



Protocolo del estudio: *Evaluación de una intervención farmacéutica para el uso seguro de medicamentos en pacientes con cirrosis hepática*

Study protocol: evaluation of a pharmaceutical intervention for safe use of medications in patients with liver cirrhosis

AUTORES

(1,2) Andrea Rodríguez Esquíroz
[ORCID: 0009-0006-8635-6084]

(1,2) Lorea Sanz Álvarez
[ORCID: 0000-0003-0571-5438]

(1,2) Amaya Echeverría Gorriti
[ORCID: 0000-0001-9225-5323]

(1,3) Patricia García González
[ORCID: 0000-0002-5029-9368]

(1,2) Marta Marín Marín
[ORCID: 0000-0002-0609-6467]

(1) Javier Gorricho Mendivil
[ORCID: 0000-0003-3609-9922]

(4) Juan Isidro Uriz Otano

(1,2) Javier Garjón Parra
[ORCID: 0000-0002-0126-7431]

(5,6) Inés Aguinaga Ontoso
[ORCID: 0000-0002-2882-930X]

FILIACIONES

(1) Subdirección de Farmacia y Prestaciones.
Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.
PAMPLONA, ESPAÑA.

(4) Servicio de Digestivo, Unidad de Hepatología.
Hospital Universitario de Navarra.
Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.
PAMPLONA, ESPAÑA.

(2) Grupo de Investigación en Atención Primaria.
Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra
(IdISNA).
PAMPLONA, ESPAÑA.

(5) Departamento de Ciencias de la Salud.
Universidad Pública de Navarra. Instituto de
Investigación Sanitaria de Navarra (IdISNA).
PAMPLONA, ESPAÑA.

(3) Servicio de Farmacia. Hospital García Orcoyen.
ESTELLA, ESPAÑA.

(6) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
Instituto de Salud Carlos III.
MADRID, ESPAÑA.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

RESUMEN

La cirrosis hepática es el estadio final de la hepatopatía crónica y puede conllevar a un deterioro de la función hepática. Al ser el hígado el principal órgano metabolizador del organismo, en pacientes con cirrosis hepática se producen alteraciones que pueden afectar a la eficacia y seguridad de los medicamentos. Hay muchos medicamentos para los que se debe adaptar la dosis o están contraindicados. Se ha detectado una falta de información en este campo por parte de los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes, en parte motivada por la falta de guías clínicas específicas sobre el manejo de medicamentos en estos pacientes.

El objetivo es presentar el protocolo de un estudio para la evaluación de una estrategia de minimización de riesgos relacionadas con el uso de medicamentos. Ésta consistió en hacer revisiones farmacoterapéuticas por parte de farmacéuticos de Atención Primaria (FAP) a pacientes con cirrosis hepática y de dar formación específica a los profesionales sanitarios.

Los FAP realizaron propuestas (ajuste de dosis, sustitución por alternativas más seguras, suspensión o monitorización de reacciones adversas) a través de la historia clínica informatizada teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad (*Child-Pugh*) y el resto de comorbilidades, dirigidas a los médicos responsables de la farmacoterapia del paciente (médico hepatólogo, de Atención Primaria u otras especialidades), quienes realizarán las modificaciones que consideren oportunas.

Para evaluar esta estrategia, se realizará un análisis que valore el grado de aceptación de estas propuestas. Los resultados obtenidos nos aportarán información sobre el impacto de la revisión del farmacéutico en la disminución de los riesgos asociados a medicamentos en estos pacientes. Este estudio nos ayudará a diseñar de herramientas de ayuda a la prescripción integradas en la prescripción electrónica, para ayudar en la toma de decisiones a todos los profesionales sanitarios implicados en la farmacoterapia de los pacientes.

PALABRAS CLAVE // Hígado; Cirrosis hepática; Seguridad; Tratamiento; Prescripciones; Farmacia.

ABSTRACT

Liver cirrhosis is the final stage of chronic liver disease and can lead to deterioration of liver function. Because the liver is the main metabolizing organ, patients with liver cirrhosis experience changes that can affect drug effectiveness and safety. There are many drugs whose dosage must be adjusted or which are contraindicated. A lack of information in this field has been detected among health professionals who care for these patients, partly due to the lack of specific clinical guidelines on the management of drugs.

The objective is to present the protocol of a study for the evaluation of a strategy to minimize risks related to the use of medications. This consisted of medication reviews of patients with liver cirrhosis carried out by primary care pharmacists and specific training for health professionals.

The pharmacists made proposals (dose adjustment, substitution for safer alternatives, suspension or monitoring of adverse reactions) through the computerized clinical history, taking into account the stage of the disease (*Child-Pugh*) and other comorbidities, directed to the doctors responsible for the patient's pharmacotherapy (hepatologist, primary care doctor or other specialists), who will make the changes they deem appropriate.

