

PRESCRIPCIÓ DE FÀRMACS EN LA INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA

Ramon Planas, Rosa M. Morillas, Marga Sala
 Unitat d'Hepatologia. Servei de l'Aparell Digestiu
 Universitat Autònoma de Barcelona.
 Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Resum

En aquest butlletí es revisen els factors que influeixen en la relació del fetge amb el metabolisme dels fàrmacs i s'hi descriuen les característiques principals dels fàrmacs segons la seva extracció hepàtica sigui alta, intermèdia o baixa i segons el seu grau de fixació a l'albumina. Finalment, s'hi fan unes consideracions generals a tenir en compte davant de la utilització de fàrmacs en pacients amb malaltia hepàtica.

Paraules clau: funció hepàtica, metabolisme dels fàrmacs, fetge i farmacocinètica.

Introducció

A diferència de la insuficiència renal, per a la qual hi ha marcadors endògens que permeten predir la capacitat d'eliminació dels fàrmacs, actualment no es disposa de cap marcador endogen de la malaltia hepàtica que permeti avaluar i preveure la capacitat funcional del fetge per metabolitzar els fàrmacs, fet que dificulta l'elaboració de guies. Tot i que la FDA i l'EMEA han publicat unes recomanacions dirigides a la indústria farmacèutica per a l'avaluació farmacocinètica dels medicaments en pacients amb funció hepàtica alterada^{1, 2}, el cert és que la llista dels fàrmacs que contenen recomanacions a la seva fitxa tècnica per ajustar-ne la dosi és limitada³.

En les malalties hepàtiques cròniques, particularment en la cirrosi, les alteracions anatòmiques del fetge comporten modificacions de la circulació intrahepàtica que tindran una gran influència en l'eliminació dels fàrmacs i, a més, per les col·laterals portosistèmiques, part de la sang que procedeix de l'intestí assolirà la circulació sistèmica sense passar pel fetge⁴. El dany a les cèl·lules hepàtiques, bé per diferents agents durant una malaltia aguda o bé per una malaltia crònica abans de l'aparició de fibrosi i cirrosi, pot influir també en el metabolisme dels fàrmacs, ja que es redueix l'activitat enzimàtica i disminueix per tant la depuració intrínseca d'aquests. En

la cirrosi, aquest factor es pot afegir a les alteracions vasculars, la qual cosa compromet encara més el metabolisme dels fàrmacs.

Afectació hepàtica aguda

En la malaltia hepàtica aguda, el factor més important que contribueix a l'alteració del metabolisme dels fàrmacs és la reducció de la capacitat metabòlica, més que no pas les alteracions de la circulació hepàtica⁴. S'observa en la insuficiència hepàtica fulminant i també s'ha descrit en l'hepatitis alcohòlica.

Malaltia hepàtica crònica sense cirrosi

Generalment, l'eliminació dels fàrmacs no està alterada en els pacients amb hepatitis crònica vírica sense cirrosi⁵.

Cirrosi

L'eliminació dels fàrmacs es veu afectada en la cirrosi, principalment a causa de dos factors: la disminució de la depuració intrínseca i l'existència de col·laterals portosistèmiques⁴.

El fetge i la farmacocinètica

Els factors que influeixen en la relació del fetge amb el metabolisme dels fàrmacs són variats i alguns depenen de la funció hepàtica i altres de les característiques del fàrmac. Així, inicialment cal considerar-ne el flux hepàtic i l'extracció hepàtica, la combinació dels quals ens indica la depuració hepàtica del fàrmac. Altres factors són la forma d'administració del fàrmac, l'efecte de primer pas hepàtic i la inducció enzimàtica. A més, hi intervenen altres factors com la distribució per l'organisme i la possible alteració de l'òrgan diana.

Absorció

En general, la quantitat de fàrmac que s'absorbeix no es veu afectada en els pacients amb cirrosi, malgrat que el grau d'absorció dels fàrmacs que s'administren per via oral pot disminuir a causa d'una motilitat intestinal alterada o un retard del buidament gàstric.

