



## DOLOR

Vol. 37. Supl. 1 Abril-Junio 2014

pp S56-S59

## Manejo del dolor en el paciente con insuficiencia hepática o renal

Dr. Jonathan Jair Mendoza-Reyes\*

\* Subjefe del Servicio de Apoyo Respiratorio del Hospital Ángeles Pedregal. Secretario adjunto de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD).

El alivio del dolor es fundamental para mejorar la calidad de vida de cada paciente, incluyendo pacientes con enfermedad hepática y/o renal. Por lo tanto, la elección del analgésico adecuado requiere el entendimiento de su farmacocinética, farmacodinamia y los posibles efectos adversos.

A falta de evidencia existente con respecto a la seguridad y la eficacia de los tratamientos farmacológicos del dolor en pacientes con insuficiencia hepática o renal, los médicos muestran una variabilidad significativa en sus recomendaciones para el uso de analgésicos en estas poblaciones, situación que lleva a un tratamiento insuficiente del dolor en estos pacientes.

### CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS

Los fármacos de administración oral se absorben desde el tracto gastrointestinal a la vena porta y pueden someterse a metabolismo sustancial en el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica, un fenómeno conocido como «efecto de primer paso». La cirrosis puede conducir a la formación de corto-circuitos porto-sistémicos y al desarrollo de circulación colateral. Una fracción considerable de la sangre, que normalmente debe llegar a la vena porta, puede fluir a través de esta circulación colateral, con la consiguiente reducción del flujo sanguíneo mesentérico a través del hígado. Los fármacos con proporciones de extracción hepática intermedia o alta, han aumentado su biodisponibilidad oral en pacientes con cirrosis, como resultado de la reducción de metabolismo de primer paso<sup>(1,2)</sup>.

Una característica de la enfermedad hepática, especialmente la cirrosis, es una alteración en la producción de proteínas de unión a fármacos, tales como albúmina y ácido alfa1-glicoproteína. La disminución de los niveles de estas proteínas

causán un aumento en la fracción libre de fármacos, lo que es particularmente importante para fármacos con elevada unión. Debido a que sólo la fracción libre de los fármacos puede entrar o abandonar el compartimiento tisular, disminuciones en las proteínas de unión repercuten en la distribución de los fármacos, incrementando el volumen de distribución de ciertos fármacos<sup>(1)</sup>. La excreción biliar de algunos fármacos o metabolitos puede estar reducida en pacientes con enfermedad hepática, lo que requiere reducción de la dosis o evitar estos fármacos. Sin embargo, los estudios de este efecto son bastante limitados<sup>(2)</sup>.

La función renal se deteriora con frecuencia en pacientes con enfermedad hepática grave. El deterioro renal que se produce en la enfermedad hepática severa sin ninguna evidencia por laboratorio, anatómica o clínica de otra causa se denomina síndrome hepatorenal<sup>(1)</sup>. Los pacientes con este síndrome pueden mostrar una disminución significativa del aclaramiento renal. Además del nivel de creatinina en suero, el aclaramiento de creatinina calculado utilizando el método de Cockcroft y Gault predice adecuadamente la tasa de filtración glomerular (TFG) en los pacientes cirróticos con función renal normal, pero sobreestimar la TFG en los pacientes cirróticos con insuficiencia renal<sup>(2)</sup>.

El metabolismo y la eliminación de la mayoría de los analgésicos, incluyendo paracetamol (acetaminofén), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los opioides, puede verse afectada en pacientes con enfermedades hepática y/o renal<sup>(2)</sup>. La acumulación del fármaco y el aumento de los efectos secundarios son situaciones que podrían ocurrir como consecuencia de estas fallas. La enfermedad hepática y/o renal alteran la farmacocinética, pero los fármacos per se pueden también alterar la función de estos órganos.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

## ANALGÉSICOS EN PACIENTES HEPATÓPATA Y NEFRÓPATA

El manejo del dolor en pacientes que presentan una falla orgánica es un reto debido a la falta de lineamientos para el uso de analgésicos en estas poblaciones.

