

MANEJO DEL DOLOR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

Mallenka Dorine Jiménez Cremers, R3 MFYC, Cs Estrecho de Corea. Madrid. Miembro GTD.

INTRODUCCIÓN

El dolor, tanto agudo como crónico, es un síntoma común en los pacientes con EHC y las causas pueden ser múltiples.(1)

La EHC es aquella patología que afecta al hígado por más de 6 meses y cuyos síntomas dependen del grado de daño existente. Independientemente de la causa de la EHC, el cambio histológico final de este proceso es lo que conocemos como cirrosis hepática.

Los síntomas dependen del grado de daño en los hepatocitos, por ende del grado de disfunción hepática e hipertensión portal existente. Para que se presente una IH, debe estar dañada gran parte del hígado y, dicho daño es insidioso y lento, produciéndose habitualmente en décadas. Esto hace que los pacientes sean asintomáticos hasta llegar a etapas avanzadas de la enfermedad como lo es la cirrosis.

La aparición progresiva de disfunción hepática va a repercutir, entre otras funciones, en el metabolismo de fármacos y sustancias xenobióticas. Por tanto, es imprescindible conocer las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos que manejamos.

A diferencia de lo que ocurre con el aclaramiento de creatinina en la enfermedad renal crónica, no existe una clara correlación entre ningún parámetro analítico y la función hepática. Por tanto, es imposible dar pautas específicas de dosificación.

Existe un acuerdo general sobre los fármacos que se deben evitar en estos pacientes, no existiendo guías de práctica clínica sobre la prescripción de medicamentos en este ámbito.

Una práctica habitual es la aplicación de métodos pronósticos de la enfermedad como la clasificación de Child-Pugh, sin embargo, dichos métodos no reflejan de forma exacta la función metabólica del hígado.(1)(2)(3)

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh (4)

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Ascitis	No	Leve	Moderada/grave
Encefalopatía	No	I-II	III-IV
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3,5	3,5-2,8	< 2,8
Prolongación tiempo de protrombina * (s)	> 4 s	4-10 s	> 10 s
INR *	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
5-6 puntos: Child A. 7-9 puntos: Child B. 10-15 puntos: Child C			

* En función de la disponibilidad en cada centro se usa solo una variable, el tiempo de protrombina o el INR, y solo puntúa una de las dos.

El valor del índice de Child-Pugh (suma de las puntuaciones de los distintos parámetros) nos daría una idea sobre el grado de daño hepático crónico:

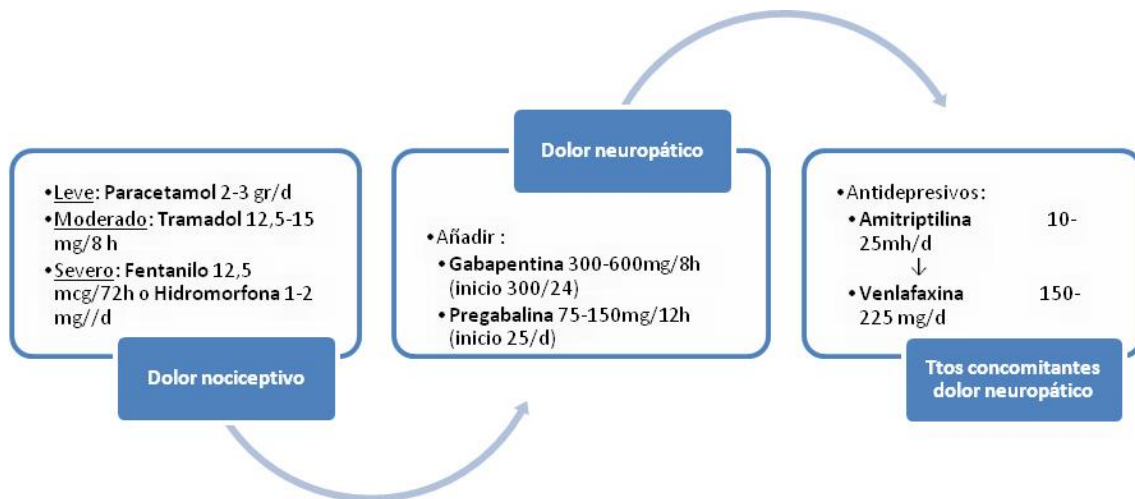
- 5-6 grado A (enfermedad compensada)
- 7-9 grado B (compromiso funcional significativo)
- 10-15 grado C (enfermedad descompensada) (1)(2)(3)