To evaluate this strategy, an analysis will be conducted to assess the degree of acceptance of these proposals. The results obtained will provide us with information on the impact of the pharmacist's review on reducing the risks associated with medications in these patients. This study will help us to design prescription support tools integrated into electronic prescribing to aid decision-making for all healthcare professionals involved in the patients' pharmacotherapy.

KEYWORDS // Liver; Liver Cirrhosis; Safety; Therapeutics; Drug Prescriptions; Pharmacy.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

A Rodríguez Esquíroz es la investigadora principal del proyecto y lideró la redacción del protocolo de investigación. Todos los autores participan en las diferentes fases del proyecto y contribuyeron a la publicación del manuscrito: tanto en la idea inicial y el diseño del proyecto, así como en la redacción y revisión crítica, dando su aprobación a la versión final del manuscrito. Todos los autores son corresponsables de la revisión del manuscrito, así como de la discusión de todos los aspectos incluidos en él.

FINANCIACIÓN

No hubo.

CORRESPONDENCIA

Andrea Rodríguez Esquíroz

arodries@navarra.es

Plaza de la Paz, s/h. CP 31002. Pamplona, España.

CITA SUGERIDA

Rodríguez Esquíroz A, Echeverría Gorriti A, Marín Marín M, Sanz Álvarez L, García González P, Gorricho Mendivil J, Uriz Otano JI, Garjón Parra J, Aguinaga Ontoso I. Protocolo del estudio *Evaluación de una intervención farmacéutica para el uso seguro de medicamentos en pacientes con cirrosis hepática*. Rev Esp Salud Pública. 2026; 100: 26 de enero e202601004.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es el estadio final de la hepatopatía crónica, es de carácter progresivo, está caracterizada por fibrosis avanzada y formación de nódulos de regeneración, que lleva a un deterioro más o menos marcado de la función hepática. La gravedad y el pronóstico de la enfermedad se miden con escalas como la *Child-Pugh*, que dan una idea de la funcionalidad del hígado y el estado de la enfermedad (1).

Dado que el hígado es el principal órgano metabolizador de nuestro organismo e interviene en la eliminación de múltiples sustancias, la cirrosis produce cambios en el comportamiento de los fármacos en el organismo (cambios farmacocinéticos). También se producen cambios en la farmacodinamia, es decir, cambios de la relación entre la exposición a un medicamento y sus efectos clínicos o toxicidad, ya que se altera el número y sensibilidad de los receptores, haciendo a estos pacientes más susceptibles a ciertas reacciones adversas a medicamentos (RAM) como las hemorragias o el fallo renal. Por lo tanto, es muy importante tener en cuenta la presencia de cirrosis hepática a la hora de la prescripción, la validación de prescripciones y la toma de medicamentos, ya que hay medicamentos que pueden requerir ajuste de dosis o, incluso, estar contraindicados. En general, los ajustes posológicos de los medicamentos en esta patología se deben hacer en función de su gravedad según la clasificación *Child-Pugh* (2,3).

La morbilidad asociada a las RAM constituye un grave problema de Salud Pública, ocasiona una gran demanda de los servicios asistenciales y un importante coste sanitario, condicionado por el aumento de la estancia hospitalaria (4). Por este motivo, el uso seguro de medicamentos debe ser prioritario a la hora de seleccionar la alternativa terapéutica más adecuada para cada paciente.

Algunos de los medicamentos contraindicados en cirrosis hepática son de uso extendido en la población. Es el caso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE, que aumentan el riesgo de fallo renal y hemorragia en estos pacientes), de algunos inhibidores de la bomba de protones (IBP) como pantoprazol o lansoprazol (que se han asociado a aumento del riesgo de peritonitis bacteriana espontánea), de ciertas estatinas como la atorvastatina (cuyas concentraciones plasmáticas aumentan desde fases iniciales de la enfermedad y, con ello, el riesgo de RAM), y de las benzodiacepinas (cuyo riesgo de RAM es mayor en este grupo de pacientes). Por otra parte, algunos de los medicamentos contraindicados no requieren receta médica y otros se utilizan de manera prolongada, indiscriminada y, en ocasiones, sin una clara indicación. En la mayoría de los casos existen alternativas terapéuticas seguras que podrían utilizarse (5-7).

