

Ajuste de fármacos en pacientes con insuficiencia hepática

M.S. Aldirra-Taha, M. Sagalés-Torra, A. Planas-Giner, M.E. Cárdena-García¹,
M.A. Pérez-Quirós, N. Rudi Sola

Servicio de Farmacia. Hospital General de Granollers (Barcelona). ¹Servicio de Farmacia. Hospital del Tajo. Aranjuez (Madrid)

RESUMEN

Introducción: El metabolismo y la eliminación de la mayoría de los fármacos dependen fundamentalmente del hígado. La influencia de las patologías hepáticas en la farmacocinética y la farmacodinámica es compleja debido a los múltiples mecanismos implicados.

Dada la escasa bibliografía encontrada, la redacción de este manuscrito responde a la necesidad de establecer unas recomendaciones de ajuste de fármacos en casos de insuficiencia hepática, así como de explicar las alteraciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas producidas por la propia patología hepática.

Método: A partir de una revisión literal utilizando diferentes fuentes bibliográficas, como las fichas técnicas de los medicamentos y las bases de datos (UpToDate®, Micromedex®), junto con artículos de revisión publicados en los últimos 10 años en la base de datos electrónica PubMed®, se elaboraron unas pautas generales de dosificación de fármacos en caso de insuficiencia hepática, especialmente de los que cuentan con un mayor consumo en nuestro país.

Resultados: Se realizan recomendaciones sobre el manejo de fármacos en la insuficiencia hepática para el tratamiento del dolor, la diabetes mellitus, la dislipemia y la hipertensión arterial. Se incluye un anexo con información sobre el ajuste de dosis en 187 fármacos pertenecientes a diferentes familias: antibióticos, antifúngicos, antituberculosos, analgésicos (incluye opiáceos), antihipertensivos, antidiabéticos, hipolipemiantes, inhibidores de la bomba de protones y citostáticos.

Conclusiones: Con la evidencia disponible, en el tratamiento farmacológico de los pacientes con insuficiencia hepática se recomienda reducir las dosis de los principios activos susceptibles de provocar daño hepático, y considerar las posibles alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. También se recomienda utilizar fármacos que no requieran ajuste de dosis. Las guías de ajuste de fármacos en la insuficiencia hepática pueden ser una herramienta de ayuda fundamental.

Palabras clave: Dosificación en insuficiencia hepática, hígado, insuficiencia hepática farmacocinética, farmacodinámica, metabolismo.

ABSTRACT

Introduction: Metabolism and the elimination of most drugs depends mainly on the liver. The influence of liver pathologies on pharmacokinetics and pharmacodynamics is complex due to the multiple mechanisms involved.

There is limited literature about this topic, so the writing of this manuscript responds to the need to establish recommendations for the adjustment of drugs in hepatic impairment as well as to explain the pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations produced by the liver pathology.

Methods: Different bibliographical sources were reviewed, such as the technical file of the medicinal products, UpToDate®, Micromedex® and review articles published in the last 10 years in the PubMed® electronic database. General drug dosage guidelines were developed in case of liver failure, especially relating to drugs with higher rates of consumption in our country.

Results: Recommendations are made on drug management in liver failure for the treatment of pain, diabetes, dyslipidaemia and arterial hypertension. It includes an annex with information on dose adjustment of 187 drugs belonging to different families: antibiotics, antifungal, antituberculosis, analgesics (including opiates), antihypertensives, antidiabetics, hypolipidaemics, proton pump inhibitors and cytostatics.

Conclusion: From the evidence available to us, in the medical treatment of patients suffering from liver failure, it is recommended to reduce the dose of the active ingredients with potential for causing liver damage, and take account of the possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. It is also recommended to use drugs that do not require dose adjustment. Guidelines for dose adjustment in liver failure can be an essential supporting tool.

Keywords: Dosage in hepatic impairment, liver, liver failure, pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism.

Correspondencia:

M.S. Aldirra-Taha. Ronda Guinardó, 59 bis, 3.º 2.ª. 08024 Barcelona.
Correo electrónico: sufianaldirra86@gmail.com

Introducción

El hígado es el órgano de mayor tamaño del cuerpo humano. Situado en la parte superior derecha de la cavidad abdominal, sus principales funciones consisten en la síntesis de proteínas plasmáticas, metabolismo de diferentes sustancias, almacenamiento de vitaminas y glucógeno, y eliminación de sustancias nocivas para el organismo. Las principales patologías hepáticas son las hepatitis (causadas por virus), la cirrosis hepática, el hepatocarcinoma, las enfermedades autoinmunes (colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune), las enfermedades congénitas (síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Rotor, síndrome de Dubin-Johnson) y las enfermedades por depósito (hemocromatosis, enfermedad de Wilson), entre otras. La cirrosis hepática es, sin duda, la enfermedad que más influencia tiene en la modificación de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los diferentes principios activos.

Se define la insuficiencia hepática (IH) como la incapacidad severa del hígado para llevar a cabo sus funciones metabólica y sintética como parte de la fisiología normal, que además puede provocar alteraciones en la función renal e hipoalbuminemia, posible origen de complicaciones sobreañadidas a las de la propia disfunción hepática^{1,2}.

El ajuste de dosis de fármacos en los pacientes con IH es complejo, debido a la ausencia de una relación lineal entre las alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas y los parámetros de eliminación de los fármacos³. Además, las consecuencias del metabolismo hepático pueden ser distintas. El fármaco puede inactivarse por la transformación en un derivado inofensivo, o bien activarse o transformarse en metabolitos más tóxicos⁴.

Dada la escasa evidencia publicada sobre la dosificación de fármacos en la IH, con el presente manuscrito se pretende realizar una actualización teórica de cómo afecta la patología hepática a la farmacocinética en sus diferentes procesos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y a la farmacodinámica de los fármacos en el organismo, así como establecer unas recomendaciones de ajuste de fármacos en situaciones con IH.

