótesis más ampliamente aceptada y que podría ser aplicable a la mayoría de las reacciones hepatotóxicas es la producción de metabolitos reactivos durante la oxidación del fármaco en reacciones de fase I por el citocromo P-450 (CYP). Ello, en teoría, requeriría que el órgano estuviese relativamente "intacto" y, por tanto, la enfermedad hepática grave aguda o crónica resultaría en un factor de protección contra la hepatotoxicidad al interrumpirse la vía oxidativa de generación de metabolitos reactivos²². No obstante, apenas hay datos sobre la actividad del CYP en pacientes con enfermedad hepática. En todo caso, la repercusión de ésta sobre las distintas isoformas del CYP difiere, ya que en tanto la actividad del CYP2D6 no parece afectarse, incluso en casos de insuficiencia hepática avanzada, la del CYP 2C19 disminuye drásticamente^{4,23}. Así, un conocimiento (no siempre posible) de la vía metabólica del fármaco podría ser de utilidad para hacer predicciones en este sentido. Estudios recientes

han cambiado la visión general de que la hepatotoxicidad idiosincrásica es completamente independiente de la dosis. Al analizar la incidencia de hepatotoxicidad y fallo hepático fulminante en diferentes bases de datos²⁴, se encontró que eran más frecuentes con fármacos que se prescribían a una dosis ≥ 50 mg en comparación con los prescritos a una dosis diaria inferior. Los mismos autores también hallaron que los fármacos con metabolismo hepático $> 50\%$ eran más frecuentemente hepatotóxicos que los que se metabolizan en menor grado²⁵. Ello sugiere que en la insuficiencia hepática se darían las condiciones para que los sujetos estuviesen expuestos a una dosis/concentración mayor de los fármacos de uso común, lo que teóricamente incrementaría la incidencia de hepatotoxicidad. Sin embargo, no hay evidencias de que el riesgo de hepatotoxicidad idiosincrásica está aumentado, de forma general, en las hepatopatías crónicas. Hay algunas excepciones, como el metotrexato, que producen una fibrosis hepática más grave en pacientes con hepatopatía previa, los antituberculosos y la medicación anti-rretroviral, que son más hepatotóxicos en pacientes con hepatitis viral crónica, la vitamina A en la hepatopatía alcohólica así como la rifampicina, que es más hepatotóxica en pacientes con cirrosis biliar primaria²¹ (tabla 3).

El paracetamol es un fármaco analgésico y antitérmico no opiáceo de difusión universal y ampliamente accesible para el público, ya que se dispensa como medicación OTC (de libre dispensación). Es prácticamente el único agente terapéutico comercializado que es tóxico para el hígado si se toman dosis elevadas (con posible inducción de fallo hepático fulminante), pero el rango entre la dosis terapéutica máxima recomendada (4 g/día) y la considerada uniformemente como tóxica (> 11 g/día) es muy amplio y, en consecuencia, el riesgo de hepatotoxicidad no intencional ha sido estimado como muy improbable. Debido, además, a que carece de un efecto inhibidor apreciable de las prostraglandinas y a que a las dosis terapéuticas habituales se metaboliza básicamente por glucuronoconjugación en reacciones de fase I (y ésta es una vía metabólica que se conoce preservada incluso en situaciones de muy escasa reserva hepática)², el paracetamol ha sido señalado como el analgésico de elección en pacientes con cirrosis. Sin embargo, al administrar paracetamol a un grupo de sujetos con cirrosis y diferentes grados de insuficiencia hepática se observó un incremento del área bajo la curva de paracetamol y una disminución del aclaramiento hepático del fármaco²⁶. Por otra parte, y debido a que el CYP 2E1 es el responsable de la generación de N-acetyl-p-benzoquinoneimina (un metabolito tóxico altamente reactivo capaz de inducir lesión hepática) durante el metabolismo hepático del paracetamol, y dicho CYP es inducido por el consumo crónico de alcohol, el alcoholismo figura como un factor de riesgo admitido para el desarrollo de hepatotoxicidad durante el consumo terapéutico de paracetamol²⁷ y en estas circunstancias se recomienda una reducción de las dosis terapéuticas hasta un máximo de 2 g/día. En voluntarios sanos, la dosis terapéutica máxima de paracetamol (4 g/día) durante 14 días consecutivos indujo elevaciones clínicamente silentes de ALT > 3 veces el límite superior de la normalidad en más de un tercio de sujetos²⁸. La razón de este fenómeno es desconocida, pero es probablemente dependiente de una susceptibilidad étnica dado que en esta cohorte había un elevado