Existe mucha evidencia sobre los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que produce esta enferme-

Este artículo tiene una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional. Usted es libre de Compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) bajo los siguientes términos: Atribución (debe darse el crédito apropiado, proporcionar un enlace a la licencia e indicar si se realizaron cambios. Puede hacerlo en cualquier manera razonable, pero no de alguna manera que sugiera que el licenciante lo respalda a usted o su uso); No comercial (no podrá utilizar el material con fines comerciales); Sin derivados (si remezcla, transforma o construye sobre el material, no puede distribuir el material modificado); Sin restricciones adicionales (no puede aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros hacer cualquier cosa que la licencia permita).
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

dad en diferentes medicamentos. Sin embargo, no existen guías específicas con recomendaciones sobre seguridad y dosificación en hepatopatía crónica avanzada, y las fichas técnicas de los medicamentos no proporcionan pautas de manejo y dosificación claras, sino que dan recomendaciones generales que en ocasiones no son concordantes con los datos de seguridad actuales (8-13). Ante esta situación, algunos grupos de profesionales de la salud, como un grupo holandés u otro canadiense, recogieron la evidencia y recomendaciones de expertos sobre seguridad y dosificación de medicamentos en cirrosis hepática (14) y las publicaron en un sitio web de acceso libre (5,7). Desde nuestro servicio, publicamos un boletín de actualidad farmacoterapéutica que recogía alguna de esta evidencia (6).

Por otra parte, se ha detectado falta de formación de los profesionales sanitarios sobre el uso de medicamentos en pacientes con cirrosis, por lo que, en muchas ocasiones, la presencia de cirrosis no se tiene en cuenta a la hora de prescribir ni de validar los tratamientos.

Los pacientes con cirrosis hepática presentan a menudo otras comorbilidades, lo que hace que para la sustitución de medicamentos contraindicados por alternativas más adecuadas haya que tener en cuenta el resto de patologías (15). De hecho, se estima que el 31% de los pacientes con cirrosis hepática está polimedicado (16). Es importante el abordaje multidisciplinar de estos pacientes, a menudo con múltiples patologías, para instaurar el tratamiento farmacológico más adecuado y seguro. Los farmacéuticos de Atención Primaria (FAP) tienen la función de revisar los tratamientos de estos pacien-

tes crónicos complejos, dando apoyo al médico de Atención Primaria, al hepatólogo de referencia y al resto de profesionales que los atienden.

En un análisis preliminar realizado desde nuestro servicio únicamente con datos seudonimizados de la base de datos integrada del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea BARDENA (Base de Análisis de Resultados de Navarra) (17), se observó que alrededor de un 25% de los pacientes de nuestra comunidad autónoma con diagnóstico de cirrosis hepática registrado en la historia clínica informatizada podría tener algún medicamento contraindicado en esta condición (18). Se consideró importante desarrollar una estrategia de seguridad que implicara hacer una revisión exhaustiva de los tratamientos de los pacientes con cirrosis para sustituir medicamentos no seguros por otros que sí lo sean o para ajustar las dosis.

Este artículo presente presentar un protocolo para la evaluación de una intervención de minimización de riesgos asociados a los medicamentos en pacientes con cirrosis hepática.

SUJETOS Y MÉTODOS



Hipótesis. Las propuestas de adecuación farmacoterapéutica en pacientes con cirrosis hepática basadas en una herramienta de reciente desarrollo sobre el tema, serán aceptadas por los médicos de Atención Primaria y hepatólogos responsables del paciente, y llevarán a cambios en los tratamientos de los pacientes que disminuirán los riesgos asociados a medicamentos.

Objetivos. El objetivo principal es determinar el grado de aceptación por los médicos de una intervención basada en

la revisión del tratamiento en pacientes con cirrosis hepática realizada por los FAP, encaminada a reducir los riesgos relacionados con el uso de medicamentos en esta población.

Los objetivos secundarios son:

- Conocer el grado de adecuación del tratamiento en pacientes con cirrosis hepática en nuestra comunidad autónoma.
- Conocer el grado de aceptación de las propuestas realizadas por los FAP en función de las propuestas realizadas (suspensión, ajuste de dosis, monitorización de RAM o sustitución por otra alternativa más segura).
- Conocer el grado de aceptación de las propuestas realizadas por los FAP en función de los grupos de medicamentos implicados.
- Conocer el grado de aceptación de las propuestas realizadas por los FAP en función del grado de severidad de la cirrosis hepática (*Child-Pugh*).
- Conocer el grado de aceptación de las propuestas realizadas por los FAP en función de las características clínicas de los pacientes.
- Conocer el grado de aceptación de las propuestas realizadas por los FAP en función de las características sociodemográficas de los pacientes.

Diseño del estudio. Se trata de un estudio de implementación de una estrategia de minimización de riesgos con medicamentos (19).

Descripción de la estrategia implementada.

Ámbito. Población atendida por el Servicio Navarro de Salud-Osaunbidea. Se excluyeron las personas que viven en centros sociosanitarios que cuentan con un Servicio de Farmacia propio.

Sujetos. Pacientes objeto de una estrategia de minimización de riesgos con medicamentos realizada por nuestro servicio.