Distribució dels fàrmacs per l'organisme

La malaltia hepàtica pot alterar la distribució del fàrmac a la resta de l'organisme per mitjà de dos processos

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

principals. En primer lloc, els fàrmacs solen circular en part lliurement i en part units a l'albumina. En la malaltia hepàtica avançada disminueix la quantitat d'albumina circulant i, per tant, tendirà a augmentar la proporció del fàrmac que circula lliurement⁶. A més, la malaltia hepàtica pot produir canvis en la molècula d'albumina i incloure l'acumulació d'altres substàncies, com la bilirubina i els àcids biliars, que desplacen els medicaments en aquesta unió⁶. En segon lloc, l'existència d'ascites i edemes també interfereix en la distribució, ja que augmenta el volum de distribució de les substàncies hidrosolubles. Conseqüentment, d'una banda es produirà una disminució de la concentració plasmàtica del fàrmac i, de l'altra, un augment de la seva semivida d'eliminació⁶.

Com a conseqüència, en els pacients amb cirrosi i ascites s'ha d'augmentar la dosi de càrrega dels fàrmacs hidrofílics quan se'n requereixi una acció ràpida (per exemple, amb antibiòtics beta lactàmics o digoxina) i dosificar-la d'acord amb el pes corporal. En canvi, la influència de l'ascites i els edemes en la velocitat d'eliminació de les substàncies hidròfobes és mínima i generalment no té conseqüències clíniques⁷.

Depuració hepàtica dels fàrmacs

La depuració hepàtica dels fàrmacs depèn del flux sanguini en aquest òrgan, de l'intercanvi entre els sinusoides i els hepatòcits, de la captació hepatocel·lular, del metabolisme cel·lular i de l'excreció biliar dels compostos.

Avaluació del grau d'afectació hepàtica

S'han descrit diversos marcadors i proves funcionals hepàtiques que permeten explicar el grau de funcionament del fetge, però no es disposa de cap prova única generalitzada que permeti ajustar la dosi, de manera segura, en els casos d'insuficiència hepàtica. No hi ha cap correlació entre les proves de rutina que avaluen la funció hepàtica i la capacitat del fetge per metabolitzar els fàrmacs.

S'ha intentat mesurar l'afectació hepàtica de moltes maneres, des de valors aïllats de la quantitat de transaminases, gammaglutamiltranspeptidasa, albumina circulant, bilirubina i temps de protrombina, fins a taules més o menys complexes (Child-Pugh), o bé en analitzar l'eliminació de substàncies exògenes (bromosulfotaleïna, verd d'indocianina, galactosa, antipirina, lidocaïna, aminopirina i cafeïna) que estan relacionades amb el metabolisme o el flux hepàtic^{4, 8}. A més, s'ha intentat utilitzar fàrmacs prototip o indicadors que proporcionin una idea de l'estat de la funció hepàtica i de l'eliminació hepàtica del medicament.

La classificació de Child-Pugh (taula 1) és l'escala més utilitzada per avaluar el grau de deteriorament hepàtic.

Per als fàrmacs que es metabolitzen al fetge s'ha proposat la utilització dels **graus de Child-Pugh**, de manera que en el grau A no cal modificar la dosi inicial, en el grau B s'ha de reduir la dosi inicial en un 10% 40% i en el grau C la reducció ha de ser superior al 50%⁴. La dosi del fàrmac es pot modificar posteriorment segons la resposta clínica o havent-ne determinat la concentració plasmàtica⁴. Cal tenir en compte que la puntuació de la classificació de Child-Pugh està composta per diferents variables clíniques i s'utilitza per predir el pronòstic dels pacients amb cirrosi, però no reflecteix la depuració hepàtica ni les característiques farmacodinàmiques dels fàrmacs en aquests pacients.