CONSIDERACIONES GENERALES

Por regla general, los pacientes con EHC pueden recibir el mismo tipo de fármacos que el resto de población sana. Sus efectos adversos aumentan con el deterioro de la función hepática. El tipo de fármaco y la posología exacta que debe emplearse en este tipo de pacientes es incierta. No obstante, deberíamos realizar ajustes en aquellos con un EHC avanzada o cirrosis, particularmente cuando se acompañe de HTP (varices esofágicas, ascitis o gastropatía/colopatía hipertensiva portal) o IR. Una excepción importante son aquellos pacientes que estén consumiendo alcohol de forma activa o plurifarmacológicos, ya que pueden desarrollar hepatotoxicidad grave por el uso concomitante de paracetamol, independientemente de la gravedad de la EH.(1)(2)(3)(5)

¿POR DÓNDE EMPIEZO?

Lo primero que se debe realizar en la valoración del dolor es su clasificación temporal en agudo o crónico y determinar el origen del mismo para dividirlo en nociceptivo o neuropático, ya que el esquema terapéutico puede variar. Además, se debe determinar si es posible tratar el origen del dolor o si las medidas locales pueden evitar la necesidad de tratamiento farmacológico sistémico.(2)



(2)

Ilustración 1. Esquema de tratamiento del dolor en pacientes con EHC avanzada.(2)

En estos pacientes el **paracetamol es el fármaco de primera elección**, ajustando la dosis especialmente en pacientes consumidores activos de alcohol. Se recomienda **evitar el uso de AINEs y de metamizol**. Para el tratamiento del **dolor refractario**, se puede **utilizar el tramadol**. Para el **dolor severo** no respondedor a las medidas previas se recomiendan los derivados

opioides como el **fantanilo o la hidromorfona**, aunque debido al riesgo de desarrollo o empeoramiento de la encefalopatía hepática se debe realizar un **estrecho seguimiento** del paciente durante su administración para ajustes de la dosificación. Para el **dolor de tipo neuropático** los fármacos indicados son la **gabapentina o la pregabalina**.(2)

A continuación las peculiaridades de uso de cada analgésico disponible en estos pacientes.

CONOCER LOS ANALGÉSICOS DISPONIBLES

ANALGÉSICOS NO OPIOIDES

PARACETAMOL

Contrario a lo que podría pensarse, el paracetamol es el analgésico-antitérmico más seguro para los pacientes con EHC siempre que se tome a las dosis adecuadas.(1)(2)(6)

Farmacología:

Metabolizado principalmente por glucuronoconjugación, vía que se conoce preservada incluso en la EHC avanzada. Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización, haciendo que se utilicen vías alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos por agotamiento de glutatión.(2)(7)

Posología:

4g/día en tratamientos de corta duración o puntualmente en pacientes con EHC no consumidores activos de alcohol e incluso en estadios iniciales de la cirrosis compensada.(6)

Reducir a 2g/día en pacientes con EHC avanzada o cirrosis.

Conclusión/ Indicación:

Dolor nociceptivo de carácter leve.

Consideraciones:

Evitar en → EHC o cirrosis que consuma activamente alcohol, cirrosis descompensada, IH aguda, malnutridos, o coadministración con fármacos potentemente inductores de enzimas hepáticas.(2)(5)(6)(3)

Interesante:

Se ha visto que la mitad de las sobredosis de paracetamol son no intencionadas por el desconocimiento acerca de fármacos duales que contienen paracetamol. Se ha visto también una infradosificación y, consecuentemente, pobre manejo del dolor debido a la falsa creencia que existe sobre la toxicidad del paracetamol en pacientes con EHC.(1)(5)(8)

AINE NO SELECTIVOS (INCLUYE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO)

Farmacología:

Son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa, por tanto, impiden la conversión del ácido araquidónico en PG y tromboxanos. La mayoría son metabolizados por el citocromo P450 y, tienen una amplia unión a la albúmina sérica, condicionando un aumento de los niveles séricos en los pacientes con EHC avanzada.