Método

A partir de una revisión literal utilizando diferentes fuentes bibliográficas, como las fichas técnicas de los medicamentos y las bases de datos (UpToDate®, Micromedex®), junto con artículos de revisión publicados en los últimos 10 años en la base de datos electrónica PubMed® con la estrategia de búsqueda «Hepatic Insufficiency» [mesh] OR «Liver Failure» [mesh] AND «Dose-Response Relationship, Drug» [mesh], se elaboraron unas pautas generales de dosificación de fármacos en caso de IH, especialmente de los que cuentan con un mayor consumo en nuestro país. Las recomendaciones finales se basaron en la información procedente de la ficha técnica y del resto de bibliografía recopilada. En los casos en que la información de ajuste no fue coincidente entre las distintas fuentes, se tomó como referente la propuesta más restrictiva.

Resultados

Alteración de la farmacocinética en la insuficiencia hepática

La absorción de algunos fármacos puede verse alterada por la hipertensión portal derivada de la patología hepática, que provoca un aumento de la permeabilidad intestinal, una disminución en la velocidad de absorción y un retraso en el vaciado gástrico, afectando especialmente a las formas farmacéuticas de liberación retardada. También provoca la formación de derivaciones portosistémicas, que evitan el paso del flujo portal por el hígado, aumentando así la biodisponibilidad de los fármacos de manera notable⁵.

Absorción

Un aspecto que modifica la absorción es el déficit de bilis, que altera la absorción de sustancias lipófilas, como ciclosporina y las vitaminas liposolubles, provocando esteatorrea.

El déficit enzimático afecta al metabolismo de primer paso presistémico, que quedaría disminuido, por lo que algunos fármacos alcanzarían la circulación sistémica sin ser metabolizados correctamente. Entre los fármacos que más sufren el metabolismo hepático de primer paso destacan los bloqueadores beta, lidocaína, ácido acetilsalicílico, los antidepresivos tricíclicos, los nitratos, los antagonistas del calcio, los opiáceos y sumatriptán.

Distribución

La distribución de un fármaco en el organismo se realiza a través de la circulación y depende de su liposolubilidad, el flujo sanguíneo regional y el grado de fijación a proteínas plasmáticas y tisulares^{6,7}.

Los pacientes con una enfermedad hepática crónica pueden presentar una importante hipoalbuminemia, acompañada o no de ascitis. En estos casos, el volumen de distribución de los fármacos, especialmente el de aquellos con una alta tasa de unión a proteínas (>90%), como ácido acetilsalicílico o warfarina, puede aumentar de manera notoria, lo que conllevará un incremento de la vida media del fármaco y del tiempo hasta alcanzar el equilibrio estacionario, y posiblemente provocar su acumulación en el organismo.

Así, la fracción libre del fármaco, en equilibrio constante con la conjugada, es la que tiene acción farmacológica, que puede difundirse por los tejidos, tanto para ejercer su efecto como para su eliminación.

El efecto de la hipoalbuminemia y/o ascitis en la distribución de fármacos hidrófilos y lipófilos es diferente:

Fármacos hidrófilos

Algunas afecciones, como el edema y el grado de ascitis, hacen que aumente el volumen de distribución de los fármacos hidrófilos con un alto grado de unión a proteínas plasmáticas. En estos fármacos tendrán que aumentarse las dosis cuando se requiera una rápida acción de los mismos (p. ej., betalactámicos o digoxina), ya que, al ser hidrófilos, no pueden atravesar libremente las membranas sin estar unidos a proteínas.

Fármacos lipófilos

Las moléculas lipófilas pueden atravesar las membranas libremente, y una variación de la concentración libre de fármaco promovida por la hipoalbuminemia puede aumentar el volumen de distribución en caso de que el fármaco presente una alta unión a dicha proteína. Al mismo tiempo, el incremento del volumen de distribución se asocia con un aumento en la vida media de eliminación: los fármacos tardan más en eliminarse y, por tanto, habría que reducir la dosis, como es el caso de amiodarona.

Metabolismo

El metabolismo hepático se divide en 2 fases: en la fase I se realizan reacciones de reducción, oxidación e hidrólisis, y en la fase II tienen lugar las reacciones de conjugación⁸.

En general, el metabolismo de fase II suele quedar mejor conservado que el de fase I en caso de IH. Por esta razón, los fármacos como lorazepam, oxazepam o temazepam, metabolizados en el organismo por conjugación, se prefieren en pacientes geriátricos o con IH frente a otras benzodiazepinas⁹ que se metabolizan siguiendo reacciones de fase I.

Los fármacos se pueden dividir en 2 categorías según el tipo de aclaramiento hepático (CLh) que presenten: de extracción hepática elevada o baja. El CLh se puede representar de forma simplificada mediante la siguiente fórmula:

$$CLh = F \times E$$

donde *F* es el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 1,5 L/min) y *E* representa la tasa de extracción hepática, que varía entre 0 y 1 (100%).

Para los fármacos con un índice de extracción hepática elevado (>60%), el CLh dependerá del flujo sanguíneo del hígado y, a la inversa, para los fármacos con CLh bajo (<40%), la capacidad metabólica del hígado será el factor determinante de su aclaramiento.

Fármacos de extracción hepática elevada

El flujo sanguíneo del hígado es el factor determinante de su aclaramiento.

Los fármacos con una extracción hepática elevada (>60%) tienen un gran metabolismo de primer paso. La hipertensión portal provoca una disminución del flujo sanguíneo del hígado, lo 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 experimentan un incremento de su biodisponibilidad.

Los fármacos de alta extracción hepática sufren una eliminación no restrictiva, es decir, se elimina tanto el fármaco libre como el unido a proteínas plasmáticas.

Tabla 1

Metabolismo de los fármacos en la insuficiencia hepática

Alta extracción hepática	Baja extracción hepática
Depende de los cambios en el flujo sanguíneo	Independiente de los cambios en el flujo sanguíneo
Independiente de los cambios en la unión a proteínas plasmáticas	Depende de los cambios en la unión a proteínas plasmáticas
Poco dependiente de los cambios en la actividad enzimática	Depende de la actividad enzimática
Eliminación no restrictiva: se elimina tanto el fármaco libre como el unido a proteínas plasmáticas	Eliminación restrictiva: se elimina solamente el fármaco libre

Adaptada de: Susla GM, Atkinson GM. Effects of liver disease on pharmacokinetics. Principles of clinical pharmacology. Filadelfia: American College Academic Press, 2001; 63-74.

