



## PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA

**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

### Resumen

En este boletín se revisan los factores que influyen en la relación del hígado con el metabolismo de los fármacos y se describen las características principales de los fármacos según su extracción hepática sea alta, intermedia o baja y según su grado de fijación a albúmina. Finalmente, se hacen unas consideraciones generales a tener en cuenta ante la utilización de fármacos en pacientes con enfermedad hepática.

**Palabras clave: función hepática, metabolismo de los fármacos, hígado y farmacocinética**

### Introducción

A diferencia de la insuficiencia renal, para la que hay marcadores endógenos que permiten predecir la capacidad de eliminación de los fármacos, actualmente no se dispone de ningún marcador endógeno de la enfermedad hepática que permita evaluar y prever la capacidad funcional del hígado para metabolizar los fármacos, lo que dificulta la elaboración de guías. Aunque la FDA y la EMEA han publicado unas recomendaciones dirigidas a la industria farmacéutica para la evaluación farmacocinética de los medicamentos en pacientes con función hepática alterada<sup>1,2</sup> lo cierto es que la lista de los fármacos que contienen recomendaciones en su ficha técnica para ajustar la dosis es limitada<sup>3</sup>.

En las enfermedades hepáticas crónicas, particularmente en la cirrosis, las alteraciones anatómicas del hígado comportan modificaciones de la circulación intrahepática que tendrán una gran influencia en la eliminación de los fármacos y, además, por las colaterales portosistémicas, parte de la sangre que procede del intestino alcanzará la circulación sistémica sin pasar por el hígado<sup>4</sup>. El daño de las células hepáticas, bien por diferentes agentes durante una enfermedad aguda o bien por una enfermedad crónica antes de la aparición de fibrosis y cirrosis, puede influir también en el metabolismo los fármacos, ya que se reduce la actividad enzimática y disminuye por tanto la depuración intrínseca de éstos. En la cirrosis, este fac-

tor se puede añadir a las alteraciones vasculares, lo que compromete aún más el metabolismo de los fármacos.

### Afectación hepática aguda

En la enfermedad hepática aguda, el factor más importante que contribuye a la alteración del metabolismo de los fármacos es la reducción de la capacidad metabólica, más que las alteraciones de la circulación hepática<sup>4</sup>. Se observa en la insuficiencia hepática fulminante y también se ha descrito en la hepatitis alcohólica.

### Enfermedad hepática crónica sin cirrosis

Generalmente, la eliminación de los fármacos no está alterada en los pacientes con hepatitis crónica vírica sin cirrosis<sup>5</sup>.

### Cirrosis

La eliminación de los fármacos se ve afectada en la cirrosis, principalmente debido a dos factores: la disminución de la depuración intrínseca y a la existencia de colaterales portosistémicas<sup>4</sup>.

### El hígado y la farmacocinética

Los factores que influyen en la relación del hígado con el metabolismo de los fármacos son variados y algunos dependen de la función hepática y otros de las características del fármaco. Así, inicialmente hay que considerar tanto el flujo hepático como la extracción hepática, cuya combinación nos indica la depuración hepática del fármaco. Otros factores son la forma de administración del fármaco, el efecto de primer paso hepático y la inducción enzimática. Además, intervienen otros factores como la distribución por el organismo y la posible alteración del órgano diana.

### Absorción

En general, la cantidad de fármaco que se absorbe no se ve afectada en los pacientes con cirrosis, aunque el grado de absorción de los fármacos que se administran por vía oral puede disminuir a causa de una motilidad intestinal alterada o un retraso del vaciamiento gástrico.