Tabla 3 Fármacos con riesgo de hepatotoxicidad incrementada en pacientes con hepatopatía

Agente	Comentario
Paracetamol	Incrementos marcados de ALT, posibilidad de FHF con dosis terapéuticas altas consecutivas Dosis máxima recomendada 2 g/día
Ibuprofeno	Riesgo de aumentos marcados de ALT en VHC
Rifampicina	Elevado riesgo de hepatotoxicidad grave en la cirrosis biliar primaria
Tratamiento antituberculoso (isoniazida + rifampicina + pirazinamida)	Possible incremento del riesgo de hepatotoxicidad 4 veces en HVC (hasta 14 veces en pacientes con coinfección VIH)
Metotrexato	Mayor riesgo de fibrosis y cirrosis indolente, especialmente en la hepatopatía alcohólica
TARGA	Mayor riesgo de hepatotoxicidad en HVC y HVB

ALT: alanino aminotransferasa; FHF: fallo hepático fulminante; HVB: hepatitis virus B; HVC: hepatitis virus C; TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

número de sujetos hispanos (que suelen mostrar valores promedio más elevados de transaminasas) y no pudo ser reproducido en otro estudio de corte similar en el que los voluntarios (con mínima representación de hispanos) consumían, además, durante el experimento cantidades moderadas de alcohol²⁹. Observaciones aisladas sugieren que en determinados escenarios de enfermedad hepática, el paracetamol usado con intención terapéutica podría causar daño hepático. Así, el uso de paracetamol como analgésico-antitérmico en pacientes con hepatitis viral aguda podría actuar como cofactor para una evolución desfavorable, ya que estos pacientes presentan un grado mayor de coagulopatía y de hiperbilirrubinemia³⁰. En otro estudio, entre los factores asociados en el estudio multivariante a la evolución fulminante de una hepatitis por virus A se encontraba el consumo previo de paracetamol³¹. El mecanismo por el que el paracetamol podría producir toxicidad en este contexto es oscuro, pero la producción de citocinas proinflamatorias durante la fase aguda de múltiples infecciones virales que serían capaces de modificar la expresión del CYP (y generar así más metabolitos tóxicos) ha sido invocada como una posible explicación para éste fenómeno³². Se dispone de muy poca información de la seguridad del paracetamol a dosis terapéuticas en pacientes con cirrosis u otras enfermedades hepáticas. Una encuesta entre distintos especialistas sugiere que el uso de paracetamol a dosis terapéuticas

cas es seguro en pacientes con cirrosis³³. Un caso *report* en un paciente con hepatitis C mostró que la dosis terapéutica máxima recomendada (4 g/día) puede llegar a producir toxicidad hepática grave³⁴. Todos estos datos deben hacer que los clínicos reformulemos nuestras recomendaciones de uso de paracetamol en los pacientes con enfermedad hepática en la dirección de una mayor prudencia. Ello significaría probablemente reducir el umbral terapéutico máximo hasta los 2 g/día (tabla 3). Las recomendaciones para el tratamiento de los diferentes tipos de dolor en el paciente con cirrosis no derivan de estudios que hayan evaluado la seguridad de la amplia variedad de fármacos analgésicos existentes (incluyendo opiáceos y antidepresivos), sino que son recomendaciones de experto basadas en el comportamiento farmacocinético de los distintos medicamentos³⁵.

Una reacción hepatotóxica es, en teoría, más difícil de identificar en un paciente en el que un deterioro de la función hepática puede ser un fenómeno evolutivo de su enfermedad y podría revestir una gravedad inusual en un paciente cirrótico³⁶. Un análisis preliminar de los pacientes incluidos en el Registro Español que sufrieron un episodio de hepatotoxicidad sobre una enfermedad hepática subyacente sugiere que, en general, la enfermedad hepática preexistente no altera el fenotipo de expresión de la toxicidad hepática, ni dificulta especialmente la evaluación de causalidad o comporta un peor pronóstico³⁷.