Una altra manera de predir el comportament cinètic dels fàrmacs i evitar-ne les toxicitats dependents de la dosi en pacients amb malalties hepàtiques és classificar els fàrmacs segons la seva **taxa d'extracció hepàtica**^{9, 10}, que és una mesura de l'eficiència del fetge per eliminar un fàrmac de la circulació sanguínia i es defineix amb valors de 0 a 1 (un valor de 0 significa que el fetge no elimina el fàrmac i un valor d'1 vol dir que n'elimina tot el que hi entra). Com més alta sigui la taxa d'extracció hepàtica, més dependrà del flux sanguini, ja que s'eliminarà més fàrmac quan arribi més sang al fetge. En canvi, en el cas d'una taxa d'extracció baixa, el que més influeix és la unió del fàrmac a les proteïnes plasmàtiques, ja que només se n'elimina la fracció lliure, de manera que com més fàrmac lliure, més se n'eliminarà. El metabolisme dels fàrmacs amb un percentatge d'extracció mitjà (30% 70%) estarà influït pel flux sanguini i per la capacitat metabòlica.

Fàrmacs amb extracció hepàtica alta

Aquests fàrmacs presenten una extracció alta ($\geq 60\%$) durant el primer pas pel fetge i per això tenen una biodisponibilitat del 40% o menys (taula 2). En els pacients amb malaltia hepàtica, les dosis orals habituals dels fàrmacs amb un alt efecte de primer pas poden produir accions tòxiques importants. Per això s'ha de reduir la dosi inicial i la de manteniment dels fàrmacs amb una extracció hepàtica alta que s'administren per via oral. Tanmateix, el grau d'aquesta reducció no es pot predir de manera precisa, ja que en un pacient determinat no es coneix amb exactitud el grau de circulació col·lateral portosistèmica ni el flux sanguini hepàtic. D'altra banda, es pot administrar una dosi inicial normal dels fàrmacs amb extracció hepàtica alta que s'administren per via endovenosa i la dosi de manteniment s'haurà de reduir tenint en compte la seva depuració hepàtica.

Fàrmacs amb extracció hepàtica baixa

Els fàrmacs amb depuració hepàtica baixa no solen estar subjectes a eliminacions importants durant el primer pas pel fetge ($\leq 30\%$). Aquests fàrmacs tenen una biodis-

Taula 2 . Fàrmacs amb extracció hepàtica alta (>60%).

Classe farmacoterapèutica	Fàrmacs (extracció hepàtica)
Analgèsics	morfina (0,76) pentazocina (0,8) dextropropoxifè
Antihelmíntics Antianginosos	praziquantel dinitrat d'isosorbida (0,78) nitroglicerina (-1)
Anticolinesteràsics Antidepressius	tacrina imipramina (0,67) sertralina (-1)
Antihistamínic Hipolipemians	prometazina (0,76) fluvastatina (0,71) lovastatina (0,95)
Antimigranyosos Antineoplàstics i immunosupressors	sumatriptan (0,82) ciclosporina (0,72) fluorouracil (0,71) mercaptopurina (0,80) sirolimús tacrolimús (0,75)
Antiparkinsonians	bromocriptina (0,60) levodopa biperidèn
Antipsicòtics	clorpromazina (0,68) sulpirida
Antagonistes beta-adrenèrgics	labetalol (0,67)
Antagonistes dels canals del calci	propranolol (0,75) nicardipina (0,82) verapamil (0,90)
Sedants	midazolam (0,62) buspirona (0,96)
Procinètics	cisaprida (0,65)

ponibilitat del 70% o més. A les taules 3 i 4 es mostren alguns exemples d'aquests fàrmacs. La biodisponibilitat dels fàrmacs amb extracció hepàtica baixa es veu afectada també pel grau d'unió dels fàrmacs a l'albúmina. En principi, s'hi poden distingir dos tipus de situacions: l'extracció restrictiva d'un fàrmac pel fetge implica que la seva eliminació del plasma queda limitada a la fracció lliure (no lligada) del fàrmac; contràriament, si l'extracció no és restrictiva, el fetge elimina del plasma no solament la fracció lliure del fàrmac, sinó també la que està lligada a les proteïnes. A efectes pràctics, l'extracció no restrictiva és important només per als fàrmacs amb ex-

