Parc de Salut Barcelona

MAR

Utilització d'analgèsics en pacients amb malaltia hepàtica crònica

Comissió d'Avaluació i Tractament del Dolor del Parc de Salut MAR "CATD".

Presentació

En la història natural del pacient amb hepatopatia crònica és habitual que es produeixin malalties concurrents, tant agudes com cròniques, que comporten la necessitat d'administrar analgèsics.

L'administració d'un fàrmac a un pacient amb malaltia hepàtica pot produir una resposta anòmala, donat que el fetge intervé en la farmacocinètica de la majoria de substàncies. Aquestes anomalies poden ser degudes a una alteració del metabolisme del fàrmac per afectació dels enzims hepàtics, per disminució del flux sanguini hepàtic, per la presència de derivacions sanguínies dins del propi fetge o per una concentració baixa d'albúmina sèrica. La conseqüència de totes aquestes alteracions és que la biodisponibilitat o fracció del fàrmac que aconsegueix la circulació sistèmica és més elevada a igualtat de dosi que en pacients amb funció hepàtica normal [1].

El grau d'afectació hepàtica pot ser molt variable i, al contrari del que ocorre en la insuficiència renal en què és possible ajustar les dosis dels fàrmacs en relació amb la mesura del filtrat glomerular, no existeixen proves hepàtiques específiques que ens permetin mesurar les alteracions de cada una de les funcions hepàtiques que intervenen en la farmacocinètica dels fàrmacs.

No obstant, hem de tenir molt clar el concepte que no tot pacient amb malaltia hepàtica té insuficiència hepàtica, i que un pacient amb una hepatopatia crònica pot ser tractat amb els mateixos analgèsics que un pacient sense lesió hepàtica. És en pacients amb cirrosi hepàtica on l'elecció de l'analgèsic ha d'individualitzar-se bàsicament en funció de l'estadi clínic de la malaltia hepàtica i de la presència o l'antecedent de descompensació (presència de varices esofàgiques, antecedent/presència d'ascites o d'encefalopatia), ja que l'elecció d'un analgèsic inadequat pot provocar com a conseqüència l'aparició d'efectes deleteris importants com pot ser l'aparició d'insuficiència renal i/o d'encefalopatia hepàtica.

La terapèutica farmacològica ha de racionalitzar-se en relació amb la ruta metabòlica i les característiques farmacocinètiques del fàrmac utilitzat, la gravetat de l'afectació hepàtica i els canvis que es produeixin en l'òrgan diana.

Membres de la Comissió d'Avaluació i Tractament del Dolor

President
Dr. Antonio Montes

Vice-presidenta:
Sra. Encarna Muñoz

Secretaria:
Dra. Elisa Arbonés

Vocals
Dra. María Arilla
Sra. Victòria Balauder
Sra. Rosa Bartrons
Dr. Pere Benito
Dr. Juan Ramón Castaño
Sra. Mª Isabel Castarlenas
Dra. Cristina Farriols
Dra. Palmira Foro
Dra. Rosa Claudia González
Sra. Rosa Herms
Dr. Valentí Juncà
Dra. Esther Marco
Dra. Silvia Mínguez
Dra. Elvira Munteis
Dr. Pere Ortiz
Dr. Josep Planas
Dr. Manuel Ramírez
Sra. Marta Riu

Comitè de Redacció

Dra. Elisa Arbonés
Sra. Victòria Balauder
Dra. Isabel Cirera
Dr. Valentí Juncà
Dr. Antonio Montes
Dr. Pere Ortiz
En representació de la CATD

Pot ser útil, com a norma general, valorar la gravetat de l'alteració hepàtica mitjançant la classificació Child-Pugh (taula 1) i reduir la dosi inicial del fàrmac en pacients amb grau B i C. En els pacients amb grau B es recomana disminuir la dosi inicial entre el 10% i el 40%, i en els de grau C disminuir la dosi al 50% [2].

Taula 1. **Classificació de Child-Pugh**

Puntuació	1 punt	2 punts	3 punts
Encefalopatia hepàtica	NO	I-II	III-IV
Ascites	NO	MODERADA	IMPORTANT
Bilirubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/l)	> 35	28-35	< 28
Quick (%)	> 50	30-50	< 30

Child-Pugh A: 5 - 6 punts
Child-Pugh B: 7 - 9 punts
Child-Pugh C: > 9 punts

Fàrmacs recomanats

A continuació revisarem els fàrmacs recomanats per la CATD en la "Guia d'Avaluació i Tractament del Dolor" per a optimitzar el tractament analgèsic en pacients amb malaltia hepàtica crònica.

Paracetamol

El paracetamol a dosis d'1 g cada 6-8 hores (màxim 4 g al dia) constitueix el tractament analgèsic de primera elecció en pacients amb hepatopatia crònica, siguin o no cirròtics.