### Distribución de los fármacos por el organismo

La enfermedad hepática puede alterar la distribución del fármaco al resto del organismo por medio de dos procesos principales. En primer lugar, los fármacos suelen circular en parte libremente y en parte unidos a la albú-

**Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh**

Puntuación	1 punto	2 puntos	3 puntos
Ascitis	NO	MODERADA	IMPORTANTE
Encefalopatía hepática	NO	I-II	III-IV
Albumina (g/L)	>35	28-35	<28
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Quick (%)	>50	30-50	<30

Child-Pugh A : 5-6 puntos

Child-Pugh B : 7-9 puntos

Child-Pugh C : >9 puntos

mina. En la enfermedad hepática avanzada disminuye la cantidad de albúmina circulante y, por tanto, tenderá a aumentar la proporción del fármaco que circula libre<sup>6</sup>. Además, la enfermedad hepática puede producir cambios en la molécula de albúmina e inducir la acumulación de otras sustancias, como la bilirrubina y los ácidos biliares, que desplazan a los medicamentos de esta unión<sup>6</sup>. En segundo lugar, la existencia de ascitis y edemas también interfiere en la distribución, ya que aumenta el volumen de distribución de las sustancias hidrosolubles. Por consiguiente, por un lado se producirá una disminución de la concentración plasmática del fármaco y, por otro lado, un aumento de su semivida de eliminación<sup>6</sup>.

Como consecuencia, en los pacientes con cirrosis y ascitis se debe aumentar la dosis de carga de los fármacos hidrofílicos cuando se requiera una acción rápida (por ejemplo, los antibióticos beta lactámicos o digoxina) y dosificarse de acuerdo con el peso corporal. En cambio, la influencia de la ascitis y los edemas en la velocidad de eliminación de las sustancias hidrófobas es mínima y generalmente no tiene consecuencias clínicas<sup>7</sup>.

### Depuración hepática de los fármacos

La depuración hepática de los fármacos depende del flujo sanguíneo en este órgano, del intercambio entre los sinusoides y los hepatocitos, de la captación hepatocelular, del metabolismo celular y de la excreción biliar de los compuestos.

### Evaluación del grado de afectación 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 insuficiencia hepática. No hay ninguna correlación entre las pruebas de rutina 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 tablas más o menos complejas (Child-Pugh), o bien el análisis de la eliminación de sustancias exógenas (bromosulfoftaleína, verde de indocianina, galactosa, antipirina, lidocaína, aminopirina y cafeína) que están relacionadas con el metabolismo o flujo hepático<sup>4,8</sup>. Además, se ha intentado utilizar fármacos prototipo o indicadores que proporcionen una idea del estado de la función hepática y de la eliminación hepática del medicamento.

La clasificación de Child-Pugh (tabla 1) es la escala más utilizada para evaluar el grado de deterioro hepático.

Para los fármacos que se metabolizan en el hígado se ha

propuesto la utilización de la **escala de Child-Pugh**, de manera que en el grado A no es necesario modificar la dosis inicial, en el grado B se debe reducir la dosis inicial en un 10%- 40% y en el grado C la reducción debe ser superior al 50%<sup>4</sup>. La dosis del fármaco se puede modificar posteriormente según la respuesta clínica o habiendo determinado la concentración plasmática<sup>4</sup>. Hay que tener en cuenta que la puntuación en la clasificación de Child-Pugh está compuesta por diferentes variables clínicas y se utiliza para predecir el pronóstico de los pacientes con cirrosis, pero no refleja la depuración hepática ni las características farmacodinámicas de los fármacos en estos pacientes.

Otra manera de predecir el comportamiento cinético de los fármacos y evitar las toxicidades dependientes de la dosis en pacientes con enfermedades hepáticas es clasificar los fármacos según su **tasa de extracción hepática**<sup>9,10</sup> que es una medida de la eficacia del hígado para eliminar un fármaco de la circulación sanguínea y se define con valores de 0 a 1 (un valor de 0 significa que el hígado no elimina el fármaco y un valor de 1 significa que elimina todo lo que entra). Cuanto más alta sea la tasa de extracción hepática, más dependerá del flujo sanguíneo, ya que cuanto más sangre llegue al hígado, más se eliminará el fármaco. En cambio, en el caso de una tasa de extracción baja, lo que más influye es la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas, ya que sólo se elimina la fracción libre, de modo que cuanto más fármaco libre, más se eliminará. El metabolismo de los fármacos con una tasa de extracción media (30%-70%) estará influido por el flujo sanguíneo y por la capacidad metabólica.