Fármacos de extracción hepática baja

La capacidad metabólica hepática es el factor determinante de su aclaramiento.

En este grupo se incluyen los medicamentos con una extracción <40% en el primer paso hepático que, por tanto, tienen una biodisponibilidad >60% que se ve escasamente alterada por la cirrosis hepática.

En estos casos, el metabolismo depende menos de las alteraciones en el flujo hepático y más de la fracción del fármaco unida a proteínas plasmáticas y de la capacidad metabólica hepática. Los fármacos de baja extracción hepática sufren una eliminación restrictiva, es decir, solamente se elimina la fracción libre (tabla 1).

Eliminación**Eliminación biliar**

En los casos en que existe una colestasis de origen hepático, la eliminación puede verse comprometida, según la proporción del fármaco que se excreta por la bilis.

Si el fármaco se elimina tanto por vía biliar como por vía renal, es poco probable que se precise un ajuste de dosis excepto si la función renal también se encuentra alterada¹⁰.

Dado que la producción de bilis puede estar disminuida, la reabsorción de algunos fármacos por el ciclo enterohepático quedaría disminuida, como es el caso de fenobarbital, metotrexato y digoxina, provocando así una reducción en su semivida de eliminación.

Eliminación renal

La alteración de la eliminación renal, en el marco de la enfermedad hepática crónica, se manifiesta más clara-

mente cuando se presenta el síndrome hepatorenal (SHR), caracterizado por una disminución del flujo renal y de la filtración glomerular.

El SHR es potencialmente reversible, se produce en pacientes en fases avanzadas de cirrosis y se caracteriza por una alteración de la función renal, además de alteraciones significativas de la función cardiovascular, de la activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona. El resultado es una vasoconstricción renal intensa, que conduce a una reducción del filtrado glomerular. El SHR puede aparecer de forma espontánea o después de un factor precipitante, como la peritonitis bacteriana espontánea¹¹.

En esta situación, la eliminación de fármacos se ve reducida y, si el fármaco utiliza ambas vías (hepática y renal), la disminución del aclaramiento puede estar doblemente comprometida¹².

Alteración de la farmacodinámica en la insuficiencia hepática

Las alteraciones en la respuesta farmacológica que a menudo acompañan a las alteraciones farmacocinéticas en pacientes con hepatopatía crónica son clínicamente relevantes con ciertos principios activos, como los opiáceos, los hipnóticos, las benzodiacepinas y los ansiolíticos, por el riesgo de desarrollar o empeorar la encefalopatía hepática¹³.

Por otro lado, los fármacos vasoconstrictores, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los diuréticos pueden aumentar el riesgo de disfunción renal.

Respecto a los aminoglucósidos, el riesgo de necrosis tubular renal asociado a su uso se incrementa en pacien-

Tabla 2

Escala de Child-Pugh				
Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos	Unidades
Bilirrubina total	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)	μmol/L (mg/dL)
Albúmina sérica	>3,5	2,8-3,5	<2,8	g/L
INR/tiempo de protrombina	<1,7/>50	1,7-2,3/30-50	>2,3/<30	Sin unidades/%
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada-severa (refractaria)	Sin unidad
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV	Sin unidad
Puntuación	Grado:			
5-6	A: enfermedad compensada			
7-9	B: función comprometida			
10-15	C: enfermedad descompensada			

INR: *international normalized ratio*.

Adaptada de: Uso de medicamentos en enfermedad hepática crónica. INFAC. 2017; 25(6): 51-58.

Tabla 3

Ajuste posológico de los fármacos en la insuficiencia hepática			
Grado de extracción hepática (%)	Biodisponibilidad oral (%)	Unión (%)	Recomendaciones de ajuste de dosis
Alto (>60)	<40	Cualquiera	Reducción de dosis
Intermedio (30-60)	40-70	Cualquiera	Dosis inicial: elegir rango medio-bajo ICP-A: 50% ICP-B: 25% ICP-C: monitorizar
Bajo (<30)	>70	>90 <90	Monitorizar ICP-A: 50% ICP-B: 25% ICP-C: monitorizar

ICP: índice de Child-Pugh.

Tomada de: Krähenbühl S, Reichen J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in cirrhosis. *Medicine*. 2002; 30: 24-27.

tes con cirrosis hepática descompensada y en pacientes con ictericia obstructiva extrahepática, en relación directa con el valor de bilirrubina sérica.

Evaluación de la función hepática

Se han descrito varios marcadores y pruebas funcionales hepáticas que permiten explicar el grado de funcionamiento del hígado, pero no se dispone de ninguna prueba única generalizada que permita ajustar la dosis, de manera segura, en los casos de IH. Tampoco hay ninguna correlación entre las pruebas habituales que

evalúan la función hepática y la capacidad del hígado para metabolizar los fármacos.

Se ha intentado medir la afectación hepática de muchas maneras: desde valores aislados de la cantidad de transaminasas, gammaglutamiltranspeptidasa, albúmina circulante, bilirrubina y tiempo de protrombina, hasta escalas más o menos complejas, como la de Child-Pugh; o bien el análisis de la eliminación de sustancias exógenas, como galactosa, antipirina, lidocaína, aminopirina o cafeína, relacionadas con el metabolismo o el flujo hepático. Además, se ha intentado utilizar fárma-

cos prototipo o indicadores que proporcionen una idea del estado de la función hepática y de la eliminación hepática del medicamento.

Para los fármacos que se metabolizan en el hígado se ha propuesto la escala de Child-Pugh, recomendada por la Food and Drug Administration y la European Medicines Agency, pues permite clasificar la severidad de la IH y estimar su impacto sobre la farmacocinética (tabla 2). Se trata de una clasificación semicuantitativa utilizada para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis. Aunque originalmente se usó para predecir la probable mortalidad asociada a la cirugía, ahora se emplea para determinar el pronóstico y la necesidad de un trasplante de hígado¹⁴.