Todo esto asocia un riesgo aumentado de deterioro de función renal, trombocitopenia y, por tanto, sangrado gastrointestinal, además de ascitis resistente por retención de sodio.

Consideraciones:

Los AINEs tópicos, como el diclofenaco, podrían usarse de una forma segura debido a su acción local y escasa absorción sistémica, aunque se necesitan más estudios.

Conclusión/Indicación:

Los AINEs y el ácido acetilsalicílico deberían evitarse debido a las reacciones adversas graves renales y gastrointestinales. Contraindicados EHC avanzada o cirrosis.(1)(2)(5)(6)(3)

INHIBIDORES DE LA COX-2

Farmacología:

Elevada unión a proteínas plasmáticas (97%). Menos efectos adversos gastrointestinales y renales que AINEs pero mayor riesgo de eventos cardiovasculares. No existen estudios suficientes que establezcan su seguridad en pacientes con EHC avanzada.

Posología:

En caso de usar celecoxib, la ficha técnica indica reducir la dosis un 50% en pacientes con EHC Child-Pugh B (o albumina sérica 25-35mg/ml). No siendo necesario ajustes en Child-Pugh A (o albúmina sérica >35) y, estando contraindicado en Child-Pugh C (o albúmina sérica <25 mg/ml).

Conclusión/ Indicación:

A pesar de la indicación de ficha técnica, se recomienda evitar su uso en la EHC avanzada ya que no existen estudios suficientes que establezcan su seguridad en este grupo poblacional.(2)(6)

METAMIZOL

Antipirético y analgésico ampliamente utilizado en algunos países como el nuestro.

Farmacología:

Al igual que los AINEs, es un inhibidor de las PG, aunque con menor potencia antiinflamatoria. Induce al citocromo P450 por lo que puede causar múltiples interacciones farmacológicas. En algunos países no está comercializado por el riesgo de agranulocitosis y aplasia de médula ósea.

Conclusión/Indicación:

No requiere ajustes en tratamientos de corta duración pero se aconseja evitar dosis elevadas. No se dispone de experiencia clínica en tratamientos prolongados en la IR ni EHC avanzada o cirrosis, por lo que están contraindicados en este grupo.(3)(2)

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Farmacología:

La mayoría de los mórnicos se metabolizan en el hígado por oxidación hepática y glucuronidación. Aclaramiento dependiente de unión a proteínas plasmáticas, flujo hepático y capacidades de las enzimas hepáticas. Por tanto, ante una IH, aumenta de la t_{1/2} de los mismos y, su acumulación plasmática condiciona un aumento de efectos adversos (sedación, estreñimiento o la aparición/ empeoramiento de la encefalopatía hepática).

Conclusión/Indicación:

Cuando iniciamos una terapia con opioides, debemos utilizar las dosis más bajas posibles (reducir un 25-50%) y aumentar los intervalos entre las dosis. Es necesario, monitorizar signos de sedación y/o estreñimiento que predisponen a la aparición de encefalopatía hepática, poniendo en aviso al paciente y cuidadores, e interrumpiendo el tratamiento si aparecen. A pesar

de las precauciones, con frecuencia, son la mejor opción para el manejo del dolor en este grupo, especialmente al final de la vida.(1)(2)(6)(3)

Consideraciones:

En general, debemos utilizar opioides de formulación inmediata, evitar las formulaciones retardadas y aumentar el intervalo de dosificación (cada 6-12h) en la IH.

Evitar, en general, los mórficos que sean profármacos como la oxicodona, meperidina, codeína o la hidrocodona.

Utilizar preferentemente tramadol, fentanilo o hidromorfona.(2)

TRAMADOL (VO/SC)

Farmacología:

En comparación con otros opioides, es menos sedante y produce menos depresiones respiratorias. No obstante, puede bajar el umbral convulsivo y precipitar un síndrome serotoninérgico si se toma junto a ISRS o ADT.(1)(6)

Posología:

Empezar con 12.5-15 mg/8 h (2) o 25 mg/8 h (6)(3) o 50 mg/12 h(1) en IH crónica o cirrosis compensada.