Para la selección de pacientes, se hizo un corte transversal que incluyó a los pacientes adultos con diagnóstico registrado activo de cirrosis hepática a fecha de abril de 2024 en Navarra y con algún medicamento contraindicado en hepatopatía crónica avanzada de cualquier severidad (medicamentos incluidos en la **TABLA 1**) en el momento de la recogida de datos, que cumplieran con los criterios de inclusión y que no cumplieran ningún criterio de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico abierto en historia clínica informatizada de cirrosis hepática en abril de 2024 codificado con el CIAP-2 (Clasificación Internacional de Atención Primaria) más descriptor, o el CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades).
- Pacientes con medicamentos contraindicados en cirrosis hepática [**TABLA 1**] de cualquier gravedad (*Child-Pugh A-C*).

Tabla 1
Medicamentos contraindicados en hepatopatía crónica avanzada incluidos en el estudio y ATC⁽¹⁰⁾.

Principio activo	ATC	Principio activo	ATC
Pantoprazol	A02BC02	Naproxeno	M01AE02
Lansoprazol	A02BC03	Dexketoprofeno	M01AE17
Barnidipino	C08CA12	Tramadol y dexketoprofeno	N02AJ14
Nicardipino	C08CA04	Naproxeno y esomeprazol	M01AE52
Nitrendipino	C08CA08	Celecoxib	M01AH01
Enalapril y nitrendipino	C09BB06	Tramadol/celecoxib	N02AJ16
Atorvastatina	C10AA05	Etoricoxib	M01AH05
Atorvastatina y ezetimiba	C10BA05	Condroitin sulfato	M01AX25
Atorvastatina y amlodipino	C10BX03	Nebivolol	C07AB12
Atorvastatina, ácido acetilsalicílico y ramipril	C10BX06	Nebivolol e hidroclorotiazida	C07BB12
Diclofenaco	M01AB05	Triamtereno	C03DB02
Diclofenaco y misoprostol	M01AB55	Flurazepam	N05CD01
Aceclofenaco	M01AB16	Triazolam	N05CD05
Lornoxicam	M01AC05	Lormetazepam	N05CD06
Ibuprofeno	M01AE01	Midazolam	N05CD08
Ibuprofeno en combinación (fenilefrina, clorfenamina, pseudoefedrina)	M01AE51	Brotizolam	N05CD09
Paracetamol e ibuprofeno	N02BE51	Loprazolam	N05CD11
Codeína e ibuprofeno	N02AJ08	Zopiclona	N05CF01
Dexibuprofeno	M01AE14	Zolpidem	N05CF02

Criterios de exclusión:

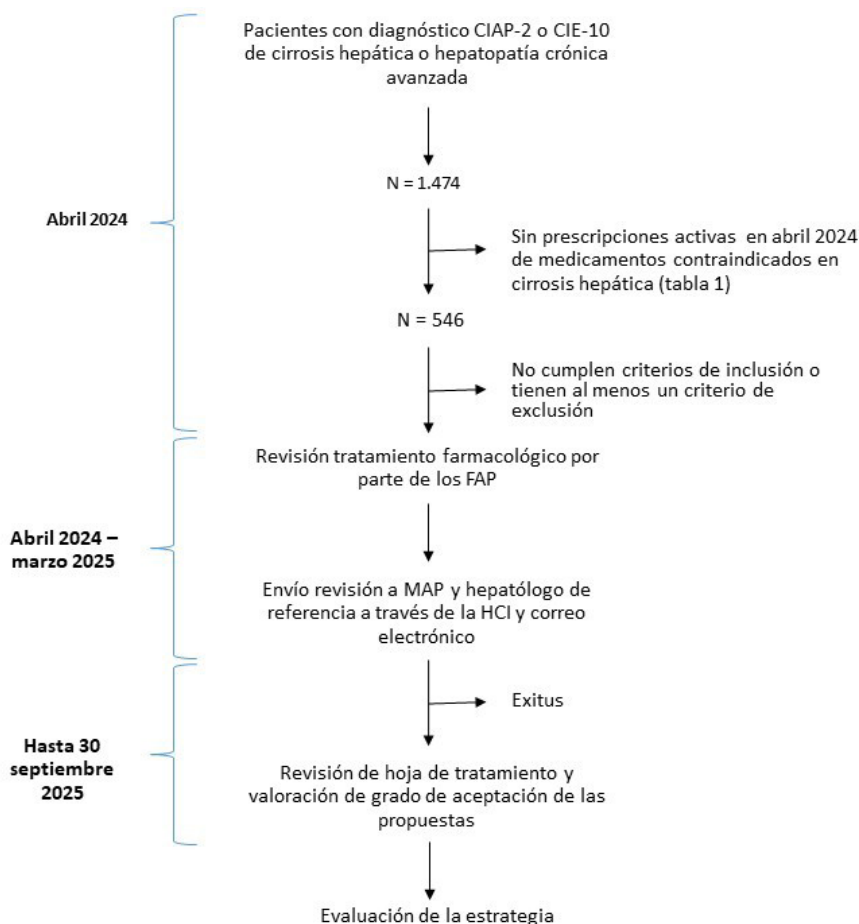
- Pacientes pediátricos.
- Pacientes con antecedentes de hepatopatía crónica avanzada resuelta por trasplante hepático.
- Pacientes de los que no disponíamos de datos clínicos en la historia clínica informatizada.

