



USO DE MEDICAMENTOS EN ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ RECOMENDACIONES GENERALES
- ▶ HIPOGLUCEMIANTES
- ▶ HIPOLIPEMIANTES
- ▶ ANTIHIPERTENSIVOS
- ▶ ANALGÉSICOS
- ▶ ANSIOLÍTICOS-HIPNÓTICOS
(BENZODIAZEPINAS)
- ▶ ANTIULCEROSOS (IBP)

El hígado tiene un papel fundamental en el metabolismo de la mayoría de los medicamentos, ya que los procesos de excreción hepática y biliar determinan el grado y la velocidad de su eliminación del organismo, mientras que los mecanismos de primer paso intervienen en su biodisponibilidad¹.

El daño hepático hace que se produzcan alteraciones que afectan a la eliminación presistémica y a la biodisponibilidad de los fármacos, y por tanto a su efectividad y toxicidad¹.

Por ello es lógico pensar que sea necesaria una evaluación de la función hepática para poder hacer un apropiado ajuste de las dosis de los medicamentos. No obstante, se carece de información específica para un elevado número de medicamentos, puesto que los pacientes reclutados en los ensayos clínicos son principalmente pacientes con buena función hepática. Además, la complejidad del metabolismo hepático ha dificultado el desarrollo de herramientas que permitan predecir el comportamiento de un medicamento en un paciente con insuficiencia hepática crónica (como lo es el índice de filtrado glomerular (GFR) en la insuficiencia renal crónica)¹.

En la enfermedad hepática crónica (EHC) o cirrosis, se utiliza la clasificación Child-Pugh (originalmente diseñada para valorar el pronóstico de los pacientes) a pesar de que no refleja el aclaramiento plasmático² (ver tabla).

Tabla. Clasificación Child-Pugh³

Parámetro	Puntuación		
	1	2	3
Ascitis	No	Leve	Moderada o grave
Encefalopatía (grado)	No	1-2	3-4
Bilirrubina ($\mu\text{mol/l}$) o Bilirrubina en cirrosis biliar primaria ($\mu\text{mol/l}$)	<35 <70	35-50 70-170	>50 >170
Albúmina (g/l)	>35	28-35	<28
INR	<1,7	1,8-2,3	>2,3

Esta puntuación se debe reevaluar periódicamente, ya que la situación de los pacientes puede variar con el tiempo.

El valor del índice de Child-Pugh (suma de las puntuaciones de los distintos parámetros) indica el grado de daño hepático crónico:

- 5-6 grado A (enfermedad compensada)
- 7-9 grado B (compromiso funcional significativo)
- 10-15 grado C (enfermedad descompensada)

La mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades crónicas más frecuentes pueden utilizarse de forma segura en pacientes en la fase compensada de cirrosis⁴, cuando el grado de masa hepática disfuncional no es lo suficientemente importante como para desarrollar complicaciones mayores⁵.

Por el contrario, en una fase descompensada, el elevado grado de masa hepática disfuncional condiciona la aparición de insuficiencia hepática, que se manifiesta clínicamente con diversas complicaciones mayores como ictericia, ascitis, hipertensión portal, varices esofágicas y, en fases avanzadas, encefalopatía⁵. En esta fase, a menudo se recomienda una reducción de las dosis o de la frecuencia de administración, o incluso evitar determinados fármacos, debido a los cambios en la biodisponibilidad⁴.

El objetivo de este boletín es revisar la información relativa a la utilización de algunos grupos de medicamentos de uso frecuente (hipoglucemiantes, hipolipemiantes, antihipertensivos, analgésicos, ansiolíticos-hipnóticos y antiulcerosos) en pacientes con enfermedad hepática crónica, principalmente cirrosis. Se han utilizado como fuente de datos las fichas técnicas (FT)⁶ y varias revisiones específicas de utilización de medicamentos en pacientes con enfermedad hepática crónica^{4,7,8}. Por tratarse de una relación no exhaustiva, para obtener información más detallada relativa al ajuste de dosis, se deben consultar las FT en la página de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Si es necesario consultar información relativa a la hepatotoxicidad de los medicamentos, se recomienda recurrir a la base de datos Livertox, disponible en: <https://livertox.nih.gov/>.