tracció hepàtica alta i que, per tant, es troben sotmesos a una depuració que depèn del flux sanguini. En canvi, l'extracció restrictiva té interès per als fàrmacs amb extracció baixa, ja que pot limitar la distribució hepàtica del fàrmac. S'admet, en general, que les membranes cel·lulars sinusoïdals dels hepatòcits només estan exposades a la concentració lliure del fàrmac, la qual pot estar molt influïda per la unió a les proteïnes. La disminució d'aquesta unió a causa d'una malaltia hepàtica és més important com més alta sigui la fracció lligada; així, una reducció d'aquesta fracció del 98% al 96% equival a doblar el percentatge de la concentració lliure, mentre

Taula 3. Fàrmacs amb extracció hepàtica baixa (<30%) i fixació a proteïnes baixa (<90%).

Classe farmacoterapèutica	Fàrmacs
Analgèsics Antibacterians	paracetamol (acetaminofèn) doxiciclina metronidazole
Antidepressius	citalopram fluoxetina
Antiemètics Antiepilèptics	metoclopramida carbamazepina lamotrigina fenobarbital primidona topiramata
Antihistamínic Antineoplàstics i immunosupressors	difenhidramina ciclofosfamida hidroxicarbamida melfalan temozolomida
Antiparkinsonians Antipsicòtics Benzodiazepines	pramipexole risperidona alprazolam bromazepam clobazam flunitrazepam flurazepam nitrazepam triazolam
Broncodilatadors Corticosteroides	teofil·lina metilprednisolona prednisona
Tuberculostàtics Altres hipnòtics i sedants	isoniazida metaqualona zopiclona

Taula 4. Fàrmacs amb extracció hepàtica baixa (<30%) i fixació a proteïnes alta (>90%).

Classe farmacoterapèutica	Fàrmacs
Analgèsics	metadona
Antiandrògens	ciproterona
Antibacterians	ceftriaxona
	claritromicina
	clindamicina
Antidepressius	maprotilina
	trazodona
Antidiabètics	glipizida
	tolbutamida
Antiepilèptics	fenitoïna
	tiagabina
	àcid valproic
Antiestrògens	tamoxifèn
	toremifè
Hipolipemians	clofibrat
	gemfibrozil
Antineoplàstics i immunosupressors	clorambucil
	micofenolat de mofetil
	sertindole
Antiparkinsonians	tolcapona
Antipsicòtics	lansoprazole
Antiulcerosos	clordiazepòxid
Benzodiazepines	diazepam
	lorazepam
	oxazepam
	temazepam
Corticosteroides	prednisolona
Tuberculostàtics	rifampicina
Altres hipnòtics i sedants	zolpidem

que una reducció del 80% al 78% representa només un augment del 10% de la concentració lliure del fàrmac.

A. Fàrmacs amb extracció hepàtica baixa i fixació a l'albumina baixa

La dosi de manteniment d'aquests fàrmacs s'ha de reduir, mentre que el tractament es pot iniciar amb una dosi normal⁶. Igual que per als fàrmacs amb extracció hepàtica alta, és impossible predir de manera precisa quant s'ha de reduir la dosi d'aquests fàrmacs. Els estudis que han determinat el con-

tingut de proteïnes o l'activitat dels enzims que intervenen en el metabolisme dels fàrmacs (CYP i reaccions de conjugació) en fetges de pacients cirròtics han demostrat una disminució de l'activitat d'aquests enzims i del contingut de proteïnes proporcional a l'augment de la gravetat de la malaltia, com s'expressa amb la puntuació de la classificació de Child-Pugh, però amb una gran variabilitat¹¹⁻¹³.