### Fármacos con extracción hepática alta

Estos fármacos presentan una extracción alta ( $\geq 60\%$ ) durante el primer paso por el hígado y por ello tienen una biodisponibilidad del 40% o menos (tabla 2). En los pacientes con enfermedad hepática, las dosis orales habituales de los fármacos con un alto efecto de primer paso pueden producir acciones tóxicas importantes. Por eso hay que reducir la dosis inicial y de mantenimiento de los fármacos con una extracción hepática alta que se administran por vía oral. Sin embargo, el grado de esta reducción no se puede predecir de manera precisa, ya que en un paciente determinado no se conoce con exactitud el grado de circulación colateral portosistémica ni el flujo sanguíneo hepático. Por otra parte, se puede administrar una dosis inicial normal de los fármacos con extracción hepática alta que se administran por vía endovenosa y la dosis de mantenimiento se deberá reducir teniendo en cuenta su depuración hepática.

### Fármacos con extracción hepática baja

Los fármacos con depuración hepática baja no suelen estar sujetos a eliminaciones importantes durante el primer paso por el hígado ( $\leq 30\%$ ). Estos fármacos tienen una biodisponibilidad del 70% o más. En las tablas 3 y

**Tabla 2. Fármacos con extracción hepática alta (>60%)**

Clase farmacoterapéutica	Fármacos (extracción hepática)
Analgésicos	morfina (0,76) pentazocina (0,8) dextropropoxifeno praziquantel
Antihelmínticos	dinitrato de isosorbida (0,78)
Antianginosos	nitroglicerina (-1)
Anticolinesterásicos	tacrina
Antidepresivos	imipramina (0,67) sertralina (-1)
Antihistamínicos	prometazina (0,76)
Hipolipemiantes	fluvastatina (0,71) lovastatina (0,95)
Antimigrañosos	sumatriptan (0,82)
Antineoplásicos e inmunosupresores	ciclosporina (0,72) flurouracilo (0,71) mercaptapurina (0,80) sirolimus tacrolimus (0,75)
Antiparkinsonianos	bromocriptina (0,60) levodopa biperideno
Antipsicóticos	clorpromazina (0,68) sulpirida
Antagonistas beta-adrenérgicos	labetalol (0,67)
Antagonistas de los canales del calcio	propranolol (0,75) nicardipina (0,82) verapamilo (0,90)
Sedantes	midazolam (0,62)
Procinéticos	buspirona (0,96) cisaprida (0,65)

4 se muestran algunos ejemplos de estos fármacos. La biodisponibilidad de los fármacos con extracción hepática baja se ve afectada también por el grado de unión de los fármacos a albúmina. En principio, se pueden distinguir dos tipos de situaciones: la extracción restrictiva de un fármaco por el hígado implica que su eliminación del plasma queda limitada a la fracción libre (no ligada) del fármaco, por el contrario, si la extracción no es restrictiva, el hígado elimina del plasma no sólo la fracción libre del fármaco, sino también la que está ligada a las proteínas. A efectos prácticos, la extracción no restrictiva es importante sólo para los fármacos con extracción

hepática alta y que, por tanto, se encuentran sometidos a una depuración que depende del flujo sanguíneo. En cambio, la extracción restrictiva tiene interés para los fármacos con extracción baja, ya que puede limitar la distribución hepática del fármaco. Se admite, en general, que las membranas celulares sinusoidales de los hepatocitos sólo están expuestas a la concentración libre del fármaco, la cual puede estar muy influenciada por la unión a las proteínas. La disminución de esta unión debido a una enfermedad hepática es más importante cuanto mayor sea la fracción ligada, así, una reducción de esta fracción del 98% al 96% equivale a doblar el porcentaje de la