CONSIDERACIONES GENERALES

Los pacientes deben ser valorados para determinar los riesgos y beneficios, teniendo en cuenta diversos factores como la gravedad de la patología a tratar, las consecuencias de no utilizar el fármaco o la existencia de equivalencias u otras alternativas disponibles¹.

Al prescribir medicamentos en la enfermedad hepática crónica hay que considerar tres cuestiones: si el medicamento es hepatotóxico (poco frecuente, pero se intentará seleccionar el menos hepatotóxico entre las alternativas disponibles), si su metabolismo puede verse afectado por el daño hepático, o si puede contribuir a la aparición de complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática (fallo renal, encefalopatía hepática, sangrado gastrointestinal, peritonitis bacteriana espontánea...)^{1,4,7}.

Se puede presentar una respuesta anómala ante cualquier medicamento, por lo que es preferible usar los medicamentos conocidos y que se utilizan habitualmente⁹. Asimismo, hay que tener presente que los pacientes con insuficiencia hepática crónica también pueden padecer insuficiencia renal, lo que haría necesario un ajuste de dosis⁷. Como regla general, se recomienda usar los medicamentos a la mínima dosis inicial eficaz, ajustando posteriormente la dosis en función de la respuesta y con dosis de mantenimiento lo más bajas posibles⁴.

HIPOGLUCEMIANTES

En los pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad hepática el riesgo de cirrosis, fallo hepático y carcinoma hepatocelular está aumentado. Además, estos pacientes presentan frecuentemente comorbilidad asociada, en concreto, la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA)¹⁰.

Insulina

- La terapia con insulina es probablemente la opción más segura y efectiva en pacientes diabéticos con EHC. El mayor riesgo de hipoglucemia en estos pacientes requiere una monitorización estrecha de la glucemia y un control cuidadoso de las dosis de insulina¹¹.

Metformina

- Se han descrito casos aislados de hepatotoxicidad, que se resuelven al retirar el tratamiento⁴.
- En pacientes con EHC leve-moderada y cirrosis compensada y con poca comorbilidad asociada, metformina puede utilizarse de forma segura. La dosis máxima recomendada es de 1.500 mg/día^{7,10}.
- El riesgo de acidosis láctica por metformina está aumentado en caso de enfermedad hepática avanzada, en pacientes con múltiples comorbilidades, particularmente cuando hay deterioro agudo, y en pacientes con consumo excesivo de alcohol. En consecuencia, debería evitarse su uso en estas circunstancias⁴.

Sulfonilureas

- En general, las sulfonilureas son seguras en la enfermedad hepática crónica leve-moderada y en cirrosis compensada. En caso de utilizarlas, podrían ser una buena opción las de corta duración de acción como gliclazida, glipizida y glimepirida. No se recomienda glibenclamida (sulfonilurea con metabolismo hepático extenso y mayor riesgo de hipoglucemia)^{4,7}.
- El riesgo de hipoglucemia por sulfonilureas se incrementa de forma importante en pacientes con insuficiencia hepática grave y están contraindicadas en FT en alteraciones graves de la función renal o hepática⁶.

Glinidas⁶

- Se han notificado en casos aislados elevaciones de las enzimas hepáticas con repaglinida y nateglinida y, en casos muy raros, disfunción hepática grave con repaglinida.
- La farmacodinamia de nateglinida no se ve alterada en pacientes con EHC y parece ser más segura que repaglinida. No es necesario ajustar su dosis en los pacientes con alteración hepática leve o moderada.
- Ambas glinidas están contraindicadas en enfermedad hepática grave.

Pioglitazona⁶

- Se han notificado casos de elevación de las enzimas hepáticas e insuficiencia hepatocelular en raras ocasiones. Se recomienda realizar determinación basal y monitorización periódica de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con pioglitazona.
- No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) >2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o que presenten evidencia de enfermedad hepática y se debe suspender el tratamiento cuando los niveles de ALT permanezcan por encima de tres veces el LSN.
- El uso de pioglitazona está contraindicado en insuficiencia hepática.