La escala de Child-Pugh emplea 5 criterios clínicos de la enfermedad hepática, cada uno puntuado de 1 a 3, siendo el número 3 el que indica un daño más severo.

El ajuste posológico de los fármacos en la IH podría basarse, en general, en la puntuación según la escala de Child-Pugh y el grado de extracción hepática (tabla 3):

Ajuste posológico de fármacos en situaciones frecuentes en pacientes con insuficiencia hepática

Manejo de los fármacos analgésicos y antiinflamatorios en el paciente cirrótico

Paracetamol carece de un efecto inhibidor apreciable de las prostaglandinas, ya que en las dosis terapéuticas habituales (2-3 g/día) se metaboliza básicamente por glucuronconjugación en reacciones de fase II (vía metabólica que se conoce preservada incluso en situaciones de patología hepática). Paracetamol está indicado como el analgésico de elección en pacientes con cirrosis^{15,16}.

Los AINE inhiben las prostaglandinas, disminuyendo la perfusión renal, la cual también puede estar afectada por la hepatopatía. Aunque la incidencia es baja, los AINE también pueden ser causa de hepatotoxicidad por sí mismos, por lo que se recomienda usarlos con precaución¹⁷.

En el caso de los opioides, la mayoría se metabolizan en el hígado, por lo que, en caso de hepatopatía, se producen un aumento de la vida media y acumulación plasmática, sobre todo con petidina y morfina. Se recomienda usar preferentemente tramadol o fentanilo, y metadona como segunda opción¹⁸.

Manejo de fármacos antidiabéticos en el paciente cirrótico

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 puede producir cirrosis, aunque esta misma patología puede complicarse con una DM. A esta última forma de DM se la conoce como diabetes hepatógena¹⁹. El tratamiento es complejo, ya que la mayor parte de los hipoglucemiantes orales y la insulina se metabolizan en el hígado.

Las opciones terapéuticas se centran en la reducción de la resistencia a la acción de la insulina, por lo que ciertos medicamentos, como metformina, podrían ser de utilidad, pero hay que tener en cuenta la posible acidosis láctica y restringir el consumo de alcohol²⁰ si lo hubiera.

Los secretagogos de la insulina, a pesar de ser medicamentos seguros, probablemente no son útiles ya que no modifican la resistencia a la insulina, y los pacientes con cirrosis alcohólica con frecuencia presentan daño en las células beta de los islotes pancreáticos.

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa, como acarbosa, reducen la absorción intestinal de hidratos de carbono, por lo que disminuyen los riesgos de la hiperglucemia posprandial. Se recomienda usar acarbosa con precaución por riesgo de alteración enzimática hepática, y está contraindicada en caso de cirrosis.

Rosiglitazona y pioglitazona^{21,22} no se recomiendan si hay evidencia de enfermedad hepática activa o si los niveles de alanina aminotransferasa están por encima de 3 veces el límite superior del rango normal.

En el caso de sitagliptina y linagliptina sufren un escaso metabolismo hepático y se eliminan mayoritariamente por vía renal y de forma inalterada por las heces, respectivamente. En cambio, vildagliptina tiene mayor metabolismo hepático y no debe utilizarse en pacientes con niveles de transaminasas por encima de 3 veces el límite superior del rango normal.

Empagliflozina no requiere ajuste de dosis en la IH, y canagliflozina está contraindicada en caso de Child-Pugh C.

Los requerimientos de insulina pueden variar según el grado de cirrosis: en pacientes con cirrosis compensada pueden ser mayores, ya que predomina la resistencia a esta hormona, mientras que en pacientes con cirrosis descompensada el metabolismo hepático de la insulina puede estar deteriorado²³.

Manejo de fármacos hipolipemiantes en el paciente cirrótico

Las estatinas son los fármacos más prescritos. A pesar de estar catalogadas como hepatotóxicas, algunos estudios recientes²⁴ demuestran que simvastatina alarga la supervivencia de los pacientes con cirrosis si la enfermedad no ha progresado hasta una fase terminal, y aunque el fármaco no logra prevenir hemorragias ni infecciones, sí puede atenuar sus efectos perjudiciales en el curso de la enfermedad. Es difícil que el efecto beneficioso de simvastatina se manifieste en estadios más avanzados de la enfermedad²⁵. Además, las estatinas también protegen en el *shock* séptico, ya que previenen o atenúan el daño del endotelio hepático ocasionado por la endotoxina bacteriana.

La combinación de estatinas y gemfibrozilo está contraindicada por el potencial miopático (rabdomiolisis).

En el caso de ezetimiba, se han descrito casos de hepatitis colestásica autoinmune. No se recomienda en grados de Child-Pugh B o C.

Manejo de fármacos antihipertensivos en el paciente cirrótico

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II interaccionan en la actividad del sistema renina-angiotensina. Su metabolismo es fundamentalmente hepático y, en caso de cirrosis, éste se ve reducido y se acumulan, produciendo hipotensión e hipercalemia. Se recomienda usarlos con precaución y evitar profármacos que requieran del metabolismo hepático para su conversión a la forma activa.

Los antagonistas del calcio tienen un importante efecto de primer paso, por lo que se recomienda reducir la dosis.

Los bloqueadores beta son especialmente útiles en la prevención de las hemorragias por rotura de las varices esofágicas causadas por la hipertensión portal²⁶, sobre todo propranolol. Tienen un alto efecto de primer paso, por lo que se debería regular la dosis en pacientes con fallo hepático avanzado. Deben usarse con precaución²⁷.

Entre los diuréticos, en el caso de furosemida, aunque su metabolismo hepático no se altera significativamente en la cirrosis, es menos eficaz a una misma con-

centración en pacientes cirróticos debido a una menor sensibilidad del asa de Henle al efecto diurético. Esta misma alteración farmacodinámica es compartida por torasemida, pero se compensa por una disminución de su aclaramiento que prolonga su acción en el túbulo distal, manteniendo así su efecto diurético.