**Tabla 3. Fármacos con extracción hepática baja (<30%) y fijación a las proteínas baja (<90%)**

Clase farmacoterapéutica	Fármacos
Analgésicos	paracetamol (acetaminofeno)
Antibacterianos	doxiciclina metronidazol
Antidepresivos	citalopram
Antieméticos	fluoxetina
Antiepilépticos	metoclopramida carbamazepina lamotrigina fenobarbital primidona topiramato
Antihistamínicos	difenhidramina
Antineoplásicos e inmunosupresores	ciclofosfamida hidroxicarbamida melfalan temozolomida
Antiparkinsonianos	pramipexol
Antipsicóticos	risperidona
Benzodiazepinas	alprazolam bromazepam clobazam flunitrazepam flurazepam nitrazepam triazolam
Broncodilatadores	teofilina
Corticosteroides	metilprednisolona
Tuberculostáticos	prednisona
Otros hipnóticos y sedantes	isoniazida metacualona zopiclona

**Tabla 4. Fármacos con extracción hepática baja (<30%) y fijación a las proteínas alta (>90%).**

Clase farmacoterapéutica	Fármacos
Analgésicos	metadona
Antiandrógenos	ciproterona
Antibacterianos	ceftriaxona
	claritromicina
	clindamicina
Antidepresivos	maprotilina
	trazodona
Antidiabéticos	glipizida
	tolbutamida
Antiepilépticos	fenitoína
	tiagabina
	ácido valproico
Antiestrógenos	tamoxifeno
	toremifeno
Hipolipemiantes	clofibrato
	gemfibrozilo
Antineoplásicos e inmunosupresores	clorambucilo
	micofenolato de mofetilo
Antiparkinsonianos	sertindol
Antipsicóticos	tolcapona
Antiulcerosos	lansoprazol
Benzodiazepinas	clordiazepóxido
	diazepam
	lorazepam
	oxazepam
	temazepam
Corticosteroides	prednisolona
Tuberculostáticos	rifampicina
Otros hipnóticos y sedantes	zolpidem

concentración libre, mientras que una reducción del 80% al 78% representa sólo un aumento del 10% de la concentración libre del fármaco.

#### A. Fármacos con extracción hepática baja y fijación a la albúmina baja

La dosis de mantenimiento de estos fármacos se debe reducir, mientras que el tratamiento se puede iniciar con una dosis normal<sup>6</sup>. Al igual que para los fármacos con extracción hepática alta, es imposible predecir de forma precisa en cuanto se debe reducir la dosis de estos fármacos. Los estudios que han

determinado el contenido de proteínas o la actividad de las enzimas que intervienen en el metabolismo de los fármacos (CYP y reacciones de conjugación) en hígados de pacientes cirróticos han demostrado una disminución de la actividad de estas enzimas y del contenido de proteínas proporcional al aumento de la gravedad de la enfermedad, como se expresa con la puntuación de la clasificación de Child-Pugh, pero con una gran variabilidad<sup>11-13</sup>.

La reducción de la depuración hepática intrínseca que se asocia a cirrosis parece estar determinada no sólo

**Tabla 5. Fármacos con extracción hepática intermedia (30% 60%).**

Clase farmacoterapéutica	Fármacos (extracción hepática)
Analgésicos	codeína (0,52)
	petidina (0,52)
Antiarrítmicos y anestésicos	amiodarona (0,54)
	lidocaína (0,4)
Antibacterianos	ciprofloxacina (0,4)
	eritromicina (0,38)
Antidepresivos	amitriptilina (0,6)
	clomipramina (0,5)
	mirtazapina (0,43)
	nortriptilina (0,34)
	paroxetina (0,38)
Antifúngicos	itraconazol (0,4)
Hipolipemiantes	atorvastatina (0,55)
	pravastatina (0,32)
	simvastatina (0,35)
Antineoplásicos e inmunosupresores	azatioprina (0,4)
	etopósido (0,48)
Antiparkinsonianos	entacapona (0,48)
Antipsicóticos	amisulprida (0,52)
	clozapina (0,45)
	flufenazina (0,47)
	haloperidol (0,55)
	olanzapina (0,4)
	zuclopentixol (0,51)
Antiulcerosos	omeprazol (0,35)
	ranitidina (0,48)
Antagonistas beta-adrenérgicos	carvedilol (0,41)
Antagonistas de los canales del calcio	diltiazem (0,55)
	felodipina (0,56)
	nifedipina (0,33)
Progestágenos	medroxiprogesterona (0,55)
Psicostimulantes	metilfenidato (0,54)