Inhibidores de la α -glucosidasa⁶

- No es necesario ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (i-DPP4) o gliptinas⁶

- Linagliptina: no requiere ajuste de dosis en ningún grado de insuficiencia hepática.
- Alogliptina, saxagliptina y sitagliptina: no es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve-moderada. No se recomiendan en insuficiencia hepática grave.
- Vildagliptina: no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo pacientes con valores basales/pretratamiento de ALT o aspartato aminotransferasa (AST) >3 veces el LSN. En población general, deben realizarse controles iniciales y monitorización de la función hepática durante el tratamiento e interrumpirlo si los valores de ALT o AST >3 veces el LSN.

Análogos de GLP-1⁶

- Probablemente son seguros teniendo en cuenta su farmacocinética, pero su experiencia de uso es muy limitada en la enfermedad hepática.
- No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (SGLT2) o gliflozinas⁶

- Las gliflozinas no requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La experiencia de uso en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada con canagliflozina y empagliflozina, por lo que no se recomienda su uso en esta población; con dapagliflozina se recomienda una dosis de inicio de 5 mg y, si es bien tolerada, se puede aumentar a 10 mg.

Estatinas

- El tratamiento con estatinas produce elevaciones persistentes en los niveles séricos de transaminasas hepáticas (ALT y/o AST) en el 0,5-3% de los pacientes. Estas elevaciones son asintomáticas, dosis dependientes, reversibles al suspender la estatina o al disminuir la dosis y se producen, sobre todo, en los primeros tres meses tras el inicio del tratamiento. El uso de estatinas también se ha relacionado con lesión hepática grave con manifestaciones clínicas variables, incluyendo patrón colestásico, hepatocelular y, en algunas ocasiones, hepatitis autoinmune. Sin embargo, el daño hepático grave con estatinas es poco frecuente e impredecible y la monitorización periódica de enzimas hepáticas no parece ser eficaz para su detección o prevención, salvo que exista indicación clínica¹²⁻¹⁴. Por ello, actualmente sólo se recomienda una determinación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estatinas y repetirla únicamente si está clínicamente indicado.
- En general, las estatinas son bien toleradas en pacientes con cirrosis compensada y su beneficio a nivel cardiovascular está bien establecido en la EHGNA, hepatitis vírica y cirrosis biliar primaria. A pesar de ello, parece haber una infrautilización de estatinas en estos pacientes⁸.
- Pravastatina no tiene metabolismo hepático (su eliminación depende fundamentalmente de la función renal). En pacientes con alteración hepática significativa se recomienda administrar una dosis inicial de 10 mg al día⁶.
- Deben utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática⁶.
- Todas están contraindicadas en la enfermedad hepática activa o si hay elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas⁶.

Fibratos⁶

- Según FT los fibratos están contraindicados en la enfermedad hepática.

Ezetimiba⁶

- No se precisan ajustes de dosis en pacientes con deterioro hepático leve (puntuación de Child-Pugh de 5-6).
- No se recomienda el tratamiento con ezetimiba en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (puntuación de Child-Pugh >7), dado que se desconocen los efectos de la exposición a ezetimiba en dichos pacientes.

ANTIHIPERTENSIVOS

Los pacientes con cirrosis y con antecedentes de hipertensión arterial, se vuelven normotensos de forma gradual y conforme progresa la enfermedad pueden incluso llegar a presentar hipotensión. Los cambios hemodinámicos que se producen en etapas avanzadas de la cirrosis, obligarán a la interrupción del tratamiento antihipertensivo en pacientes con cirrosis descompensada con ascitis o hipotensión¹⁵.

IECA

- En casos raros los IECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa hasta necrosis hepática fulminante. Si aparecen ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas se recomienda su suspensión y seguimiento posterior del paciente⁶.
- Generalmente se toleran bien y no necesitan un ajuste de dosis en EHC avanzada o cirrosis compensada. Es preferible utilizar medicamentos que no son profármacos como lisinopril, a utilizar profármacos como quinapril o enalapril⁴.
- Si se necesita combinar IECA con diuréticos se recomienda utilizarlos con precaución y reduciendo las dosis. No utilizar en ascitis^{4,7}.

ARA II

- Según las FT⁶, en general se requiere una reducción de la dosis máxima en insuficiencia hepática leve-moderada. No se recomienda su uso en insuficiencia hepática grave ni en ascitis^{6,7}.