Conclusión/Indicación:

Dolor nociceptivo de carácter moderado.(6)

Consideraciones:

Utilizar con precaución si uso concomitante de ISRS o ADT.

Evitar → cirrosis descompensada e historia de convulsiones.(1)(5)(3)

FENTANILO TRANSDÉRMICO

Farmacología:

Opioide mayor sintético 80-100 veces más potente que la morfina. Metabolizado en hígado a metabolitos inactivos, no tóxicos. Menos hipotensor comparado con otros opioides debido a su menor liberación histaminérgica.(1)(5)(6)

Posología:

Si va a utilizarse una dosis puntual, no precisa ajuste de la misma.

En el tratamiento de mantenimiento, debemos reducir dosis y frecuencia un 25-50%.

Conclusión/Indicación:

Opción segura en el dolor agudo/crónico de carácter severo (3) en la EHC. Especialmente útil si asocian IR. Se desconoce si su metabolismo se ve alterado cuando la EHC presenta IH grave por falta de estudios.(2)(5)(6)

Consideraciones:

No se recomienda el parche transdérmico de fentanilo hasta haber evaluado las necesidades diarias totales de opioides con opioides de acción corta.(1)

HIDROMORFONA

Farmacología:

Metabolizada únicamente por glucuronidación en metabolitos inactivos, vía que se conoce preservada incluso en la EHC avanzada. Por tanto, su metabolismo y $t_{1/2}$ está menos afectada en la EHC avanzada. La $t_{1/2}$ también está menos afectada si existe IR concomitante, comparado con otros opioides.

Posología:

En la EHC moderada, se recomienda reducir a la mitad la dosis y frecuencia de administración, es decir, iniciando con 1 mg. (1)(6)

Conclusión/Indicación:

Dolor agudo/crónico de carácter moderado-severo.(1)(6)

Consideraciones:

Derivado semisintético de la morfina que se utiliza desde hace años en otros países. Actualmente también comercializada en España pero únicamente en su forma de liberación sostenida. Por lo que, actualmente no podemos hacer uso de la forma de liberación inmediata en nuestro país. A pesar de que las recomendaciones generales defienden evitar cualquier opioide en su forma de liberación prolongada(1), la ficha técnica de éste permite su uso con precaución en la IH leve-moderada, reduciendo dosis y frecuencia de administración.

MORFINA (VO/SC)

Farmacología:

Metabolismo hepático principalmente por glucuronidación en otros 2 metabolitos. Uno con propiedades analgésicas (morfina-6-glucurónido) y otro con efectos neurotóxicos como la confusión, convulsiones y depresión respiratoria. Además, en el contexto de IR, los metabolitos neurotóxicos se excretan con mayor dificultad.

La biodisponibilidad oral está aumentada hasta el 100% en pacientes con IH severa o cirrosis debido a la disminución del primer paso hepático y su $t_{1/2}$ puede estar aumentada hasta 2 veces. Amplia variabilidad interindividual.

Posología:

Reducir dosis y frecuencia de administración un 50% en EHC avanzada o cirrosis, e ir ajustando de manera gradual.(1)

Conclusión/ Indicación:

Dolor agudo/crónico de carácter moderado.

Consideraciones:

Evitar su uso en pacientes cirróticos con IR y las formulaciones de liberación prolongada.(1)(6)

OXICODONA (VO)

Farmacología:

Inicio de acción y efecto analgésico es muy variable.

Conclusión/ Indicación:

Dolor agudo/crónico de carácter severo.

Posología: empezar con $\frac{1}{2}$ o $\frac{1}{3}$ de dosis en la EHC moderada y prolongar intervalo de administración.

Consideraciones:

Contraindicado en EHC avanzada o cirrosis.(6)

METADONA (VO/SC)

Farmacología:

Opioide sintético. Su $t_{1/2}$ no se afecta en pacientes con IH leve-moderada, pero si está prolongada en IH grave.