por el grado de insuficiencia hepática (puntuación de Child-Pugh), sino también por el tipo de reacción metabólica que interviene en la biotransformación de un determinado fármaco. Las reacciones de conjugación de un fármaco, es decir, las reacciones de fase II, se ven menos afectadas en los pacientes con cirrosis que las reacciones enzimáticas dependientes del sistema CYP (reacciones de fase I)<sup>6</sup>. Teniendo en cuenta la gran variabilidad interindividual en la actividad de las enzimas que intervienen en el metabolismo de los fármacos en los pacientes cirróticos, es difícil dar reglas generales para ajustar la dosis de los fármacos con extracción hepática baja. Aunque se ha demostrado que las reacciones de conjugación también están alteradas en los pacientes con cirrosis, parece justificado recomendar fármacos que se eliminan preferentemente por conjugación. Si no hay estudios disponibles, se recomienda empezar con una dosis de mantenimiento del 50% de la dosis inicial en los pacientes del grupo A de la clasificación de Child-Pugh y del 25% en los pacientes del grupo B, y ajustar la dosis en función de el efecto farmacológico conseguido y de la toxicidad. Para los pacientes del grupo C de Child-Pugh, algunos autores recomiendan utilizar sólo aquellos fármacos cuya seguridad se ha demostrado en estudios clínicos o la cinética de los cuales no se ve afectada por la enfermedad hepática, o que se pueda monitorizar la concentración sanguínea<sup>6</sup>.

### **B. Fármacos con extracción hepática baja y fijación a la albúmina alta**

Los fármacos con una extracción hepática baja y con una fracción ligada a albúmina alta ( $\geq 90\%$ ) son una excepción a la regla que dice que la depuración hepática está determinada fundamentalmente por la actividad enzimática del hígado. En los pacientes con una concentración de albúmina baja, la fracción libre de fármaco será más alta y el hígado podrá metabolizarla más rápidamente. Así, en los pacientes con hipoalbuminemia, cuando la concentración libre de un fármaco con fijación albúmina alta esté dentro de los valores normales, su concentración plasmática total habrá disminuido. Para evitar su toxicidad, se determinará la concentración libre de fármaco y se utilizará esta determinación para el tratamiento de los pacientes con cirrosis.

### **Fármacos con extracción hepática intermedia**

La depuración hepática de los fármacos con una extracción hepática intermedia, es decir, entre el 30% y el 60%, está influenciada por el flujo sanguíneo hepático y por la capacidad metabólica del hígado (tabla 5). En general, la depuración hepática de estos fármacos está disminuida y hay que ajustar las dosis de mantenimiento. Los tratamientos deben comenzar con la administración de una dosis en el límite bajo de la normalidad y las dosis de mantenimiento deben ajustarse tal como se hace con los fármacos con extracción hepática baja<sup>6</sup>.

## **Relación entre la fisiología hepática y las acciones farmacodinámicas de los medicamentos**

Los efectos de los medicamentos no dependen solamente de la concentración libre del fármaco en

los tejidos diana correspondientes, sino también del estado fisiológico de estos tejidos. La enfermedad hepática puede provocar, secundariamente, una alteración en la respuesta de algunos órganos (sobre todo el riñón y el sistema nervioso central) ante la acción de ciertos fármacos. A este respecto, en estos pacientes se ha observado que la administración de benzodiazepinas puede producir respuestas desproporcionadas del sistema nervioso central; que los AINE producen más efectos adversos sobre el riñón; que los antibióticos aminoglicósidos pueden presentar más nefrotoxicidad y que los diuréticos de asa producen una respuesta natriurética menor de la esperada. Este es otro motivo para usar estos fármacos de forma controlada en pacientes con enfermedad hepática, sabiendo que pueden provocar efectos indeseables y no habituales.