La reducció de la depuració hepàtica intrínseca que s'associa a la cirrosi sembla que estigui determinada no solament pel grau d'insuficiència hepàtica

Taula 5. Fàrmacs amb extracció hepàtica intermèdia (30% 60%).

Classe farmacoterapèutica	Fàrmacs (extracció hepàtica)
Analgèsics	codeïna (0,52)
	petidina (0,52)
Antiarrítmics i anestèsics	amiodarona (0,54)
	lidocaïna (0,4)
Antibacterians	ciprofloxacina (0,4)
	eritromicina (0,38)
Antidepressius	amitriptilina (0,6)
	clomipramina (0,5)
	mirtazapina (0,43)
	nortriptilina (0,34)
	paroxetina (0,38)
Antifúngics	itraconazole (0,4)
Hipolipemians	atorvastatina (0,55)
	pravastatina (0,32)
	simvastatina (0,35)
Antineoplàstics i immunosupressors	azatioprina (0,4)
	etopòsid (0,48)
Antiparkinsonians	entacapona (0,48)
Antipsicòtics	amisulprida (0,52)
	clozapina (0,45)
	flufenazina (0,47)
	haloperidol (0,55)
	olanzapina (0,4)
	zuclopentixol (0,51)
Antiulcerosos	omeprazole (0,35)
	ranitidina (0,48)
Antagonistes beta-adrenèrgics	carvedilol (0,41)
Antagonistes dels canals del calci	diltiazem (0,55)
	felodipina (0,56)
	nifedipina (0,33)
Progestàgens	medroxiprogesterona (0,55)
Psicoestimulants	metilfenidat (0,54)

(puntuació de Child-Pugh), sinó també pel tipus de reacció metabòlica que intervé en la biotransformació d'un determinat fàrmac. Les reaccions de conjugació d'un fàrmac, és a dir, les reaccions de fase II, es veuen menys afectades en els pacients amb cirrosi que les reaccions enzimàtiques dependents del sistema CYP (reaccions de fase I)⁶. Tenint en compte la gran variabilitat interindividual en l'activitat dels enzims que intervenen en el metabolisme dels fàrmacs en els pacients cirròtics, és difícil donar regles generals per ajustar la dosi dels fàrmacs amb extracció hepàtica baixa. Malgrat s'ha demostrat que les reaccions de conjugació també estan alterades en els pacients amb cirrosi, sembla justificat recomanar fàrmacs que s'eliminen preferentment per conjugació. Si no hi ha estudis disponibles, es recomana començar amb una dosi de manteniment del 50% de la dosi inicial en els pacients del grup A de la classificació de Child-Pugh i del 25% en els pacients del grup B, i ajustar la dosi en funció de l'efecte farmacològic aconseguit i de la toxicitat. Per als pacients del grup C de Child-Pugh, alguns autors recomanen utilitzar només aquells fàrmacs la seguretat dels quals s'hagi demostrat en estudis clínics o la cinètica dels quals no es vegi afectada per la malaltia hepàtica, o que se'n pugui monitorar la concentració sanguínia⁶.

B. Fàrmacs amb extracció hepàtica baixa i fixació a l'albumina alta

Els fàrmacs amb una extracció hepàtica baixa i amb una fracció lligada a l'albumina alta ($\geq 90\%$) són una excepció a la regla que diu que la depuració hepàtica està determinada fonamentalment per l'activitat enzimàtica del fetge. En els pacients amb una concentració d'albumina baixa, la fracció lliure de fàrmac serà més alta i el fetge podrà metabolitzar-la més ràpidament. Així, en els pacients amb hipoalbuminèmia, quan la concentració lliure d'un fàrmac amb fixació a l'albumina alta estigui dins dels valors normals, la seva concentració plasmàtica total haurà disminuït. Per evitar-ne la toxicitat, s'ha de determinar la concentració lliure de fàrmac i utilitzar aquesta determinació per al tractament dels pacients amb cirrosi.