- Pacientes fallecidos durante el periodo comprendido entre la obtención de datos y el análisis de la aceptación de las propuestas.

Intervención.

La **FIGURA 1** muestra las diferentes etapas de la intervención, así como las fechas de realización de cada una de ellas.

Figura 1
Proceso de selección de los pacientes, revisión del tratamiento farmacológico y evaluación de la estrategia.



1. Revisión farmacoterapéutica.

Entre abril de 2024 y marzo de 2025, en los pacientes incluidos, los seis farmacéuticos de Atención Primaria de nuestra comunidad realizaron una revisión estructurada, individualizada y basada en evidencia del tratamiento farmacológico, consultando bases de datos específicas en hepatopatía avanzada, con el asesoramiento clínico de un médico especialista en Hepatología. A través de la historia clínica informatizada, se realizaron propuestas que podían ser de varios tipos: ajuste de dosis según estadio *Child-Pugh*; sustitución por alternativas más seguras; suspensión o monitorización de posibles RAM relacionadas con estos medicamentos. Los datos de los pacientes incluidos se consultaron en la base de datos integrada del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea y en la historia clínica informatizada.

Los datos de seguridad y dosificación de los medicamentos, las alternativas terapéuticas y la indicación o contraindicación del tratamiento se consultaron en las fichas técnicas de los medicamentos (20), las base de datos *Geneesmiddelen bij* en su versión en holandés (5), la base de datos *RxCirrhosis* en la versión en francés (7) y en las monografías de medicamentos de *UpToDate*® (21).

Las revisiones realizadas quedaron registradas en la historia clínica informatizada de modo que puedan ser consultadas por todos los profesionales que participen en la atención del paciente. Para asegurar que se atiendan las revisiones, se enviaron por correo electrónico al médico de Aten-

ción Primaria y al hepatólogo responsables del paciente, o a otros profesionales médicos directamente implicados en una determinada prescripción, para que hagan los cambios que consideren adecuados. Esta intervención está integrada en la práctica clínica habitual. Por lo tanto, son los médicos prescriptores quienes informan a los pacientes de los cambios dentro del contexto terapéutico.

Al ser el médico de Atención Primaria el gestor de casos y el que tiene un contacto más frecuente con el paciente, esta intervención se ha realizado desde el ámbito de Atención Primaria, aunque las propuestas y la posibilidad de actuación está abierta en ambos niveles asistenciales.

2. Programa de formación.

Para reforzar esta estrategia, desde abril de 2024 se están ofreciendo en los equipos de Atención Primaria y el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra (ISPLN) sesiones formativas sobre el uso adecuado de medicamentos en pacientes con cirrosis hepática, incluyendo herramientas que pueden utilizar para incorporar en su trabajo. Hasta enero de 2026 se han impartido en el ISPLN y en cinco centros de salud.

3. Evaluación de la estrategia.

Hasta finales de septiembre de 2025, los farmacéuticos de Atención Primaria accedieron a las hojas de tratamiento de los pacientes, para comprobar si las propuestas realizadas tras la revisión han sido aceptadas por los médicos y se han hecho los cambios de tratamiento correspondientes.

Variables recogidas

Descripción de los pacientes incluidos en la estrategia:

- Edad.
- Sexo.
- Índice de comorbilidad de Charlson.
- Función hepática:
 - Gravedad de la cirrosis (clasificación *Child-Pugh* y/o MELD y puntuación ALBI).
 - Bilirrubina sérica (mg/dL).
 - Tiempo de protrombina (segundos sobre el control o INR).
 - Albúmina (g/dL).
 - Grado de ascitis (desconocido/ausente/leve/moderada).
 - Grado de encefalopatía (desconocido, grado 0-4).
- Función renal (valores basales de creatinina sérica [mg/dL] y filtrado glomerular [mL/min])

Descripción de la adecuación del tratamiento de los pacientes incluidos en la estrategia:

- Número de potenciales problemas relacionados con los medicamentos (PRM) por contraindicación o no adecuación en cirrosis hepática.
- Indicación de los medicamentos no adecuados en cirrosis hepática.

- Justificación o no de la prescripción del medicamento no adecuado en el momento de la revisión del tratamiento.

Descripción de las intervenciones realizadas:

- Propuesta de cambio, suspensión o monitorización de tratamiento a los médicos responsables del paciente por el FAP.
- Existencia de alternativas más seguras teniendo en cuenta las características de cada paciente y sus comorbilidades.