Prescripción de fármacos en el paciente cirrótico: actitudes y creencias

Hay muy poca información respecto al uso que hacen los médicos de los fármacos en pacientes con enfermedades hepáticas, particularmente en la cirrosis. Una encuesta en 4 áreas de salud de Estados Unidos mostró que las actitudes de médicos internistas y generalistas frente a las de especialistas diferían notablemente respecto al uso del paracetamol en la enfermedad hepática³³. En pacientes con cirrosis descompensada, un 90% de generalistas y un 70% de internistas no recomendaban el paracetamol como analgésico, mientras que esto ocurría sólo en un 22% de gastroenterólogos/hepatólogos. Incluso en pacientes con hepatitis crónica leve sin cirrosis, un 15-20% de generalistas recomendaría el uso de paracetamol, en tanto que entre los gastroenterólogos/hepatólogos ninguno evitaba recomendarlo. Además, en todos los encuestados se apreciaba una menor tendencia a desaconsejar el uso de AINE que el de paracetamol en los pacientes con cirrosis, tanto compensada como descompensada³³.

Por otra parte, una encuesta realizada en España hace algunos años y que tenía como objetivo analizar el modo en el cual los especialistas de gastroenterología/hepatología usan los fármacos en la cirrosis hepática en pacientes hospitalizados, mostró una amplia variabilidad en los patrones de prescripción de fármacos indicados para la enfermedad hepática, con una notable utilización no basada en la evidencia de algunos fármacos, como la vitamina K y los inhibidores de la bomba de protones³⁸. En una segunda fase se analizó el modo de uso de medicamentos indicados para procesos asociados identificándose como agentes más frecuentemente utilizados clometiazol y amoxicilina-clavulá-

nico, cuyo uso en el contexto de la cirrosis es controvertido. Además, para los fármacos de uso más frecuente (que incluían, además de los anteriores, paracetamol, glibenclamida, lorazepam, captopril y tiaprida) se evidenció una actitud conservadora con una tendencia a prescribir un promedio < 1 de la dosis diaria definida para cada uno de estos fármacos³⁹.

El uso creciente de la sedación endoscópica en pacientes con cirrosis ha suscitado el debate acerca de la seguridad de los anestésicos habituales en este contexto. Propofol, el anestésico de elección por su corta vida media y rápido comienzo de acción, no induce encefalopatía en pacientes con cirrosis⁴⁰ y es, por tanto, preferible a las benzodiacepinas.

Bibliografía

- Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krahenbuhl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf.* 2005;28:529-45.
- Rowland M, Tozer TN. *Clinical pharmacokinetics*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 248-66.
- Brockmöller J, Thomsen T, Wittstock M, Coupez R, Lochs H, Roots I. Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C): characterization by dynamic liver function tests. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77:529-41.
- Adedoyin A, Arns PA, Richards WO, Wilkinson GR, Branch RA. Selective effect of liver disease on the activities of specific metabolizing enzymes: investigation of cytochromes P450 2C19 and 2D6. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64:8-17.
- George J, Liddle C, Murray M, Byth K, Farrell GC. Pre-translational regulation of cytochrome P450 genes is responsible for disease-specific changes of individual P450 enzymes among patients with cirrhosis. *Biochem Pharmacol.* 1995;49:873-81.
- Orlando R, Padroni R, Perazzi M, De Martin S, Piccoli P, Palatini P. Liver dysfunction markedly decreases the inhibition of cytochrome P450 1A2-mediated theophylline metabolism by fluvoxamine. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:489-99.
- Ohnishi A, Murakami S, Akizuki S, Mochizuki J, Echizen H, Takagi I. In vivo metabolic activity of CYP2C19 and CYP3A in relation to CYP2C19 genetic polymorphism in chronic liver disease. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1221-9.
- Chalasani N, Gorski JC, Patel NH, Hall SD, Galinsky RE. Hepatic and intestinal cytochrome P450 3A activity in cirrhosis: effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2001;34:1103-8.
- Stuart M, Kouimtzis M, Hill S, editors. WHO model formulary 2008. Geneva: WHO; 2008 [consultado 3-12-2011]. Disponible en: http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf
- George J, Murray M, Byth K, Farrell GC. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology.* 1995;21:120-8.
- Koren G, Beatty K, Seto A, Einarson TR, Lishner M. The effects of impaired liver function on the elimination of antineoplastic agents. *Ann Pharmacother.* 1992;26:363-71.
- Wojtas RP, Heller J, Stoffel-Wagner B, Spengler U, Sauerbruch T. Renal functional reserve and nitric oxide in patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology.* 1997;26:858-64.
- Takabatake T, Ohta H, Ishida Y, Hara H, Ushiogi Y, Hattori N. Low serum creatinine levels in severe hepatic disease. *Arch Intern Med.* 1988;148:1313-5.
- Roy L, Legault L, Pomier-Layrargues G. Glomerular filtration rate measurement in cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol.* 1998;50:342-6.