Conclusión/Indicación:

Dolor agudo/crónico de carácter moderado-severo.(1)

MEPERIDINA O PETIDINA (SC, IM, IV) Y CODEÍNA:

Farmacología:

Elevada unión a proteínas séricas. Biodisponibilidad oral variable. Elevado riesgo de acumulación de metabolitos intermedios y activos tóxicos. Efecto analgésico impredecible y riesgo de toxicidad elevado en pacientes con EHC avanzada o cirrosis.

Conclusión/Indicación:

Evitar meperidina y codeína en la EHC avanzada(1)(6). En la EHC leve-moderada, la meperidina podría utilizarse en dosis reducidas, no existiendo recomendaciones posológicas específicas.(9)

ANALGÉSICOS COADYUVANTES EN EL DOLOR NEUROPÁTICO

Diferentes opiniones:

Mientras que unos autores prefieren el uso de ISRS y IRSN frente a ADT (2), otros recomiendan ADT frente a ISRS o IRSN en la EHC. (1) No obstante, todos coinciden en dos aspectos: utilizar la gabapentina y pregabalina como primera línea en el dolor neuropático y, evitar el uso de la duloxetina en todos los pacientes con EH. (1)(2) Los ISRS no son tan efectivos como los ADT en el manejo del dolor neuropático y, aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal por varices.(1)

ANTICONVULSIVOS:

GABAPENTINA Y PREGABALINA

Farmacología:

No se metabolizan por el hígado ni tienen elevada unión a proteínas plasmáticas, por lo que son generalmente seguros en pacientes con EHC. Sin embargo, se debe tener precaución en la IR debido a su gran eliminación por esta vía. (1)(2)(6)

Posología:

Titular lentamente empezando con bajas dosis para evitar la sedación y el mareo. Recordar el efecto de acción retardada que presentan.(3)

Gabapentina: Empezar con 300 mg/24h. Dosis mantenimiento 300-600 mg/8h. Pregabalina: Empezar con 25 mg/12 h, incluso 25 mg/24 h. Dosis de mantenimiento 75-150 mg/12h, pudiendo necesitar dosis y frecuencia menores debido al ajuste de función renal.(2)(6)

Conclusión/Indicación:

Primera línea como coadyuvante en el dolor neuropático en la EHC.

Consideraciones:

No interrumpir bruscamente por riesgo de síndrome de abstinencia y convulsiones por efecto rebote.(1)(6)(3)

CARBAMACEPINA

Farmacología:

Potente inductor de enzimas hepáticas.

Conclusión/Indicación:

Evitar en EHC avanzada o cirrosis ya que puede precipitar una rápida descompensación y existen alternativas más seguras.(6)

Otros antiepilépticos, como la fenitoína o el ácido valproico también se deben evitar en pacientes con EHC avanzada.(2)

ANESTÉSICO (LIDOCAÍNA) TÓPICO EN PARCHES:

Farmacología:

Baja (3-5%) absorción sistémica a través de la piel.(1)(6)

Posología:

No precisa ajuste de dosis en EHC leve-moderada, aunque debe usarse con precaución si existe IH grave (Child-Pugh C).(1)(6)(3)

Conclusión/Indicación:

Alivio del dolor en zonas limitadas con piel intacta.

Consideraciones:

Aplicar en zona afectada 1 v/día hasta 1v/12 horas. Utilizar solamente el número de apósitos necesarios para control del dolor. No aplicar más de 3 apósitos al mismo tiempo. Pueden cortarse para cubrir áreas de menor tamaño.(1)(6)

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT):

Farmacología:

Importante primer paso hepático y transformaciones por el citocromo P450.

Posología:

Empezar con 10 mg/noche vo y ajustar gradualmente teniendo en cuenta su inicio retardado de acción.

Utilizar la menor dosis de mantenimiento, 25 mg/24h. No superar los 50 mg/24h.

Conclusión/ Indicación:

Analgésicos efectivos como coadyuvantes en el dolor neuropático. Sin embargo, sus efectos anticolinérgicos y cardiovasculares dosis-dependientes hacen que sean mal tolerados en pacientes con EHC avanzada.

Consideraciones:

Se recomienda el uso de nortriptilina frente a amitriptilina o imipramina por menor acúmulo de metabolitos en la EHC.(1)(5)(6)

OTROS ANTIDEPRESIVOS (ISRS/ ISRN)

Farmacología:

Metabolismo hepático. En estos pacientes, aumenta la $t_{1/2}$ y disminuye su aclaramiento renal.