Variables de resultados:

Variable principal: Tasa de aceptación de las propuestas tras la revisión de tratamiento realizadas por parte de los FAP. La tasa de aceptación se definirá como los cambios de tratamiento realizados por los médicos (suspensión, sustitución o ajuste de dosis) tras las propuestas realizadas por los farmacéuticos de Atención Primaria en las revisiones del tratamiento farmacológico. Los FAP consultarán si estas modificaciones se han llevado a cabo en la hoja de tratamiento del paciente. La aceptación de los cambios propuestos se clasificarán en SÍ/NO.

Variables secundarias:

1. Porcentaje de pacientes con cirrosis hepática con tratamientos inadecuados por su patología hepática.
2. Grado de aceptación por parte de los médicos de los cambios de tratamiento propuestos en función del

tipo de propuesta realizada por los FAP (suspensión, sustitución o ajuste de dosis).

3. Grado de aceptación por parte de los médicos de los cambios de tratamiento propuestos en función del *Child-Pugh* del paciente.
4. Grado de aceptación de las propuestas realizadas por los FAP en función de los grupos de medicamentos implicados.
5. Grado de aceptación de las propuestas realizadas por los FAP en función de la carga de patología del paciente (índice Charlson: 0-1 puntos, ausencia de comorbilidad; 2 puntos, comorbilidad baja; y 3 puntos, comorbilidad alta) y función renal (filtrado glomerular mayor de 60 mL/min, adecuada; 30-60 mL/min, insuficiencia renal moderada; menor de 30 mL/min, insuficiencia renal grave).
6. Grado de aceptación de las propuestas realizadas por los FAP en función del sexo del paciente y del tramo de edad (menor de setenta años y mayor o igual a setenta años).

Fuentes de datos. Los datos se obtendrán de la base de datos integrada del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea y la historia clínica informatizada, tanto de Atención Primaria como de atención hospitalaria.

Análisis de los datos. Se realizará un análisis descriptivo de las características basales de la población. Las variables categóricas se describirán mediante porcentajes, las variables cuantitativas

se describirán mediante media y desviación estándar si siguen una distribución normal, o mediana y rango intercuartílico si no siguen una distribución normal. Las variables categóricas se compararán entre grupos mediante el test X^2 o test de Fisher, según corresponda, y las continuas mediante el test de la t-Student o el test de U-Mann-Whitney, según corresponda. Se calcularán los intervalos de confianza al 95% siempre que sea necesario. La significación estadística se fijará en un nivel de probabilidad menor a 0,05.

Todos los resultados se informarán también de forma desagregada por sexo.

Dada la escasez de estudios previos en nuestro entorno, no se ha establecido un umbral a partir del cual la intervención se considere exitosa.

Limitaciones. La principal limitación es la falta de datos sobre el manejo de medicamentos en pacientes con cirrosis hepática, por lo que las recomendaciones de seguridad en patología hepática incluidas en las revisiones farmacológicas se limitarán a los medicamentos sobre los que disponemos de datos en la bibliografía. Además, la ausencia de datos en historia clínica informatizada impide, en algunos casos, hacer una valoración global del paciente para la adecuación de tratamientos por parte de los farmacéuticos. Finalmente, la pluripatología, habitual en estos pacientes y la atención de los pacientes por diferentes profesionales puede ser una limitación a la hora de hacer cambios en tratamientos de los que no son los prescriptores iniciales.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DISCUSIÓN

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Navarra (EO_2024/4).

Este estudio se ha registrado y publicado en el Registro Español de Estudios Clínicos con el número de identificador 0118-2024-OBS y número de la AEPMS 24-00130.

Los datos utilizados para la realización de este estudio se tratarán de manera confidencial dentro del trabajo de rutina de los FAP.

La prevalencia estimada de la cirrosis hepática en España es del 1%-2% de la población y es más frecuente en el sexo masculino (2:1). En Europa y Estados Unidos, la incidencia de esta patología se sitúa alrededor de 50 casos por cada 100.000 personas-año (22). Aunque existen numerosos artículos publicados sobre cambios a nivel farmacocinético y farmacodinámico que afectan a la seguridad de los medicamentos, la información práctica y accesible recogida en guías clínicas respecto al uso de medicamentos en pacientes con hepatopatía crónica avanzada es escasa. Además, en ocasiones, las diferentes fuentes consultadas aportan información contradictoria. Por otro lado, se ha evidenciado una falta de conocimiento entre los profesionales sanitarios que no tratan de manera habitual esta enfermedad (2,10,23). Tal y como han afirmado otros autores, es importante formar a los profesionales sanitarios implicados en la prescripción de medicamentos para mejorar la seguridad de los pacientes con cirrosis hepática (24), tal y como se va a hacer

en nuestra comunidad. Estas sesiones formativas concienciarán a los profesionales sobre el problema y aportarán herramientas en el manejo farmacológico de pacientes con cirrosis hepática que faciliten su trabajo.