La toxicitat hepàtica per paracetamol és una toxicitat previsible i dosidependent, sent aquesta dosi clarament diferent de la dosi terapèutica. La dosi tòxica en subjectes sans s'ha descrit després de la ingesta aguda de 10 g amb intencions auto-lítiques. Tot i així, s'han publicat casos de toxicitat greu per paracetamol a dosis inferiors quan s'associa a altres inductors enzimàtics del citocrom P450 (alcohol, rifampicina, anticonvulsivants…) o en situacions de desnutrició en què els nivells intrahepàtics de glutatió estan reduïts [3]. En aquests casos d'hepatopatia crònica, amb o sense cirrosi, en què s'associa algun d'aquests factors de risc (pacients alcohòlics, desnodrits) es recomana que la dosi no excedeixi els 2 g/dia [4,5].

Antiinflamatoris no esteroides

Els antiinflamatoris no esteroides (AINE) actuen inhibint de forma no selectiva la ciclooxigenasa i disminuint la síntesi de prostaglandines a nivell de gairebé tots els teixits, i donat que aquestes intervenen en el control de múltiples funcions fisiològiques, la seva inhibició pot alterar l'homeostasi interna.

A nivell renal, la inhibició de les prostaglandines ocasiona una disminució del flux sanguini renal amb la conseqüent reducció del filtrat glomerular i retenció d'aigua i sodi. Aquest fet, en el pacient cirròtic pot precipitar la formació i empitjorament de l'ascites, l'aparició d'hiponatrèmia i d'insuficiència renal [6], que empitjoren el pronòstic de la malaltia.

A part, la inhibició de prostaglandines a nivell de la mucosa gàstrica i de l'agregació plaquetària augmenten el risc d'hemorràgia digestiva per úlcera pèptica, i pot incrementar el risc d'hemorràgia per varices esofàgiques [7].

Per tots aquests factors, la utilització d'AINE en pacients amb cirrosi hepàtica està contra-indicada. Tanmateix, sí que poden utilitzar-se AINE a les dosis habituals en pacients amb hepatopatia crònica no cirròtica. En pacients amb cirrosi hepàtica, amb bona funció hepatocel·lular (Child-Pugh A), sense descompensació clínica actual o passada, i sense signes d'hipertensió portal significativa, poden utilitzar-se, durant breus períodes de temps (5-7 dies), un AINE de vida mitja curta com el diclofenac i l'ibuprofè, amb un control estricte de la funció hepàtica i renal.

El metamizol, tot i que és considerat més un analgèsic que un antiinflamatori, també actua inhibint la ciclooxigenasa i conseqüentment la producció de prostaglandines a nivell renal. Un dels seus principals metabòlits, la 4-metil-amino-antipirina (MAA), incrementa en 4 vegades la seva vida mitja plasmàtica en pacients amb cirrosi hepàtica [8]. Per tant, la seva utilitat i les seves restriccions han de ser considerades similars a les d'altres AINE.

Opioides (taula 2)

La principal via de metabolització dels opioides és l'oxidació, la qual està disminuïda en pacients amb cirrosi hepàtica, amb la conseqüent disminució de l'aclariment i/o augment de la biodisponibilitat oral per disminució de l'efecte primer pas. Per aquest motiu existeix un risc d'acumulació, especialment després d'administracions repetides, i per a disminuir-lo han d'utilitzar-se dosis menors o allargar els intervals d'administració, i sobretot realitzar una valoració clínica per evitar la sedació excessiva o l'aparició d'encefalopatia hepàtica. També es poden utilitzar opioides que utilitzen altres vies metabòliques: com la glucuronització (morfina) o l'esterhidròlisi (fentanil).

Els opioides constitueixen una alternativa terapèutica en pacients amb cirrosi hepàtica descompensada en els quals el paracetamol no és suficient per a controlar el dolor. Si el dolor és d'intensitat lleu pot associar-se codeïna al paracetamol amb una dosi màxima de 120 mg al dia. En casos en què es necessiti una major potència analgèsica l'opioide d'elecció és el tramadol a dosis de 50-100 mg cada 6-8 hores via oral o endovenosa. Un factor que pot fer aconsellable la utilització de tramadol respecte a codeïna és que aquesta última s'associa a restrenyiment amb major freqüència que tramadol, i per tant afavoreix l'aparició d'encefalopatia hepàtica.

Com opioide potent de tercer esglaó es recomana la morfina oral com primera opció o el fentanil transdèrmic. Quan s'administra en pacients amb cirrosi avançada pot produir-se sedació excessiva o bé aparició d'encefalopatia hepàtica secundària a restrenyiment, pel que és imperativa l'administració concomitant de laxants.