### Acetaminofén (paracetamol)

El paracetamol es considerado el analgésico de primera opción para varias condiciones dolorosas de tipo nociceptivo, ya sean agudas o crónicas<sup>(1)</sup>. Debemos descartar la idea errónea de que el paracetamol está estrictamente contraindicado en pacientes con enfermedad hepática. El paracetamol es un analgésico eficaz y seguro para los pacientes con enfermedad crónica del hígado cuando se usa a dosis bajas, siempre y cuando no exista un consumo activo de alcohol. Para los pacientes con la ingestión crónica de alcohol activa y cirrosis, el acetaminofén puede ser usado en un máximo de 2 gramos por día. Aunque algunos estudios muestran que 4 gramos de paracetamol al día suelen ser seguros en pacientes con cirrosis que no están consumiendo alcohol activamente, la mayoría de los autores recomiendan no más de 2 gramos por día para mantenerse muy por debajo de los niveles de toxicidad<sup>(3)</sup>.

A dosis terapéuticas, el paracetamol no se ha asociado con alteraciones en la función renal, ya que no modifica el flujo sanguíneo renal ni la tasa de filtración glomerular aun en el riñón bajo estrés<sup>(4,5)</sup>.

### AINE - no selectivos

Los AINE están asociados con un mayor riesgo de hemorragia varicosa, deterioro de la función renal, y el desarrollo de ascitis resistente a diuréticos. Por lo tanto, los AINE (incluyendo ácido acetilsalicílico) en general, deben evitarse en pacientes con cirrosis<sup>(8,9)</sup>. De igual manera los AINE han sido asociados a daño renal agudo y a progresión de la enfermedad en pacientes con daño renal crónico<sup>(6)</sup>.

**Lesión gastrointestinal.** Los AINE inhiben la producción de prostaglandinas involucradas en la protección de la mucosa gastrointestinal de los agentes nocivos, tales como el ácido gástrico. También inhiben la producción de tromboxano A2 que conduce a la agregación de plaquetas. Múltiples estudios han demostrado que los pacientes que toman aspirina u otros AINE aumentan por lo menos tres veces más la probabilidad de sufrir sangrado gastrointestinal grave de las úlceras pépticas en comparación con los pacientes que no toman AINE. Este riesgo puede aumentar aún más en pacientes que tienen una coagulopatía subyacente, tal como se produce en los pacientes con cirrosis avanzada<sup>(2,7)</sup>.

**Lesión hepática.** Aproximadamente 10% de las fallas hepáticas relacionadas con medicamentos se deben al uso de

AINE. El mecanismo de acción de este daño se considera idiosincrático, dosis independiente y dependiente de la susceptibilidad individual. La aspirina es la excepción al tener un mecanismo dosis dependiente. El riesgo de daño hepático varía entre substancias, de tal modo que medicamentos como nimesulida y lumiracoxib han salido del mercado en algunos países. Así mismo se ha observado alta incidencia de hepatotoxicidad con dosis elevadas de aspirina y diclofenaco. Aunque las propiedades farmacocinéticas de ciertos AINE parecen no alterarse en presencia de enfermedad hepática leve a moderada, estas sustancias deben evitarse en pacientes con enfermedad avanzada del hígado debido al aumento en el riesgo de efectos adversos. Si se utiliza en pacientes con enfermedad leve a moderada, ibuprofeno, diclofenaco y etodolaco se pueden administrar en dosis normales, mientras que para naproxeno, sulindaco y celecoxib es necesaria una reducción de la dosis<sup>(2,7)</sup>.