Discusión y conclusiones

A diferencia de lo que ocurre en la insuficiencia renal, en los casos de IH no existe ningún índice de evaluación que pueda relacionarse directamente con el CLh de los fármacos. La escala de Child-Pugh ofrece una aproximación, pero no siempre cuantifica la capacidad específica del hígado para metabolizar determinados medicamentos. Así, en la elección del tratamiento farmacológico de los pacientes con IH, es aconsejable:

- Valorar la gravedad de la alteración hepática mediante la clasificación de Child-Pugh y reducir la dosis inicial del fármaco en el caso de que el medicamento sea susceptible de provocar un daño hepático.
- Los fármacos con fenómeno de primer paso importante (fármacos de administración oral y con alta extracción hepática) y los fármacos muy unidos a proteínas son los que presentan más riesgo de alteración farmacocinética y requieran muy probablemente una modificación de la dosis.
- Se aconseja ser cauto en la administración de fármacos metabolizados por el hígado: iniciar el tratamiento en dosis bajas y ajustar la pauta después según la respuesta del paciente, o monitorizar los niveles plasmáticos de los fármacos en que sea posible, vigilando siempre la aparición de efectos adversos.
- Si es posible, utilizar alternativas terapéuticas que no requieran ajuste de dosis en caso de IH.
- Es necesario unificar criterios de dosificación y elaborar guías de ajuste de fármacos que ayuden en la toma de decisiones.

En la tabla 4 se incluye información sobre el ajuste de dosis en 187 fármacos pertenecientes a diferentes familias: antibióticos, antifúngicos, antituberculosos, analgésicos (incluye opiáceos), antihipertensivos, anti-diabéticos, hipolipemiantes, inhibidores de la bomba de protones y citostáticos. ■

Tabla 4

Ajuste en la insuficiencia hepática

Antibióticos:		Antibióticos:	
Amikacina	No precisa ajuste	Cloranfenicol	Usar con precaución
Amoxicilina	Usar con precaución	Cloxacilina	Si se diera una asociación entre IH e IR, independientemente del Clcr, la dosis debe reducirse a la mitad
Amoxicilina/clavulánico	Usar con precaución. Contraindicado en pacientes con antecedentes de IH asociada a amoxicilina/clavulánico	Colistina	No precisa ajuste
Ampicilina	No precisa ajuste	Cotrimoxazol	Precaución. Contraindicado en IH severa
Azitromicina	IH leve-moderada: no precisa ajuste IH severa: usar con precaución	Dalbavancina	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B-C: usar con precaución
Aztreonam	Reducir la dosis un 20-25% en tratamientos a largo plazo en pacientes con IH crónica con cirrosis	Daptomicina	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: usar con precaución
Bencilpenicilina	Precaución si hay IR concomitante con IH	Doxiciclina	Usar con precaución
Cefazolina	Usar con precaución	Eritromicina	Usar con precaución
Cefepima	No precisa ajuste	Ertapenem	No precisa ajuste
Cefotaxima	No precisa ajuste	Estreptomicina	Usar con precaución
Cefoxitina	Usar con precaución	Fosfomicina	Usar con precaución
Ceftazidima	No precisa ajuste	Gentamicina	No precisa ajuste
Ceftazidima-avibactam	No precisa ajuste	Imipenem-cilastina	Usar con precaución
Ceftolozano-tazobactam	No precisa ajuste	Levofloxacino	Metabolismo hepático limitado. No precisa ajuste
Ceftriaxona	En pacientes con IH e IR concomitante, la dosis máxima no debe exceder de 2 g/día	Lincomicina	Usar con precaución. Considerar la posibilidad de aumentar el intervalo de administración
Cefuroxima	No precisa ajuste. Eliminación mayoritariamente renal	Linezolid	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: usar con precaución
Ciprofloxacino	Usar con precaución en IH severa	Meropenem	No precisa ajuste
Claritromicina	En caso de IH e IR concomitante, se recomienda reducir la dosis o espaciarla en intervalos posológicos	Metronidazol	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste. Usar con precaución Child-Pugh C: la semivida del fármaco aumenta. Reducir la dosis un 50%
Clindamicina	IH leve: no precisa ajuste IH moderada-severa: la semivida aumenta, administrar cada 8 h. Usar con precaución y monitorizar las enzimas	Minociclina	Usar con precaución

(Continúa)

Tabla 4 (Continuación)

Ajuste en la insuficiencia hepática			
Antibióticos:		Antifúngicos:	
Moxifloxacino	Usar con precaución por el riesgo de alargar el intervalo QT	Micafungina	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: no se recomienda
Nitrofurantoína	Contraindicado en pacientes con antecedentes de colestasis o disfunción hepática asociada a nitrofurantoína	Posaconazol	Si IH previa al tratamiento (Child-Pugh A, B, C): no requiere ajuste. Usar con precaución Si hepatotoxicidad durante el tratamiento: suspender
Norfloxacino	Usar con precaución	Terbinafina	Contraindicada en la disfunción hepática activa o crónica
Piperacilina-tazobactam	No precisa ajuste	Voriconazol	Child-Pugh A-B: iniciar en dosis habitual. Reducir la dosis de mantenimiento un 50% Child-Pugh C: usar sólo si el balance beneficio-riesgo es positivo. Precaución
Polimixina B	Usar con precaución	Antituberculosos:	
Teicoplanina	Usar con precaución	Etambutol	Usar con precaución
Tetraciclina	Usar con precaución	Isoniazida	En pacientes con elevación de las transaminasas >3 veces ULN, suspender tratamiento hasta la normalización de los valores
Tigeciclina	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: dosis inicial de 100 mg/día. Dosis de mantenimiento de 25 mg/12 h	Pirazinamida	Contraindicada en IH severa
Tobramicina	No precisa ajuste	Rifabutina	IH leve: no precisa ajuste IH moderada-severa: usar con precaución
Vancomicina	No precisa ajuste	Analgésicos:	
Antifúngicos:		Ácido acetilsalicílico	Evitar su uso en IH severa
Amfotericina B (complejo lipídico/liposomal)	Usar con precaución	Ibuprofeno	Usar con precaución. Suspender el tratamiento si se alteran de forma relevante los parámetros hepáticos
Anidulafungina	No precisa ajuste	Dexketoprofeno	Iniciar con dosis reducida en la IH leve-moderada, 50 mg/día. Contraindicado en la IH grave
Caspofungina	Child-Pugh A: no requiere ajuste Child-Pugh B: 70 mg/día el primer día, seguido de 35 mg/día los días posteriores Child-Pugh C: usar con precaución	Diclofenaco	Usar la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible
Flucitosina	Usar con precaución	Metamizol	Usar con precaución
Fluconazol	Usar con precaución		
Griseofulvina	Contraindicada en el fallo hepático		
Itraconazol	Usar con precaución		
Ketoconazol	Uso contraindicado en la enfermedad hepática aguda o crónica Si ALT >ULN: suspender tratamiento hasta normalización de los valores		