La metadona és un fàrmac que no recomanem per al tractament en general del dolor agut, però pot tenir el seu lloc en dolor crònic fonamentalment en rotació d'opioides o en dolor neuropàtic [9].

La meperidina ha d'evitar-se en tractaments prolongat per la potencial acumulació del seu metabòlit actiu, la normeperidina, que incrementa la possibilitat de convulsions [10].

Taula 2. **Utilització d'analgèsics opioides en pacients amb insuficiència hepàtica**

Analgèsic	Comentaris	Recomanacions
Fentanil	Distribució no alterada	No es precisa ajustar la dosi
Morfina	• Inclòs en cirrosi existeix una àmplia reserva de glucuronidació • Biodisponibilitat oral augmentada	No es requereix ajustament de dosi en la majoria dels pacients
Meperidina	Clearance disminuït	Ús no recomanat
Tramadol	Clearance disminuït	Ajustar la dosi

Fàrmacs coadjuvants

Anticonvulsivants

Els fàrmacs antiepilèptics de primera generació, fenitoina, carbamazepina i àcid valproic, s'han relacionat amb lesió hepàtica, a vegades severa per tant no els recomanem en aquests pacients.

La gabapentina és un agent anticonvulsivant de segona generació, molt utilitzat com coadjuvant en dolor neuropàtic per la seva eficàcia. És un derivat cíclic d'àcid gamma-aminobutíric que s'absorbeix activament per un sistema de transport saturat, circula unit en una alta proporció a les proteïnes plasmàtiques i s'elimina, sense metabolitzar, pel ronyó. La gabapentina no es metabolitza en el fetge i per tant no precisa ajustament de dosi en aquests pacients. Tot i que tampoc es justifica la monitorització dels paràmetres bioquímics en hepatòpates, hi ha descrits casos de colestasi associada al seu ús crònic [11-12].

Respecte a la pregabalina no existeixen estudis en pacients amb hepatopatia crònica però el perfil farmacològic és similar al de la gabapentina en models animals de dolor neuropàtic. La pregabalina s'elimina del sistema circulatori, principalment mitjançant excreció renal, com fàrmac inalterat pel que en principi no requereix ajustar dosi, però recomanem iniciar el tractament amb dosis baixes (25-50 mg cada 12 hores) i, en funció de la tolerabilitat i la resposta del pacient, augmentar a 75 mg cada 12 hores després d'un interval de 3-7 dies (dosi màxima 150 mg cada 12 hores).

Antidepressius

La amitriptilina actua bloquejant la recaptació de neurotransmissors per la membrana neuronal, potenciant els efectes d'aquests últims. Presenta activitat anticolinèrgica que és la responsable de la majoria d'efectes indesitjables. Pot produir sedació. Donat que es metabolitza majoritàriament en fetge, haurà d'ajustar-se la posologia al grau funcional hepàtic.

El tractament amb amitriptilina ha d'iniciar-se amb dosis baixes, augmentant la dosi gradualment. Poden necessitar-se de 2 a 4 setmanes per aconseguir l'efecte òptim. El tractament ha de descontinuar-se de forma gradual per a reduir la incidència de reaccions adverses. La suspensió brusca del tractament, després d'una administració prolongada, pot causar nàusees, mals de cap i malestar. La reducció gradual de la dosi pot produir en les dues primeres setmanes símptomes transitoris d'irritabilitat, inquietud i alteració de la son.

La duloxetina és un antidepressiu que inhibeix en forma selectiva la recaptació de serotonina i norepinefrina, i que està indicada en el dolor neuropàtic, fonamentalment en la neuropatia diabètica perifèrica.

En estudis clínics, els pacients amb cirrosi hepàtica van tenir una vida mitja de duloxetina substancialment més llarga i la seva depuració va ser aproximadament del 15% superior a la dels subjectes sans. Per tant, s'ha de considerar una dosi menor en pacients amb insuficiència hepàtica clínicament significativa (nivell menor de metabolisme i d'eliminació).

També en pacients tractats amb duloxetina durant els estudis clínics, s'observà un increment en els nivells d'enzims hepàtics. Pel general, aquest increment va ser transitori i autolimitat i es va resoldre després de suspendre la duloxetina. En molt estranyes ocasions s'han reportat elevacions importants dels enzims hepàtics (més de 10 vegades el límit superior normal) o lesió hepàtica amb un patró colestàsic o mixt, associat en alguns casos amb la ingesta excessiva d'alcohol. La duloxetina ha d'utilitzar-se amb precaució en pacients amb ingesta excessiva d'alcohol o amb malaltia hepàtica preexistent.

Bibliografia

1. Delcó F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbül S. Dose adjustment in patients with liver disease. Drug Saf 2005; 28:529-45.