Fàrmacs amb extracció hepàtica intermèdia

La depuració hepàtica dels fàrmacs amb una extracció hepàtica intermèdia, és a dir, entre el 30% i el 60%, està influïda pel flux sanguini hepàtic i per la capacitat metabòlica del fetge (taula 5). En general, la depuració hepàtica d'aquests fàrmacs està disminuïda i cal ajustar-ne les dosis de manteniment. Els tractaments han de començar amb l'administració d'una dosi en el límit baix de la normalitat i les dosis de manteniment s'han d'ajustar tal com es fa amb els fàrmacs amb extracció hepàtica baixa⁶.

Relació entre la fisiologia hepàtica i les accions farmacodinàmiques dels medicaments

Els efectes dels medicaments no depenen solament de la concentració lliure del fàrmac en els

teixits diana corresponents, sinó també de l'estat fisiològic d'aquests teixits. La malaltia hepàtica pot provocar, secundàriament, una alteració en la resposta d'alguns òrgans (sobretot el ronyó i el sistema nerviós central) davant de l'acció de certs fàrmacs. Referent a això, en aquests pacients s'ha observat que l'administració de benzodiazepines pot produir respostes desproporcionades del sistema nerviós central; que els AINE produeixen més efectes adversos sobre el ronyó; que els antibiòtics aminoglicòsids poden presentar més nefrotoxicitat i que els diürètics de nansa produeixen una resposta natriurètica menor de l'esperada. Aquest és un altre motiu per usar aquests fàrmacs de manera controlada en pacients amb malaltia hepàtica, tot coneixent que poden provocar efectes indesitjables i no habituals.

Consideracions generals davant la utilització de fàrmacs en pacients amb malaltia hepàtica

Atès que en el pacient amb malaltia hepàtica hi ha una gran varietat de factors que influeixen en la farmacocinètica dels fàrmacs, no és possible valorar individualment cada fàrmac i, per tant, la dosificació s'ha de realitzar sobre la base del coneixement inicial de la gravetat de la lesió hepàtica, la depuració hepàtica del fàrmac amb possibilitat d'efecte de primer pas, el tipus de fàrmac amb relació a la seva activitat, etc. A més, a la dosificació inicial ha de seguir la valoració de la resposta clínica produïda i la correcció posterior de la dosi, a més de la possibilitat de monitorar la concentració sanguínia del fàrmac en qüestió.

Els fàrmacs d'elecció en aquests pacients no han d'estar subjectes a trastorns farmacocinètics importants i s'escullen en relació amb:

- els fàrmacs amb una alta distribució en forma de fracció lliure, és a dir, no lligada a proteïnes;
- els fàrmacs que s'eliminen principalment pel ronyó sense que s'hi produeixi la seva biotransformació;
- els fàrmacs que es metabolitzen principalment per la via de la glucuronidoconjugació, ja que les reaccions de conjugació d'un fàrmac (reaccions de fase II) es veuen menys afectades en els pacients amb cirrosi que les reaccions enzimàtiques de fase I; i
- la utilització de profàrmacs, atès que la influència del metabolisme hepàtic depèn també de la forma del fàrmac administrat. Si s'administra un fàrmac actiu i la seva biotransformació produeix metabòlits inactius, l'alteració hepàtica provocarà un retard en l'eliminació del fàrmac actiu i, per tant, el fàrmac estarà realitzant la seva funció a concentracions més elevades i durant més temps que en el pacient amb un metabolisme hepàtic normal. Al contrari, si s'administra un profàrmac, és a dir, una substància no activa que s'ha de transformar al fetge perquè es produeixi un metabòlit actiu, llavors l'alteració hepàtica farà

que el metabòlit desitjat aparegui en quantitats més petites i més lentament que en un pacient amb el metabolisme hepàtic normal.