(Continúa)

Tabla 4 (Continuación)

Ajuste en la insuficiencia hepática			
Analgésicos:		Antihipertensivos:	
Naproxeno	Usar con precaución	Espironolactona	Iniciar con dosis bajas. Riesgo de coma hepático
Paracetamol	La dosis de 2-3 g/día es bien tolerada por los pacientes cirróticos. En el caso de pacientes cirróticos con consumo activo de alcohol, restringir dosis a 2 g/día como máximo, durante el menor tiempo posible	Fosinopril	Usar con precaución. Se recomienda una dosis inicial de 10 mg/día
Antihipertensivos:		Furosemida	Efecto natriurético disminuido con aumento del volumen de distribución. Monitorizar parámetros
Amlodipino	Iniciar tratamiento con 5 mg/día en la angina, y 2,5 mg/día en la hipertensión arterial	Hidroclorotiazida	Usar con precaución. Monitorizar efectos por el riesgo de trastornos electrolíticos y coma hepático
Atenolol	Su metabolismo hepático es mínimo. No se requiere ajuste de dosis	Indapamida	Usar con precaución
Bisoprolol	En la hepatitis o la cirrosis, iniciar con 2,5 mg/día. Incrementar la dosis con precaución	Irbesartán	No precisa ajuste
Candesartán	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B: iniciar con 8 mg/día Child-Pugh C: contraindicado	Labetalol	Su metabolismo está disminuido en la IH. Usar con precaución
Captopril	Interrumpir el tratamiento si hay ictericia o elevación de transaminasas	Lercanidipino	Usar con precaución. Contraindicado en la IH severa
Carvedilol	Usar con precaución en IH leve-moderada. Contraindicado en la IH severa	Lisinopril	Usar con precaución
Clorotiazida	Usar con precaución	Losartán	En la IH leve-moderada, iniciar tratamiento con 25 mg/día. En IH severa, iniciar con la mínima dosis posible. Usar con precaución
Clortalidona	Usar con precaución	Metoprolol	Iniciar con dosis bajas. Usar con precaución
Diltiazem	Su vida media está aumentada en los cirróticos. Usar con precaución	Nadolol	Usar con precaución
Enalapril	Su metabolismo puede ser más lento en casos de IH severa. Usar con precaución	Nicardipino	v.o.: iniciar con 20 mg/12 h i.v.: usar con precaución. Monitorizar tratamiento
Eplerenona	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B: las concentraciones plasmáticas pueden estar aumentadas. Usar con precaución Child-Pugh C: contraindicada	Nifedipino	Su aclaramiento puede estar reducido en la IH. Usar con precaución
		Nimodipino	En pacientes cirróticos, dosis máxima 30 mg/4 h
		Perindopril	Usar con precaución. Biodisponibilidad aumentada en la IH
		Propranolol	Metabolismo disminuido en la IH. Usar con precaución

(Continúa)

Tabla 4 (Continuación)

Ajuste en la insuficiencia hepática			
Antihipertensivos:		Antidiabéticos:	
Ramipril	Usar con precaución. Niveles plasmáticos aumentados en la IH	Acarbosa	Contraindicada en la cirrosis
Telmisartán	Iniciar con dosis bajas. Monitorizar tratamiento	Clorpropamida	Usar con precaución
Torasecida	Usar con precaución. Contraindicada en el coma hepático	Dapagliflozina	Usar con precaución
Valsartán	Usar con precaución	Exenatida	No precisa ajuste
Verapamilo	v.o.: reducir la dosis un 20% en pacientes cirróticos i.v.: reducir la dosis un 50% en pacientes cirróticos	Glibenclamida	Usar con precaución
Opiáceos:		Gliclazida	IH leve-moderada: usar con precaución IH severa: evitar su uso
Buprenorfina	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B: usar con precaución Child-Pugh C: iniciar con un 50% de la dosis habitual	Glimepirida	Usar con precaución. Riesgo incrementado de hipoglucemia en pacientes con IH
Codeína	Usar con precaución	Linagliptina	No precisa ajuste
Fentanilo (parches)	IH leve-moderada: iniciar con un 50% de la dosis habitual IH severa: evitar su uso	Metformina	Evitar en la IH (ficha técnica). El uso de metformina en pacientes con IH, cirróticos incluidos, ha demostrado un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados. Usar con precaución en pacientes con riesgo de acidosis láctica (UpToDate)
Hidromorfona	IH leve: no requiere ajuste IH moderada: iniciar con un 25% de la dosis habitual IH severa: uso contraindicado	Miglitol	No precisa ajuste
Morfina	Incremento de la semivida plasmática. Usar con precaución	Nateglinida	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B-C: usar con precaución
Oxicodona	Liberación inmediata: iniciar con dosis bajas Liberación retardada: iniciar con un 33-50% de la dosis usual	Pioglitazona	Si IH previa al inicio del fármaco: usar con precaución Si IH durante el tratamiento: suspender y no volver a reiniciar si ALT >3 ULN Si ALT <3 ULN o bilirrubina <2 ULN: reiniciar con precaución
Petidina	Iniciar con la dosis mínima. El ajuste posológico es más importante en la administración v.o. que en la i.v.	Repaglinida	Usar con precaución. Espaciar el intervalo entre dosis
Remifentanilo	No precisa ajuste	Sitagliptina	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: usar con precaución
Tramadol	Liberación inmediata: en pacientes cirróticos, administrar 50 mg/12 h Liberación retardada: - Child-Pugh A/B: usar con precaución - Child-Pugh C: evitar su uso	Tolbutamida	Usar con precaución
		Vildagliptina	Contraindicada si transaminasas >3 ULN