Calcioantagonistas⁶

- Se recomienda comenzar con la dosis más baja posible e ir titulando en función de la respuesta. En su mayoría están contraindicados en insuficiencia hepática grave.

Betabloqueantes (BB)

- Una situación a considerar de manera especial en los pacientes con cirrosis es el uso de BB. Diferentes estudios han señalado la denominada "hipótesis de la ventana" para los BB no selectivos como propranolol y nadolol. En ella se postula que estos fármacos solo incrementan la supervivencia en los pacientes que han desarrollado varices esofágicas, no antes. Por otro lado, algunos estudios sugieren que el periodo ventana se cerraría, y que los BB ya no serían eficaces, cuando el paciente presenta ascitis refractaria, hipotensión, síndrome hepatorenal, peritonitis bacteriana espontánea, sepsis o hepatitis alcohólica debido a los efectos hemodinámicos desfavorables en la cirrosis avanzada^{15,16}.
- Carvedilol está contraindicado en pacientes con disfunción hepática clínicamente manifiesta⁶. Con labetalol se han descrito algunos casos raros de lesión hepatocelular grave generalmente reversible, por lo que debería limitarse su uso^{4,6}.

Diuréticos

- La mayoría de los pacientes con cirrosis y ascitis clínicamente significativa requiere, además de la restricción de sodio en la dieta, el tratamiento con diuréticos consistente en la administración inicial vía oral de furosemida y espironolactona en la relación 40:100 mg/ día y titulación posterior de la dosis según requerimiento (hasta 400 mg de espironolactona y 160 mg de furosemida al día). Las precauciones con la terapia diurética incluyen la eliminación excesivamente rápida de líquidos y las alteraciones electrolíticas (hiponatremia, hipo/hiperkalemia)^{15,17}.
- En la ascitis refractaria habría que retirar los diuréticos si el sodio urinario baja por debajo de 30 mEq/día¹⁶.

ANALGÉSICOS^{6,7,18-22}

La mayoría de los analgésicos como el paracetamol, los AINE y los opioides se metabolizan a través del hígado y pueden causar complicaciones como fallo renal, encefalopatía hepática e hipertensión portal y sangrado gastrointestinal^{18,20}.

Paracetamol²⁰⁻²²

- Con frecuencia se evita su uso en pacientes con enfermedad hepática, ya que su hepatotoxicidad es conocida. Sin embargo, distintos estudios han evaluado la eficacia y seguridad de su administración en pacientes cirróticos cuando se utiliza a las dosis ajustadas y en cortos periodos de tiempo. En los pacientes con insuficiencia hepática leve o que presentan factores de riesgo de hepatopatía, los estudios también demuestran una buena tolerancia a corto plazo^{18,20,22}.
- En general se recomienda limitar la dosis máxima diaria a 2-3 g en periodos cortos de tiempo^{7,20,22}. Los pacientes malnutridos o que consumen alcohol de forma crónica son población de riesgo y la recomendación es utilizar menos de 2 g/día²⁰.

AINE^{6,7,19,20}

- Debe evitarse el uso de AINE debido a su hepatotoxicidad directa y al riesgo de reacciones adversas graves hemorrágicas y renales^{6,7,19}. Están contraindicados en insuficiencia hepática grave.
- Debe evitarse la administración de dosis elevadas de metamizol. En tratamientos de corta duración no es necesaria una reducción de la dosis⁶.

- A pesar de que en ficha técnica⁶ se indica que los COXIB se pueden utilizar a la mitad de las dosis habituales, no hay disponibles estudios que evalúen su seguridad en pacientes con cirrosis. Aunque tienen menos efectos adversos gastrointestinales que los AINE tradicionales, tienen importantes efectos deletéreos a nivel cardiovascular o renal, por lo que en general, no se recomienda su uso en estos pacientes²⁰.