Conclusions

Sabent que la terapèutica farmacològica s'ha de racionalitzar amb relació a la ruta metabòlica i les característiques farmacocinètiques del fàrmac, la gravetat de l'afectació hepàtica i els possibles canvis que s'estableixen a l'òrgan diana, l'ús de fàrmacs en els pacients amb malaltia hepàtica ha de tenir en compte que:

- es pot presentar una resposta anòmala davant de qualsevol medicament i per això és preferible usar els medicaments coneguts i que s'utilitzen habitualment;
- cal valorar la gravetat de l'alteració hepàtica (classificació de Child-Pugh) i reduir la dosi inicial del fàrmac en el cas de pacients de grau B i C. En pacients de grau B s'ha de disminuir la dosi inicial entre el 10% i el 40%. En els pacients del grau C s'ha de disminuir la dosi inicial al 50%;
- no s'ha d'administrar sedants als pacients amb encefalopatia subclínica ni tampoc AINE ni antibiòtics aminoglicòsids als pacients amb insuficiència renal;
- és preferible utilitzar fàrmacs que circulin lliurement (no lligats a l'albumina), amb extracció hepàtica baixa i que s'eliminin sense biotransformació o, en cas que siguin metabolitzats, sigui per glucuronidoconjugació; i

- s'han d'utilitzar medicaments coneguts o, en cas contrari, s'ha d'estar alerta davant la possible aparició d'efectes indesitjables. En cas que s'administri un fàrmac poc conegut o bé de manera prolongada, s'aconseja mesurar-ne la concentració sanguínia.

Bibliografia

1. FDA (2003) Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis and impact on dosing and labeling. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072123.pdf> (consultada el 25 de juny de 2009)
2. EMEA (2005) Guideline on evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/233902en.pdf> (consultada el 25 juny de 2009)
3. Spray JW, Willet K, Chase D, Sindelar R, Connely S. Dosage adjustment for hepatic dysfunction based on Child-Pugh scores. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007; 64: 690-3.
4. Huet PM, Villeneuve JP, Fenyes D. Drug elimination in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 1997; 26: (Suppl. 2): 63-72.
5. Villeneuve JP, Thibeault MJ, Ampelas M, Fortunet-Fouin H, Lamarre L, Côté J, et al. Drug disposition in patients with HBs Ag-positive chronic liver disease. *Dig Dis Sci.* 1987; 32: 710-4.
6. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf.* 2005; 28 (6): 520-45.
7. Vthovac B, Sarapa N, Bakran I, Huic M, Macolic-Sarinic V, Francetic I, et al. Pharmacokinetic changes in patients with oedema. *Clin Pharmacokinet.* 1995; 28: 405-18.
8. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 37 (5): 399-431.
9. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64 (12): 1147-61.
10. Kim JW, Phongsamran PV. Drug-induced liver disease and drug use considerations in liver disease. *J Pharm Pract.* 2009; 22 (3): 278-89.
11. Ohkubo H, Okuda K, Iida S, Ohnishi K, Ikawa S, Makino I. Role of portal and splenic vein shunts and impaired hepatic extraction in the elevated serum bile acids in the liver cirrhosis. *Gastroenterology.* 1984; 86: 514-20.
12. George J, Murray M, Byth K, Ferrell GC. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology.* 1995; 21: 120-8.
13. Iqbal S, Vickers C, Elias E. Drug metabolism in end-stage liver disease: in vitro activities of some phase I and phase II enzymes. *J Hepatol.* 1990; 11: 37-42.

A PARTIR DEL PRIMER NÚMERO DE 2010, AQUEST BUTLLETÍ DEIXARÀ DE DISTRIBUIR-SE EN PAPER I NOMÉS ES DIFONDRÀ PER VIA ELECTRÒNICA. PER TANT, SI VOLEU CONTINUAR REBENT-LO, CAL QUE ENS FEU ARRIBAR L'ADREÇA DE CORREU ELECTRÒNIC ON EL VOLEU REBRE A: a.perise@gencat.cat.

**SI HO PREFERIU, EL PODEU DESCARREGAR DES DE L'ADREÇA:
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/index.html>**

Data de redacció: **Juliol 2009**

En el proper número: **Hipotiroidisme**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>