15. Bansky G, Meier PJ, Riederer E, Walser H, Ziegler WH, Schmid M. Effects of the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil in hepatic encephalopathy in humans. *Gastroenterology*. 1989;97:744-50.
16. Gallardo-Caballero E, Lucena MI, Andrade RJ, Rodrigo L, Pérez-Martínez J, García-Ruiz E. Severe toxic hepatitis related to chlormethiazole. *J Hepatol*. 2003;39:1092-3.
17. Gentilini P, La Villa G, Marra F, Carloni V, Melani L, Foschi M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with diuretic resistant ascites. *J Hepatol*. 1996;25:481-90.
18. Schwartz S, Brater DC, Pound D, Green PK, Kramer WG, Rudy D. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54:90-7.
19. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1999; 66:76-84.
20. Lucena MI, Andrade RJ, Cabello M, Hidalgo R, González-Correa JA, Sanchez de la Cuesta F. Aminoglycoside-associated nephrotoxicity in extrahepatic obstructive jaundice. *J Hepatol*. 1995;22:189-96.
21. Lewis JH. The rational use of potentially hepatotoxic medications in patients with underlying liver disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2002;1:159-72.
22. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003;349:474-85.
23. George J, Murray K, Byth K, Farrell GC. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers of patients with severe chronic liver disease. *Hepatology*. 1995;21:120-8.
24. Lamert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Björnsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology*. 2008;47:2003-9.
25. Lamert C, Björnsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology*. 2010;51:615-20.
26. Zapater P, Lasso de la Vega MC, Horga JF, Such J, Frances R, Esteban A, et al. Pharmacokinetic variations of acetaminophen according to liver dysfunction and portal hypertension status. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:29-36.
27. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology*. 1995;22:767-73.
28. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily. *JAMA*. 2006;296:87-93.
29. Heard K, Green JL, Bailey JE, Bogdan GM, Dart RC. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:283-90.
30. Yaghi C, Honein K, Boujaoude J, Slim R, Moucari R, Sayegh R. Influence of acetaminophen at therapeutic doses on surrogate markers of severity of acute viral hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30:763-8.
31. Rezende G, Roque-Alfonso AM, Samuel D, Gigou M, Nicand E, Ferre V, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology*. 2003;38:613-8.
32. Prandota J. Important role of prodromal viral infections responsible for inhibition of xenobiotic metabolizing enzymes in the pathomechanism of idiopathic Reye's syndrome, Stevens-Johnson syndrome, autoimmune hepatitis, and hepatotoxicity of the therapeutic doses of acetaminophen used in genetically predisposed persons. *Am J Ther*. 2002;9:149-56.
33. Rossi S, Assis DN, Awsare M, Brunner M, Skole K, Rai J, et al. Use of over-the-counter analgesics in patients with chronic liver disease: physicians' recommendations. *Drug Saf*. 2008; 31:261-70.
34. Moling O, Cairon E, Rimenti G, Rizza F, Pristera R, Mian P. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen *Clin Ther*. 2006;28:755-60.
35. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc*. 2010;85: 451-8.
36. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Vega JL, Camargo R. Hepatotoxicity in patients with cirrhosis, an often unrecognized problem. Lessons from a fatal case related with amoxicillin/clavulanic acid. *Digest Dis Sci*. 2001;46:1416-9.
37. Ortiz-López N, García-Muñoz B, Borraz Y, Robles M, Castilla A, Fernández MC, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) in patients with pre-existing liver disease: an analysis of the cases included in the Spanish DILI Registry. *J Hepatol*. 2011;54:S199.
38. Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, Hidalgo R, Sánchez de la Cuesta F. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:435-40.
39. Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, Hidalgo R, Sánchez de la Cuesta F. Drug use for non-hepatic associated conditions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59:71-6.
40. Amorós A, Aparicio JR, Garmendia M, Casellas JA, Martínez J, Jover R. Deep sedation with propofol does not precipitate hepatic encephalopathy during elective upper endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:262-8.