2. R. Planas, R. M. Morillas, M. Sala. Prescripció de fàrmacs en la insuficiència hepàtica. Butlletí d'informació terapèutica 2009, vol 21 nº5, ISSN 1579-9441. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/bit509.pdf

3. Larson AM, Polosn J, Fontana RJ, Darvern TJ, Lallani E, Hynan LS, et al. Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United Status multicenter, prospective study. Hepatology 2005; 42:1364-72.

4. American Association for the Study of Liver Diseases. Final monograph on internal analgesic, antipyretic and antirheumatic drug products for over-the-counter human use. Disponible a: http://www.fda.gov/ohrms/dockets. (Docket Nº FDA-1977-N-0013, formerly Docket Nº 1977N-0094L, 29 Abril 2009)

5. Khalid SK, Lane J, Navarro V, Garcia-Tsao G. Use of over-the-counter analgesics is not associated with acute decompensation in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7(9): 994-9; quiz 913-4.

6. Clària J, Kent JD, López-Parra M, Escolar G, Ruiz del Arbol L, Ginés P, et al. Effects of celecoxib ad naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrosis and ascites. Hepatology 2005; 41:579-87

7. De Lédinghen V, Heresbach D, Fourdan O, Bernard P, Liebaert-Bories MP, Nousbaum JB, et al. Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. Gut 1999; 44:270-3.

8. Levy M, Blum A, Caraco Y, Granit L, Zylber-Katz E. The pharmacokinetics of dipyrone product 4-methylaminotipyrine in patients with liver cirrhosis. Drug Invest 1992, 4:219-26.

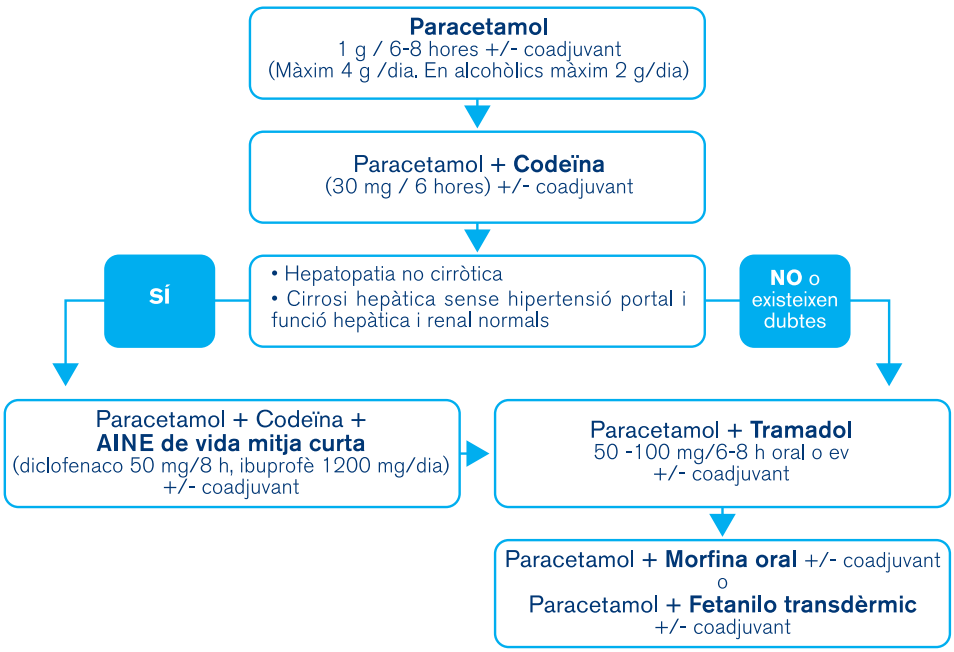
9. Comissió d'Avaluació i Tractament del Dolor. Algoritme de maneig durant el període perioperatori dels pacients amb tractament crònic amb metadona. Intranet Butlletí nº 5 CATD. Març 2008. Disponible a: http://www.parcdesalutmar.cat/mar/Comite_dolor_03_08.pdf

9. Comissió d'Avaluació i Tractament del Dolor. Recomanacions per reduir la utilització de meperidina (Dolantina). Butlletí nº 3 CATD. Maig 2007. Disponible a: http://www.parcdesalutmar.cat/mar/butlleti%20dolor%20maig07.pdf

10. Lasso de la Vega MC, Zapater P, Such J, Perez-Mateo M, Horga JF. Gabapentin-associated hepatotoxicity. Am J Gastroenterol 2001; 96: 3460-2.

11. Richardson CE, Williams DW, Kingham GC. Gabapentin induced cholestasis. Br Med J 2002; 325:635.

Algoritme analgèsic recomanat en pacients amb hepatopatia crònica



Parc de Salut MAR

Comissió d'Avaluació i Tractament del Dolor

Pg. Marítim 25-29
08003 Barcelona

Tel. 93 248 30 00
Fax 93 248 32 54

info@parcdesalutmar.cat