## **Consideraciones generales ante la utilización de fármacos en pacientes con enfermedad hepática**

Dado que en el paciente con enfermedad hepática hay una gran variedad de factores que influyen en la farmacocinética de los fármacos, no es posible valorar individualmente cada fármaco y, por tanto, la dosificación debe realizarse sobre la base del conocimiento inicial de la gravedad de la lesión hepática, la depuración hepática del fármaco con posibilidad de efecto de primer paso, el tipo de fármaco con relación a su actividad, etc. Además, la dosificación inicial debe continuar con la valoración de la respuesta clínica producida y la corrección posterior de la dosis, además de la posibilidad de monitorizar la concentración sanguínea del fármaco en cuestión.

Los fármacos de elección en estos pacientes no deben estar sujetos a trastornos farmacocinéticos importantes y se eligen en relación a:

- Los fármacos con una alta distribución en forma de fracción libre, es decir, no ligada a proteínas;
- Los fármacos que se eliminan principalmente por el riñón sin que se produzca su biotransformación;
- Los fármacos que se metabolizan principalmente por glucuronidoconjugación, ya que las reacciones de conjugación de un fármaco (reacciones de fase II) se ven menos afectadas en los pacientes con cirrosis que las reacciones enzimáticas de fase I, y
- La utilización de profármacos, dado que la influencia del metabolismo hepático depende también de la forma del fármaco administrado. Si se administra un fármaco activo y su biotransformación produce metabolitos inactivos, la alteración hepática provocará un retraso en la eliminación del fármaco activo y, por tanto, el fármaco estará realizando su función a concentraciones más elevadas y durante más tiempo que en el paciente con un metabolismo hepático normal. Al contrario, si se administra un profármaco, es decir, una sustancia no activa que debe transformarse en el hígado para que se produzca un metabolito activo, entonces la alteración hepática hará que el metabolito deseado aparezca en cantidades más



pequeñas y más lentamente que en un paciente con el metabolismo hepático normal.

## Conclusiones

Sabiendo que la terapéutica farmacológica se debe racionalizar con relación a la ruta metabólica y las características farmacocinéticas del fármaco, la gravedad de la afectación hepática y los posibles cambios que se establecen en el órgano diana, el uso de fármacos en los pacientes con enfermedad hepática debe tener en cuenta que:

- Se puede presentar una respuesta anómala ante cualquier medicamento y por ello es preferible usar los medicamentos conocidos y que se utilizan habitualmente;
- Hay que valorar la gravedad de la alteración hepática (clasificación de Child-Pugh) y reducir la dosis inicial del fármaco en el caso de pacientes de grado B y C. En pacientes de grado B se debe disminuir la dosis inicial entre el 10% y el 40%. En los pacientes del grado C se debe disminuir la dosis inicial al 50%;
- No se deben administrar sedantes a los pacientes con encefalopatía subclínica ni AINE ni antibióticos aminoglucósidos a los pacientes con insuficiencia renal;
- Es preferible utilizar fármacos que circulen libremente (no ligados a albúmina), con extracción hepática baja y que se eliminen sin biotransformación o, en caso de que sean metabolizados, sea por glucuronidoconjugación; y

- Deben utilizarse medicamentos conocidos o, en caso contrario, hay que estar alerta ante la posible aparición de efectos indeseables. En caso de que se administre un fármaco poco conocido o bien de manera prolongada, se aconseja medir la concentración sanguínea.

## Bibliografía

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 junio 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 de junio 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, Fenyses 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, ESTE BOLETÍN DEJARÁ DE DISTRIBUIRSE EN PAPEL I SOLO SE DIFUNDIRÁ POR VÍA ELECTRÓNICA. POR TANTO, SI QUERÉIS CONTINUAR RECIBIÉNDOLO, DEBÉIS ENVIARNOS LA DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO DONDE QUERÁIS RECIBIRLO A: [a.perise@gencat.cat](mailto:a.perise@gencat.cat).**

**SI LO PREFERÍS, LO PODÉIS DESCARGAR DESDE LA DIRECCIÓN:  
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir3044/index.html>**

Fecha de redacción: **Julio 2009**

En el próximo número: **Hipotiroidismo**

**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<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monrdeu 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>