Actualmente nos encontramos ante una población cada vez más envejecida y con múltiples comorbilidades, también en el caso de pacientes con cirrosis hepática. Como consecuencia, la prevalencia de polifarmacia es cada vez mayor, y también lo es el riesgo de aparición de PRM (16). La presencia de comorbilidades hace que el seguimiento y el tratamiento farmacológico de los pacientes se haga por profesionales sanitarios de diferentes especialidades médicas. En los pacientes con hepatopatía crónica avanzada, la falta de formación y de información clara y accesible en el manejo seguro de los medicamentos hace que la toma de decisiones farmacoterapéuticas sea más complicada. Es conveniente la participación de un equipo de trabajo multidisciplinar en el abordaje de estos pacientes, que incluya al médico de Atención Primaria, al médico de referencia en Hepatología y a un FAP. La intervención farmacéutica en la identificación y resolución de potenciales PRM en estos pacientes se ha relacionado con una disminución de riesgos, incluidos los ingresos hospitalarios (15). Además, se considera necesario incorporar las recomendaciones en cirrosis dentro de los sistemas de ayuda a la prescripción integrados en los módulos de prescripción electrónica, para que ayuden a la toma de decisiones clínicas, en cuyo diseño los farmacéuticos tenemos un papel muy relevante.

La estrategia planteada nos ayudará a desarrollar y validar una dimen-

sión en el sistema de ayuda a la prescripción incorporado en nuestra receta electrónica, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario, que guíe a cualquier profesional sanitario para mejorar la seguridad de la farmacoterapia. En los Países Bajos se han integrado herramientas de ayuda a la prescripción con alertas sobre el ajuste de dosis o contraindicación en pacientes con cirrosis, con propuestas de alternativas terapéuticas más seguras, que pretendemos tomar como modelo (24).

Se han encontrado pocos estudios en la bibliografía que evalúen la adecuación de los medicamentos en pacientes con cirrosis hepática. En el primero, el 20% de los medicamentos prescritos estaban contraindicados o dosificados incorrectamente, y el 38% de los pacientes tuvieron RAM debido a ello, de las cuales el 70% aproximadamente podían prevenirse. Los medicamentos inadecuados que causaron RAM fueron principalmente AINE, hipnóticos e IBP (25).

Otro estudio evaluó la presencia de medicamentos apropiados y potencialmente inapropiados en 12.621 pacientes con cirrosis descompensada. En este estudio vieron que el uso de medicamentos potencialmente inadecuados era frecuente, principalmente opioides, IBP, benzodiacepinas y AINE (26).

Hayward y colaboradores realizaron un estudio en Australia en el que se incluyó a 57 pacientes con cirrosis descompensada a los que se realizó al

menos una revisión del tratamiento farmacológico por parte de un farmacéutico clínico. En estos pacientes se identificaron 375 PRM, el 29,1% relacionados con la indicación del tratamiento. El riesgo de daño potencial asociado a los PRM fue bajo en el 18,9% de los casos, medio en el 33,1% y alto en el 48%, según las categorías, asociando mayor riesgo a pacientes con la hepatopatía más avanzada, mayor carga de comorbilidad y mayor polifarmacia. El 58,9% de estos PRM se resolvieron tras la intervención del farmacéutico, asociándose a una menor tasa de incidencia de ingresos no planificados (15).

Teniendo en cuenta los estudios publicados y el protocolo del estudio que estamos poniendo en marcha, se propone priorizar a la hora de hacer revisiones de tratamiento en los Servicios de Farmacia de Atención Primaria, debido a su vulnerabilidad frente a los problemas de seguridad producidos por la toma de medicamentos.

En conclusión, los datos obtenidos en el estudio del cual se presenta el protocolo, nos aportarán información sobre el impacto que la revisión del farmacéutico pueda tener en disminuir los riesgos en estos pacientes. Además, esperamos que esta información ayude a desarrollar y validar una herramienta de ayuda a la prescripción integrada en el programa de prescripción electrónica. Todo ello contribuirá a mejorar la seguridad de la farmacoterapia de los pacientes con hepatopatía crónica avanzada. (16)