**Lesión renal.** Los AINE pueden inducir dos diferentes formas de insuficiencia renal aguda: mediada hemodinámicamente y nefritis intersticial aguda. Aunque las prostaglandinas renales son principalmente vasodilatadoras, no tienen un papel importante en la regulación de la hemodinamia renal en sujetos sanos, ya que la tasa basal de la síntesis de prostaglandinas es relativamente baja. Por el contrario, la liberación de estas hormonas (en particular la prostaciclina y prostaglandina E2) se incrementa por la enfermedad glomerular subyacente, insuficiencia renal, hipercalcemia, y por angiotensina II y norepinefrina. La secreción de estas últimas hormonas se incrementa en situaciones de deplección de volumen, tales como la cirrosis, la insuficiencia cardíaca, y el agotamiento del volumen real debido a pérdidas de agua<sup>(1,2)</sup>. Los AINE inhiben las acciones compensatorias de las prostaglandinas inhibiendo su síntesis; esta inhibición disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG) y el flujo renal. Los sujetos con mayor predisposición para sufrir daño renal después de usar AINE son aquellos con disminución en la función renal, ascitis y una significante retención de sodio<sup>(7)</sup>.

**Efecto sobre la generación de ascitis.** Estos agentes reducen la capacidad de los riñones para excretar sodio y agua y pueden ser responsables de la formación de ascitis. Otra preocupación relacionada con el uso de AINE en pacientes con cirrosis es que disminuyen los efectos natriuréticos de los diuréticos en pacientes con ascitis lo que conduce a una alteración del agua libre y el empeoramiento de la ascitis y el edema<sup>(2,9)</sup>.

### Inhibidores COX-2

Los inhibidores selectivos de la COX-2 son analgésicos efectivos, que se asocian con una menor incidencia de toxicidad gastrointestinal y renal. Sin embargo, han sido asociados con un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares

adversos<sup>(7,8)</sup>. Su asociación con daño hepático es poco común se reporta una incidencia anual de un caso por cada 100,000 personas expuestas<sup>(9)</sup>.

En los modelos animales de cirrosis y ascitis, los inhibidores selectivos COX-2 causan disminución significativamente menor en el filtrado glomerular, el volumen de orina y la depuración de agua libre comparado con los AINE tradicionales. La evidencia experimental de la expresión de COX-2 en el riñón y su importancia en la homeostasis renal se establece con claridad. Por lo tanto, es difícil imaginar que la inhibición de la COX-2 presentaría menos problemas renales que los AINE no selectivos en pacientes cirróticos. Estos hallazgos, junto con el descenso de la TFG en varios pacientes y la falta de estudios de uso a largo plazo, conducen a la conclusión de que la prescripción de los inhibidores COX-2 debe ser particularmente restrictiva en pacientes con enfermedad hepática<sup>(1,2)</sup>.

### Opioides

Los opioides son un grupo farmacológico ampliamente usado en el tratamiento del dolor moderado a severo de diversas etiologías. Sin embargo, deben utilizarse con precaución en pacientes hepatopatas. El fentanyl parece ser seguro en pacientes con disfunción hepática moderada. La morfina, oxicodona e hidromorfona se deben utilizar en dosis reducidas y prolongar los intervalos de administración. El tramadol puede ser seguro, pero la experiencia es limitada y por lo tanto no se debe utilizar en aquéllos con cirrosis avanzada. La administración crónica de cualquier opioide puede conducir a la tolerancia que requieren dosis crecientes y por lo tanto un mayor riesgo de precipitar o desencadenar encefalopatía hepática<sup>(2)</sup>.

Como regla general, estos medicamentos se metabolizan a través de oxidación hepática y glucuronidación. El aclaramiento de los opioides depende de su unión a proteínas plasmáticas, el flujo sanguíneo hepático y la capacidad de las enzimas hepáticas. Las vías enzimáticas oxidativas y el aclaramiento de los opioides están alteradas en la cirrosis, lo que puede conducir a la acumulación de metabolitos tóxicos<sup>(1,10)</sup>. Aunque tras metabolizarse se producen sustancias menos activas, en algunas circunstancias estos metabolitos tienen mayor potencia que el compuesto original o producen más efectos adversos tras su acumulación. La mayoría de los metabolitos opioides se eliminan por vía renal<sup>(10)</sup>.

La buprenorfina, fentanyl, remifentanyl son los opioides de elección en el paciente nefrópata<sup>(10)</sup>.