(Continúa)

Tabla 4 (Continuación)

Ajuste en la insuficiencia hepática			
Hipolipemiantes:		Hipolipemiantes:	
Atorvastatina	Contraindicada en IH activa o elevación persistente de transaminasas	Rosuvastatina	La biodisponibilidad puede estar aumentada en la IH. Uso contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones de las transaminasas sin causa aparente. Usar con precaución en enfermedad hepática crónica, iniciando con 5 mg/día
Bezafibrato	Uso contraindicado		
Colestipol	No precisa ajuste. No se absorbe por el tracto gastrointestinal	Simvastatina	Uso contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas sin causa aparente
Colestiramina	No precisa ajuste. No se absorbe por el tracto gastrointestinal		
Ezetimiba	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B-C: uso no recomendado		
Fenofibrato	Uso contraindicado. Monitorizar y suspender el tratamiento con una elevación de enzimas hepáticas >3 ULN	Inhibidores de la bomba de protones:	
Fluvastatina	Contraindicada en IH activa o elevación de las transaminasas sin causa aparente	Esomeprazol	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: máximo 20 mg/día
Gemfibrozilo	Uso contraindicado	Lansoprazol	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: administrar 15 mg/día
Lovastatina	Usar con precaución	Omeprazol	Child-Pugh A, B, C: administrar 10 mg/día
Niacina	Uso contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas sin causa aparente	Pantoprazol	No precisa ajuste. Máximo 40 mg/día
Pitavastatina	Uso contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas sin causa aparente	Citostáticos:	
Pravastatina	Uso contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas sin causa aparente. Usar con precaución en pacientes con enfermedad hepática crónica, iniciando con 10 mg/día	Abiraterona	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B: administrar 250 mg/día. Suspender tratamiento si ALT y/o AST >5 ULN o bilirrubina >3 ULN Child-Pugh C: uso no recomendado
		Azacitidina	Uso contraindicado en pacientes con tumor hepático maligno
		Bendamustina	Si ALT/AST de 2,5-10 veces ULN y bilirrubina de 1,5-3 veces ULN: uso no recomendado Si bilirrubina >3 mg/dL: uso no recomendado

(Continúa)

Tabla 4 (Continuación)

Ajuste en la insuficiencia hepática			
Citostáticos:		Citostáticos:	
Bevacizumab	Usar con precaución	Doxorubicina convencional	Si bilirrubina 1,2-3 mg/dL: administrar un 50% de la dosis habitual Si bilirrubina 3,1-5 mg/dL: administrar el 25% de la dosis habitual Si transaminasas 2-3 ULN: administrar el 75% de la dosis Si transaminasas >3 ULN: administrar el 50% de la dosis. No indicada en caso de fallo hepático
Bleomicina	No precisa ajuste	Epirubicina	Si bilirrubina 1,2-3 mg/dL o AST 2-4 ULN: administrar un 50% de la dosis habitual Si bilirrubina >3 mg/dL o AST >4 ULN, administrar el 25% de la dosis habitual. En caso de fallo hepático severo: uso no recomendado
Bortezomib	Reducir dosis a 0,7 mg/m ² en la primera dosis si bilirrubina >1,5 ULN, y en las siguientes dosis subir a 1 mg/m ² o reducir a 0,5 mg/m ² según la tolerancia	Eribulina	Child-Pugh A: administrar 1,1 mg/m ² Child-Pugh B: administrar 0,7 mg/m ² Child-Pugh C: uso no recomendado
Cabazitaxel	Si bilirrubina 1-1,5 ULN, o AST >1,5 ULN: reducir a 20 mg/m ² Si bilirrubina 1,5-3 ULN y cualquier AST: reducir a 15 mg/m ² Si bilirrubina >3 ULN: uso contraindicado	5-fluorouracilo	Si bilirrubina >5 mg/dL: evitar su uso
Carboplatino	No precisa ajuste	Gemcitabina	Si bilirrubina >1,6 mg/dL: administrar 800 mg/m ² como dosis inicial y escalar según la tolerancia
Carfilzomib	Si bilirrubina 1-1,5 ULN y cualquier AST, o bilirrubina <ULN y AST >ULN: administrar el 75% de la dosis habitual. Si bilirrubina 1,5-3 ULN y cualquier AST: administrar el 75% de la dosis habitual Si bilirrubina >3 ULN: usar con precaución	Ifosfamida	Si bilirrubina >3 mg/dL: administrar el 25% de la dosis habitual
Carmustina	Usar con precaución	Irinotecán	Si bilirrubina >ULN pero <2 mg/dL: reducir dosis Si bilirrubina >2 mg/dL: evitar su uso
Cetuximab	Usar con precaución	Melfalán	No precisa ajuste
Ciclofosfamida	Si bilirrubina 3,1-5 mg/dL o transaminasas >3 ULN: administrar el 75% de la dosis habitual Si bilirrubina >5 mg/dL: evitar su uso	Metotrexato	Si bilirrubina 3,1-5 mg/dL o ALT/AST >3 ULN, administrar el 75% de la dosis habitual Si bilirrubina >5 mg/dL: evitar su uso
Cisplatino	No precisa ajuste		
Citarabina	Dosis inicial un 50% de la habitual si hay elevación de las transaminasas. Incrementar la dosis paulatinamente si hay buena tolerancia		
Docetaxel	Si ALT/AST 1,5-5 ULN y fosfatasa alcalina <5 ULN: administrar un 80% de la dosis habitual Si ALT/AST >5 ULN y/o fosfatasa alcalina >5 ULN: uso contraindicado		