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. *Liver cirrhosis*. Lancet. 2014;383(9930):1749-1761. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
2. Verbeeck RK. *Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction*. Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64(12):1147-1161. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0553-z>
3. García-Cortés M, García-García A. *Management of Pharmacologic Adverse Effects in Advanced Liver Disease*. Clin Drug Investig. 2022;42(s1):33-38. <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01150-w>
4. Calvo-Salazar RA, David M, Zapata-Mesa MI, Rodríguez-Naranjo CM, Valencia-Acosta NY. *Drug-related problems causing hospital admissions in the emergency rooms at of high complexity hospital*. Farm Hosp. 2018;42(6):228-233. <https://doi.org/10.7399/fh.10996>
5. Borgsteede et al. *Geneesmiddelen bij Levercirrose* [Internet]. <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/>. Consultado marzo 2025.
6. RodríguezEsquírozA. *Usosegurodemedicamentosenpacientescon cirrosis*. Boletín Inf Farmacoter Navarra. 2023;1:22. https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BI7/Vol+31/Vol+31+N.htm
7. RxCirrhose [Internet]. <https://www.rxcirrhose.ca/?hl=fr>. Consultado marzo 2025.
8. Weersink RA, Timmermans L, Monster-Simons MH, Mol PGM, Metselaar HJ, Borgsteede SD et al. *Evaluation of information in summaries of product characteristics (SMPCs) on the use of a medicine in patients with hepatic impairment*. Front Pharmacol. 2019;10(SEP):1-10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01031>
9. Karsten Dafonte K, Weber L, Chmielewski F, Böhmer AM, Lutz P, Hartmann G et al. *Dose Recommendations for Common Drugs in Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Literature Review*. Clin Drug Investig. 2023;43(7):475-502. <https://doi.org/10.1007/s40261-023-01289-0>
10. Rodighiero V. *Effects of Liver Disease on Pharmacokinetics An Update*. Princ Clin Pharmacol. 2012;37(5):73-87. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-385471-1.00007-6>
11. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. *Dose adjustment in patients with liver disease*. Drug Saf. 2005;28(6):529-545. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528060-00005>
12. Weersink RA, Bouma M, Burger DM, Drenth JPH, Hunfeld NGM, Kranenborg M et al. *Evaluating the safety and dosing of drugs in patients with liver cirrhosis by literature review and expert opinion*. BMJ Open. 2016;6(10). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012991>
13. Johnson TN, Boussey K, Rowland-Yeo K, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. *A semi-mechanistic model to predict the effects of liver cirrhosis on drug clearance*. Clin Pharmacokinet. 2010;49(3):189-206. <https://doi.org/10.2165/11318160-000000000-00000>
14. Weersink RA, Bouma M, Burger DM, Drenth JPH, Harkes-Idzinga SF, Hunfeld NGM et al. *Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis*. Drug Saf. 2018;41(6):603-613. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0635-x>
15. Hayward KL, Patel PJ, Valery PC, Horsfall LU, Li CY, Wright PL et al. *Medication-Related Problems in Outpatients With Decompensated Cirrhosis: Opportunities for Harm Prevention*. Hepatol Commun. 2019;3(5):620-631. <https://doi.org/10.1002/hep4.1612>
16. Danjuma MIM, Naseralallah L, Ansari S, AlShebly R, Elhams M, AlShamari M et al. *Prevalence and global trends of polypharmacy in patients with chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore). 2023 May 12;102(19):e32608. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032608>
17. Gorricho J, Leache L, Tamayo I, Sánchez-Sáez F, Almirantearena M, San Román E et al. *Data Resource Profile: Results Analysis Base of Navarre (BARDENA)*. Int J Epidemiol. 2023 Dec 25;52(6):e301-307. <https://doi.org/10.1093/ije/dyad144>
18. Rodríguez Esquíroz A, Echeverría Gorriti A, García González P, Gorricho Mendivil J, Sanz Álvarez L, Marín Marín M, Garjón Parra J. *5PSQ-072 Drug prescription in hepatic cirrhosis: pitfalls and room for improvement*. Eur J Hosp Pharm. 2025; 32:A183-A184. <https://doi.org/10.1136/lejhp-2025-eahp.369>
19. Smith MY, Morrato EH, Mora N, Nguyen V, Pinnock H, Winterstein AG. *The Reporting Recommendations Intended for Pharmaceutical Risk Minimization Evaluation Studies: Standards for*

Reporting of Implementation Studies Extension (RIMES-SE). Drug Saf. 2024;47(7):655-671. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01417-5>

20. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>. Consultado marzo 2025.

21. UpToDate [Internet]. <https://www.uptodate.com/contents/search>. Consultado marzo 2025.

22. Ganne-Carrié N. Épidémiologie de la cirrhose. Rev Prat. 2017;67(7):726-730.22.

23. Gonzalez M, Goracci L, Cruciani G, Poggesi I. Some considerations on the predictions of pharmacokinetic alterations in subjects

with liver disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014;10(10):1397-1408. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.952628>

24. Hayward KL, Weersink RA. Improving Medication-Related Outcomes in Chronic Liver Disease. Hepatol Commun. 2020;4(11):1562-1577. <https://doi.org/10.1002/hep4.1612>

25. Franz CC, Hildbrand C, Born C, Egger S, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: Impact on adverse drug reactions and hospitalizations. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(8):1565-1573. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1502-z>

26. Thomson MJ, Lok ASF, Tapper EB. Appropriate and Potentially Inappropriate Medication Use in Decompensated Cirrhosis. Hepatology. 2021;73(6):2429-2440. <https://doi.org/10.1002/hep.31548>