### Antidepresivos

Varios estudios han demostrado la eficacia de los antidepresivos tricíclicos (ATC) como tratamiento para el dolor neuropático. Estos fármacos son ampliamente metabolizados

por los citocromos hepáticos, CYP2D6 en particular. En pacientes con enfermedad hepática donde se espera una disminución de la actividad del citocromo, una acumulación de estos fármacos es posible. En esta población, el tratamiento con antidepresivos tricíclicos deben iniciarse a dosis bajas con titulación lenta<sup>(1,10)</sup>. Estos fármacos no requieren ajuste en el paciente nefrópata.

El uso de estos fármacos, tales como la venlafaxina y la duloxetina para el tratamiento del dolor neuropático está aumentando. La venlafaxina sufre significativa biotransformación hepática, a varios metabolitos inactivos y uno activo, esto mediado principalmente por el CYP2D6 y en menor medida por el CYP3A4. Su uso en el paciente nefrópata si requiere ajuste en su dosificación. Se ha evidenciado hepatotoxicidad por duloxetina. Los pacientes con enfermedad hepática preexistente parecen estar en mayor riesgo de lesión hepática inducida por este fármaco. Estos hallazgos llevaron al fabricante a incluir una advertencia en la etiqueta del producto indica que «la duloxetina no debe ordinariamente ser prescrita a un paciente con consumo abundante de alcohol o evidencia de enfermedad hepática crónica.» Así mismo su uso debe evitarse en presencia de daño renal severo<sup>(1,6)</sup>.

### Antiepilepticos

Los antiepilepticos son la segunda clase de fármacos más utilizados en el tratamiento del dolor neuropático. Entre ellos, la gabapentina y la pregabalina son actualmente de uso frecuente como medicamentos de primera línea. La disposición de la gabapentina y la pregabalina es probablemente inalterada en pacientes con insuficiencia hepática, ya que ambos fármacos se excretan por vía renal sin metabolismo anterior y no se unen a las proteínas plasmáticas. Además, la gabapentina no ha sido asociada claramente a lesión hepática, y por lo tanto representa la elección más segura para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con enfermedad hepática. Varios casos de hepatotoxicidad por pregabalina se han informado<sup>(1)</sup>. Debemos siempre tener en mente la posible, aunque rara, posibilidad de lesión hepática inducida por pregabalina o el agravamiento de una lesión hepática previa. La dosis de ambos antiepilepticos deberá ajustarse, con base en la TFG, en presencia de daño renal; requiriendo en algunos casos dosis adicionales tras el uso de hemodiálisis.

Otros como la carbamazepina han sido utilizados para el tratamiento de algunos modelos de dolor neuropático, sin embargo están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática, debido al importante riesgo de hepatotoxicidad<sup>(6,10)</sup>.

### CONCLUSIONES

El miedo de agravar una enfermedad hepática o renal preexistente a menudo conduce al deficiente tratamiento del dolor en

pacientes con insuficiencia orgánica de este tipo. Sin embargo, en algunas situaciones, tales como el dolor postoperatorio, evitar el uso de analgésicos no sería ético. Los analgésicos

se pueden utilizar en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, pero la elección del fármaco y su dosis se debe hacer con cuidado.

## REFERENCIAS

1. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y. Analgesics in patients with hepatic impairment. *Drugs*. 2012;72:a645-1669.
2. Hamilton JP, Goldberg E, Chopra S, et al. Management of pain in patients with cirrhosis. *UpToDate*. 2012.
3. Periáñez-Parraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, et al. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104:165-184.
4. Covarrubias-Gómez A, González-García JL, Betancurt-Sandoval J, Mendoza-Reyes JJ. El dolor agudo perioperatorio y el paracetamol: una visión basada en la evidencia. *Rev Mex Anest*. 2013;36:47-55.
5. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2007;11:525-548.
6. Plantiga L, Grubbs V, Sarkar U, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med*. 2011;9:423-430.
7. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician*. 2009;80:1371-1378.
8. Runyon BA. A primer on detecting cirrhosis and caring these patients without causing harm. *Int J Hepatol*. 2011; ID 801983, 8 pages.
9. Chandok N, Watt K. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:451-458.
10. Mercadante S, Arcuri E. Opioids and renal function. *J Pain*. 2004;5:2-19.