Opioides^{7,8,18-20}

- En general, si se necesita usar opioides en pacientes cirróticos, se deben utilizar las dosis más bajas posibles y aumentar los intervalos entre las dosis (se recomienda reducir la dosis y la frecuencia de administración entre el 25-50%), con un ajuste individual para obtener un adecuado manejo del dolor sin efectos adversos significativos. Es necesario monitorizar signos como la sedación y/o estreñimiento que predisponen a la aparición de la encefalopatía hepática, situación que se presenta con más frecuencia en personas con encefalopatía previa o hipertensión portal²⁰. Si aparece alguno de estos síntomas se debe interrumpir el tratamiento.
Por otra parte, el uso de opioides en pacientes con historia de alcoholismo se asocia con un aumento del riesgo de adicción cruzada^{8,18}.
- Tramadol a dosis de 25 mg/8 h es una opción válida en el tratamiento del dolor en enfermedad hepática crónica o cirrosis compensada^{19,20}. No se debe utilizar junto con otros opioides, ISRS, anticonvulsivantes y antidepresivos tricíclicos por el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico. Evitar en pacientes con cirrosis descompensada y con riesgo de convulsiones (puede bajar el umbral convulsivo)^{7,18,20}.
- Fentanilo podría ser buena opción en pacientes que necesitan tratamiento con opioides mayores^{19,20}.
- Se debe evitar el uso de morfina en pacientes con cirrosis y fallo renal^{7,19}.

Medicamentos adyuvantes en el dolor neuropático^{6,7,19}

Antidepresivos

Aamitriptilina debe ser utilizada con precaución, monitorizando la aparición de sedación y efectos anticolinérgicos. No se recomienda utilizar duloxetina.

Anticonvulsivantes

- Gabapentina y pregabalina no se metabolizan en el hígado y se eliminan por vía renal, por lo que se pueden utilizar en caso de cirrosis hepática. Se deben titular lentamente comenzando con dosis bajas para evitar la sedación y mareo. No interrumpir el tratamiento de forma brusca por el riesgo de síndrome de abstinencia y/o de rebote de convulsiones.
- No se recomienda utilizar carbamazepina en cirrosis o en enfermedad hepática crónica avanzada debido a que su uso se ha asociado a hepatotoxicidad y puede precipitar una descompensación rápida en estos pacientes.

Lidocaína en parches

- En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no se precisa un ajuste de la dosis. Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Puede ser una opción para el alivio del dolor en zonas limitadas con piel intacta.

ANSIOLÍTICOS-HIPNÓTICOS (BENZODIAZEPINAS)

- En pacientes cirróticos en los que esté indicado el uso de benzodiazepinas deben utilizarse las de acción corta-intermedia, como lorazepam, y a la menor dosis posible. En la encefalopatía hepática debe de evitarse su uso¹⁵.

ANTIULCEROSOS (IBP)

- El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) se ha asociado con el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis, por lo que es necesario asegurar la existencia de una indicación clara de uso de los IBP en dichos pacientes^{4,7,15}.