Posología:

Reducir dosis en pacientes con IH o IR.

Conclusión/ Indicación:

Coadyuvantes en el manejo del dolor neuropático.

Consideraciones:

Su combinación con neurolépticos y antiepilépticos puede producir un síndrome serotoninérgico. Se desaconseja el uso de la duloxetina por haberse asociado a toxicidad hepática.(1)(2)(3)

RESUMEN

Como hemos visto el **paracetamol es el fármaco de primera elección**. Debemos **evitar el uso de AINEs y de metamizol**. En el tratamiento del **dolor refractario podemos utilizar el tramadol**. Cuando utilizemos opioides como el **fentanilo o la hidromorfona** se debe realizar un **estrecho seguimiento** del paciente durante su administración para ajustes de la dosificación. Y en el **dolor neuropático** podemos utilizar **gabapentina o pregabalina**.(2)

ABREVIATURAS

Enfermedad hepática crónica (EHC), enfermedad hepática (EH) insuficiencia hepática (IH), insuficiencia renal (IR), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), vía oral (VO), subcutánea (SC), intramuscular (IM), intravenosa (IV), antidepresivos tricíclicos (ADT), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRN), vida media ($t_{1/2}$), prostaglandinas (PG).

ENLACES DE INTERÉS

Si es necesario consultar información relativa a la hepatotoxicidad de los medicamentos, se recomienda recurrir a la base de datos Livertox, disponible en: <https://livertox.nih.gov>

Para información más detallada relativa al ajuste de dosis, se deben consultar las fichas técnicas en la página de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

BIBLIOGRAFÍA

1. Rakoski M, Goyal P, Spencer-Safier M, Weissman J, Mohr G, Volk M. Pain management in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2018 Jun 1 [cited 2021 Nov 14];11(6):135–40. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.711>
2. GarcíaCortés, M; González Amores, Y; Ortega-Alonzo,A; Romero Pérez,E ; Lara Romero C. Manejo de los fármacos de uso habitual en la enfermedad hepática crónica avanzada | RAPD Online | SAPD. RAPD online [Internet]. 2016 [cited 2021 Oct 27];39(4). Available from: <https://www.sapd.es/revista/2016/39/4/02>
3. De Medicamentos U. FARMACOTERAPIA INFORMAZIOA INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA. Infac [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 12];25(6). Available from: www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm.
4. Albillos Martínez A, Martínez González J. Hiperbilirrubinemia aislada, patrón bioquímico de colestasis y pruebas dirigidas a evaluar la función biosintética del hígado. In: Santolaria S, García-Pagan JC, editors. Test de laboratorio en gastroenterología y hepatología [Internet]. España: Elsevier; 2017 [cited 2021 Nov 13]. p. 109–26. Available from: <https://www-clinicalkey-es.m-hryc.a17.csinet.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491131106000084?scrollTo=%23hl0000753>
5. Hamilton PJ, Goldberg E, Chopra S. Management of pain in patients with advanced chronic liver disease or cirrhosis [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Oct 27]. Available from: https://www-uptodate-com.m-hryc.a17.csinet.es/contents/management-of-pain-in-patients-with-advanced-chronic-liver-disease-or-cirrhosis?search=Management of pain in patients with advanced chronic liver disease or cirrhosis &source=search_result&selectedTit
6. Walling AM, Wenger N. Palliative care for patients with end-stage liver disease - UpToDate [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 31]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/palliative-care-for-patients-with-end-stage-liver-disease?search=Enfermedad hepatica avanzada&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
7. Paracetamol Apotex 1 g comprimidos EFG [Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [cited 2021 Nov 10]. p. 2–6. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/69481/Prospecto_69481.html
8. Saab S, Konyon PG, Viramontes MR, Jimenez, MA, Grotts J F, Hamidzadah, W et al. Limited Knowledge of Acetaminophen in Patients with Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2021 Oct 27];4(4):281–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28097095/>
9. Ficha técnica Petidina Panpharma 50mg/ml solución inyectable EFG [Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 2019 [cited 2021 Nov 12]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80314/FT_80314.html