(Continúa)

Tabla 4 (Continuación)

Ajuste en la insuficiencia hepática			
Citostáticos:		Citostáticos:	
Mitomicina	Por vía i.v. no está recomendada en caso de IH	Pemetrexed	Usar con precaución
Mitoxantrona	Si bilirrubina >3,4 mg/dL, el área bajo la curva se incrementa 3 veces su valor normal. Considerar ajustes posológicos Uso contraindicado en IH severa	Pertuzumab	Usar con precaución
Nivolumab	En hepatotoxicidad durante el tratamiento: - Si ALT/AST 3-5 ULN o bilirrubina 1,5-3 ULN: suspender tratamiento hasta normalización de valores - Si ALT/AST >5 ULN o bilirrubina >3 ULN: suspender tratamiento	Raltitrexed	Evitar uso si IH severa
Obinutuzumab	Usar con precaución	Rituximab	Usar con precaución
Oxaliplatino	No precisa ajuste	Tiotepa	Usar con precaución
Paclitaxel	Si transaminasas hasta 10 ULN y bilirrubina hasta 1,25 ULN: administrar 175 mg/m ² Si transaminasas hasta 10 ULN y bilirrubina 1,26-2 ULN: administrar 135 mg/m ² Si transaminasas hasta 10 ULN y bilirrubina 2,01-5 ULN: administrar 90 mg/m ² Si transaminasas >10 ULN o bilirrubina >5 ULN, evitar su uso	Topotecán	Usar con precaución
		Trastuzumab	Usar con precaución
		Vinblastina	Si bilirrubina 1,5-3 mg/dL o transaminasas 2-3 ULN: administrar un 50% de la dosis habitual Evitar su uso si bilirrubina >3 mg/dL
		Vincristina	Si bilirrubina 1,5-3 mg/dL: administrar un 50% de la dosis habitual Evitar su uso si bilirrubina >3 mg/dL
		Vinorelbina	Si bilirrubina 2,1-3 mg/dL: administrar el 50% de la dosis habitual Si bilirrubina >3 mg/dL: administrar el 25% de la dosis habitual

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; Clcr: aclaramiento de creatinina; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; ULN: *upper limit of normal* (límite superior del rango normal).

Fuentes:

- Ficha técnica. Uptodate. Catálogo de medicamentos CGCOF 2018. Micromedex.
- Periañez-Párraga et al.¹⁸.
- Sola Morena et al.¹⁰.

Bibliografía

1. Anza JR, García E, Sádaba B, Manubens A. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(10): 593-599.
2. Fernández J, Arroyo V. Insuficiencia hepática crónica: una entidad clínica necesitada de investigadores. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33(9): 619-620.
3. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf*. 2005; 28(6): 529-545.
4. Andrade RJ, Lucena ML. ¿Cómo usar correctamente los fármacos en pacientes con enfermedades hepáticas? *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35(Espec Congr 1): 28-37.
5. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(12): 1.147-1.161.
6. Kim JW, Phongsamran PV. Drug-induced liver disease and drug use considerations in liver disease. *J Pharm Pract*. 2009; 22(3): 278-289.
7. Planas R, Morillas RM, Sala M. Prescripción de fármacos en insuficiencia hepática. *Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya*. 2009; 21(5): 25-30.
8. Sloss A, Kubler P. Prescribing in liver disease. *Aust Prescr*. 2009; 32: 32-35.
9. Velert Vila J, Velert Vila M, Salar Ibáñez L, Avellana Zaragoza JA, Moreno Royo L. Adecuación de la utilización de benzodiacepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico-farmacéutico. *Aten Primaria*. 2012; 44(7): 402-410.
10. Sola Morena MD, Pagán Núñez FT, García Martínez EM. Fármacos en insuficiencia renal y hepática. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha*. 2011; 12(1): 1-8.
11. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007; 56(9): 1.310-1.318.
12. Huet PM, Villeneuve JP, Fenyves D. Drug elimination in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 1997; 26(2): 63-72.
13. García-Cortés M, González-Amores Y, Ortega-Alonso A, Romero-Pérez E, Lara-Romero C. Manejo de los fármacos de uso habitual en la enfermedad hepática crónica avanzada. *Rev Soc Andal Pat Dig*. 2016; 39: 172-183.
14. Talal AH, Venuto CS, Younis I. Assessment of hepatic impairment and implications for pharmacokinetics of substance use treatment. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017; 6(2): 206-212.
15. Ojeda A, Moreno LA. Tratamiento del dolor en el paciente con cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37(1): 35-45.
16. 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.
17. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis—a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37(12): 1.132-1.156.
18. Periañez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, Puigventós-Latorre F, Delgado-Sánchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012; 104(4): 165-184.
19. García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González-Moreno EI, Maldonado-Garza HJ, Villarreal-Pérez JZ. The treatment of diabetes mellitus of patients with chronic liver disease. *Ann Hepatol*. 2015; 14(6): 780-788.
20. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol*. 2015; 7(12): 1.652-1.659.
21. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone: a case report. *Ann Intern Med*. 2000; 132(2): 121-124.
22. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med*. 2000; 132(2): 118-121.
23. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, González-González JA, Lavalle-González FJ, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. La diabetes en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(7): 473-482.
24. Abalde J, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernández-Guerra M, Genesca J, et al. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016; 150(5): 1.160-1.170.e3.
25. Ampuero J, Romero-Gómez M. Prevention of hepatocellular carcinoma by correction of metabolic abnormalities: Role of statins and metformin. *World J Hepatol*. 2015; 7(8): 1.105-1.111.
26. Sokol SI, Cheng A, Frishman WH, Kaza CS. Cardiovascular drug therapy in patients with hepatic diseases and patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol*. 2000; 40(1): 11-30.
27. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut*. 2012; 61(7): 967-969.