IDEAS CLAVE

- La insulina es probablemente la opción más segura y efectiva en pacientes diabéticos con enfermedad hepática crónica.
- En enfermedad hepática crónica leve-moderada y cirrosis compensada, la dosis máxima de metformina recomendada es de 1.500 mg/día.
- Las estatinas, en general, son bien toleradas en pacientes con cirrosis compensada. No se deben utilizar en enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de transaminasas séricas.
- Los IECA generalmente se toleran bien en cirrosis compensada. Es mejor no utilizar profármacos. Están contraindicados en ascitis.
- Los ARA II, en general, no requieren ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve-moderada. Están contraindicados en ascitis.
- Los calcioantagonistas generalmente necesitan ajuste de dosis.
- El paracetamol, cuando se usa a las dosis adecuadas, es el analgésico de elección en pacientes con enfermedad hepática (incluyendo cirrosis), debido a su perfil de seguridad, y a la ausencia de efecto sedante y de nefrotoxicidad.
- Evitar el uso de AINE debido al riesgo de sangrado y fallo renal.
- Los opioides se deberían usar cuando fracasa el paracetamol, disminuyendo las dosis y aumentando el intervalo de administración, con un seguimiento estrecho de sus efectos adversos. Vigilar la posible aparición de encefalopatía.
- En pacientes cirróticos en los que esté indicado el uso de BZD deben utilizarse las de acción corta-intermedia, como lorazepam. Evitar su uso en encefalopatía hepática.
- Es necesario asegurar la existencia de una indicación clara de uso de IBP en pacientes con cirrosis debido al riesgo aumentado de peritonitis bacteriana espontánea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Periañez L, Martínez-López I, Ventanyol P, Puigventós F, Delgado O. Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104(4):165-84.
2. Vallano A, Danés I. Uso de analgésicos en pacientes con hepatopatía. *Med Clin (Barc).* 2008;131(15):591-3.
3. UK Medicines Information (UKMi). Medicines Q&As: What is the Child-Pugh score? April 2014. Disponible en: www.evidence.nhs.uk
4. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis. In UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [Accedido:30/03/2017]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-overview-of-complications-general-management-and-prognosis?source=search_result&search=cirrhosis&selectedTitle=2%7E150#H60387106
Tabla2. Medications (other than analgesics) used in adult patients with advanced chronic liver disease or cirrhosis 2: http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F90194&topicKey=GAST%-2F1263&rank=2%7E150&source=see_link&search=cirrhosis&utdPopup=true
5. Robles F, Pitarch C, Benítez M. Hepatopatía crónica. *AMF.* 2017;13(3):124-33.
6. Fichas técnicas de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información online de medicamentos-CIMA. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
7. Therapeutic Research Center. Using common medications in liver impairment. Pharmacist's letter/Prescriber's letter. October 2013.
8. Lewis J.H. and Stine J.G. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:1132–56.
9. Planas R, Morillas RM, Sala M. Prescripción de medicamentos en insuficiencia hepática. *Butlletí d'informació terapèutica.* 2009;21(5):25-30. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxius/BIT_v21_n05_cast.pdf

10. Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, Gitt AK, Halle M, Bramlage P, Schumm-Draeger P. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:62.
11. Khan R, Foster GR, Chowdhury TA. Managing Diabetes in Patients with Chronic Liver Disease. *Postgrad Med*. 2012;124(4):130-37.
12. Guía Práctica Clínica Lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkgpc03/es/contenidos/informacion/gpc_lipidos/es_farma/valoracion.html
13. Rosenson RS. Statins: Actions, side effects, and administration. In UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [Accedido:30/03/2017]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/statins-actions-side-effects-and-administration?source=search_result&search=statins&selectedTitle=1%7E150#H12
14. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8: S47-S57. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S1933287414000737/1-s2.0-S1933287414000737-main.pdf?_tid=890537f6-1865-11e7-b71e-00000aacb362&acdnat=1491221182_0cb53a3023e922ac1fb795612d6c0c6b
15. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2016;375:767-77. Disponible: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1504367>
16. Such J, Runyon BA. Ascites in adults with cirrhosis: Diuretic-resistant ascites. In UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [Accedido:30/03/2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/ascites-in-adults-with-cirrhosis-diuretic-resistant-ascites?source=see_link§ionName=Therapeutic%20paracentesis&anchor=H7#H7
17. Such J, Runyon BA. Ascites in adults with cirrhosis: Initial therapy. In UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [Accedido:30/03/2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/ascites-in-adults-with-cirrhosis-initial-therapy?source=see_link§ionName=Rate%20of%20fluid%20removal&anchor=H10#H8
18. 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.
19. Hamilton JP, Goldberg E, Chopra S. Management of pain in patients with advanced chronic liver disease or cirrhosis. In UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [Accedido:30/03/2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F90196&topicKey=GAST%2F1236&source=outline_link&search=Management%20of%20pain%20in%20patients%20with%20advanced%20chronic%20liver%20disease%20or%20cirrhosis&selectedTitle=1~150
20. Ojeda A, Moreno LA. Tratamiento del dolor en el paciente con cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(1):35-45.
21. Soleimanpour H, Safari S, Nia KS, Sanaie S, Alavian SM. Opioid drugs in patients with liver disease: A systematic review. *Hepat Mon*. 2016;16(4):e32636.
22. Innaurato G, Piguat V, Simonet ML. Antalgie chez les patients avec une atteinte hépatique. *Rev Suisse*. 2015;11:1380-4.

Fecha de revisión bibliográfica: abril 2017

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime>
Intranet Osakidetza · <http://www.osakidetza.eus>

Eusko Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

 Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales