

TRABAJOS ORIGINALES

Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Leonor Perriñez Párraga, Iciar Martínez-López, Pere Ventayol Bosch, Francesc Puigventós Latorre y Olga Delgado Sánchez

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Espases. Palma Mallorca-Illes Balears

RESUMEN

La insuficiencia hepática crónica produce alteraciones que afectan a la cinética de los medicamentos y a pesar de que su ajuste se basa en el índice Child-Pugh, no se disponen de recomendaciones y/o algoritmos de referencia que faciliten su dosificación.

Se realizó una revisión bibliográfica de la dosificación en insuficiencia hepática crónica de los medicamentos de la guía del hospital incluidos en el listado de fármacos que la OMS recomienda no utilizar o utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática, añadiendo las novedades terapéuticas de los últimos años. Para ello se revisaron las fichas técnicas, base DrugDex-Micromedex, recomendaciones de la OMS y artículos de revisión de los últimos 10 años en Medline; además, se calcularon los parámetros cinéticos de cada fármaco con el objeto de establecer una recomendación teórica basada en la propuesta de Delcò y Huet.

Se presentan recomendaciones para 186 medicamentos, según lo indicado en la ficha técnica (49,5%), DrugDex-Micromedex (26,3%) y OMS (18,8%); 6 recomendaciones se realizaron en base a publicaciones específicas y en 4 fármacos se propuso la recomendación teórica basada en los parámetros farmacocinéticos.

Las recomendaciones finales para el manejo clínico fueron de: modificación de dosis (26,9%), monitorización hepática/analítica del paciente (8,6%), contraindicación (18,8%), emplear con precaución (19,3%) y no requerir ajuste (26,3%).

En esta revisión se presentan recomendaciones específicas para el manejo práctico del paciente con insuficiencia hepática crónica, obtenida mediante una síntesis de la bibliografía publicada y completada con aplicación de una metodología teórica.

Palabras clave: Enfermedad hepática. Disfunción hepática. Prescripción farmacológica. Insuficiencia hepática. Relación dosis-respuesta.

ABSTRACT

Chronic liver diseases (CLD) alter the kinetics of drugs. Despite dosage adjustment is based on Child-Pugh scores, there are no available recommendations and/or algorithms of reference to facilitate dosage regimens.

A literature review about dose adjustment of the drugs from the hospital guide –which are included in the list of the WHO recommended drugs to be avoided or used with caution in patients with liver disease– was carried out. The therapeutic novelties from the last few years were also included. In order to do so, the summary of product characteristics (SPC), the database DrugDex-Micromedex, the WHO recommendations and the review articles from the last 10 years in Medline were reviewed. Moreover, the kinetic parameters of each drug were calculated with the aim of establishing a theoretical recommendation based on the proposal of Delcò and Huet.

Recommendations for 186 drugs are presented according to the SPC (49.5%), DrugDex-Micromedex (26.3%) and WHO (18.8%) indications; six recommendations were based on specific publications; the theoretical recommendation based on pharmacokinetic parameters was proposed in four drugs.

The final recommendations for clinical management were: dosage modification (26.9%), hepatic/analytical monitoring of the patient (8.6%), contraindication (18.8%), use with caution (19.3%) and no adjustment required (26.3%).

In this review, specific recommendations for the practical management of patients with chronic liver disease are presented. It has been elaborated through a synthesis of the published bibliography and completed by following a theoretical methodology.

Key words: Liver disease. Liver dysfunction. Prescription drugs. Hepatic impairment. Dose-response relationship.

Financiación: este trabajo ha sido financiado por la Beca Joaquín Bonal 2009 de la Societat Catalana de Farmacia Clínica.

Recibido: 28-09-11.
Aceptado: 23-11-11.

Correspondencia: Leonor Perriñez Párraga. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Espases. Carretera Valldemosa, 79. 07010 Palma de Mallorca. e-mail: leonord.perriñez@ssib.es

Perriñez Párraga L, Martínez-López I, Ventayol Bosch P, Puigventós Latorre F, Delgado Sánchez O. Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 165-184.

INTRODUCCIÓN

El hígado tiene un papel fundamental en el metabolismo de la mayoría de los medicamentos ya que los procesos de excreción hepática y biliar determinan el grado y la velocidad de su eliminación del organismo, mientras que los mecanismos de primer paso intervienen en su biodisponibilidad.

En la insuficiencia hepática crónica (IHC) se producen alteraciones que afectan a la cinética de los medicamentos fundamentalmente por tres mecanismos: en primer lugar se produce una disminución del flujo sanguíneo portal que afecta a la eliminación presistémica de los fármacos con alta tasa de extracción hepática; en segundo lugar, se produce una disminución de la síntesis de proteínas transportadoras, básicamente albúmina y alfa-glicoproteína, que afectan a la biodisponibilidad de los medicamentos con alta unión a las proteínas plasmáticas; finalmente, se produce una reducción de los enzimas hepáticos responsables del metabolismo, lo que afecta a la cantidad de principio activo plasmático y, por tanto, a su efectividad y toxicidad (1).

La enfermedad hepática crónica se cuantifica por el índice de Child-Pugh que se calcula por cinco parámetros: el grado de ascitis y de encefalopatía, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, y el tiempo de protrombina. La puntuación del índice de Child-Pugh indica el grado de daño hepático crónico: puntuación 5-6 es grado A (enfermedad compensada); 7-9 corresponde a grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada) (2,3).

Otros esquemas de clasificación como el MELD (*Model for End stage Liver Disease*) está basado en la concentración de bilirrubina sérica, la creatinina sérica, el INR (Internacional Normalized Ratio) del tiempo de protrombina y la causa de la enfermedad hepática (4). La escala de puntuación de MELD fue diseñada para predecir la mortalidad a 3 meses en pacientes a la espera de un trasplante hepático y se ha empleado para establecer prioridades para el mismo (5). Sin embargo, a diferencia de los pacientes con patología renal, en los que la estimación del porcentaje de filtración glomerular (aclaramiento de creatinina, o aclaramiento de inulina) se correlaciona con parámetros cinéticos de la eliminación de fármacos como el aclaramiento renal, este sistema de clasificación no presenta la sensibilidad para cuantificar la capacidad específica del hígado para metabolizar los fármacos individualmente, por lo que no es el índice utilizado en el ajuste de dosis farmacológica.

Las recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con IHC se basan en el índice de Child-Pugh y las agencias reguladoras Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicine Agency (EMA) requieren desde los años 2003 y 2005, respectivamente, la realización de estudios cinéticos previos a la autorización de nuevos fármacos en pacientes IHC para poder realizar las recomendaciones de ajuste de dosis (6,7). Esta información reflejada en la ficha técnica es de gran utilidad. Sin embargo, se carece de información específica para un ele-

vado número de medicamentos, puesto que principalmente los pacientes reclutados en los ensayos clínicos son pacientes con buena función hepática (grado A de Child-Pugh) y no con disfunción hepática avanzada (grado C de Child Pugh).

La complejidad del metabolismo hepático ha limitado el desarrollo de herramientas que permitan predecir el comportamiento de un medicamento en un paciente con IHC y, a diferencia de lo que ocurre en el caso de insuficiencia renal, no se dispone en la clínica de pautas y algoritmos de referencia que faciliten la dosificación de medicamentos en estos pacientes. En este contexto se plantea la necesidad de contrastar y ampliar la información disponible en las fichas técnicas mediante la revisión de recomendaciones procedentes de otras fuentes y la aplicación de procedimientos de cálculo basados en los parámetros cinéticos conocidos del fármaco, con el fin de establecer recomendaciones prácticas de dosificación en IHC para los medicamentos de uso habitual en nuestro entorno asistencial.

El objetivo de este artículo es realizar unas recomendaciones para el ajuste de dosificación de los medicamentos más habituales utilizados en el hospital en pacientes con IHC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los medicamentos se seleccionaron a partir del listado de fármacos en los que la OMS recomienda no utilizar o utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática (8) y filtrando aquéllos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del hospital, añadiendo las novedades terapéuticas de los últimos años.

Se realizó una revisión bibliográfica sobre las recomendaciones de dosificación en IHC para los medicamentos seleccionados en las fuentes siguientes: a) ficha técnica del medicamento; b) DrugDex Micromedex (9); c) recomendaciones de la OMS (8), y d) artículos de revisión publicados en los últimos 10 años en la base de datos Medline con la estrategia de búsqueda: "Hepatic"[Ti] OR "liver"[Ti] AND ("Dose-Response Relationship, Drug"[Mesh]) AND (Review[ptyp] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND "2001/02/27"[Pdat] : "2011/02/24"[Pdat]). La búsqueda se completó a partir de los buscadores "Scholar-Google" y "Alquimia" (10) con el objeto de identificar boletines publicados por centros de referencia que incluyeran recomendaciones de dosificación de fármacos en IHC.

Las recomendaciones de dosificación finales se han basado en la información procedente de la ficha técnica y del resto de bibliografía definida en la estrategia de búsqueda. En el caso de que estas fueran no coincidentes, se tomó como referente la propuesta más restrictiva.

En aquellos medicamentos de los cuales se carecía de información en las fuentes bibliográficas, las recomendaciones de ajuste se realizaron según el procedimiento definido por Delcò y cols. (1), basadas en el método establecido por Huet y cols. (11) y Krähenbühl y cols. (12). Este método consiste en realizar una clasificación previa de cada fármaco

en función de tres parámetros: Grado de Extracción Hepático (GEH) clasificado en tres categorías –alto $\geq 60\%$, moderado del 30-60% y bajo $\leq 30\%$ –, biodisponibilidad (Bdp) y la unión a proteínas plasmáticas (UPP) (Tabla I). En los fármacos en los que no se disponía de información del GEH, este se calculó a partir de la fórmula definida por Westphal y cols. (11): $(GEH = [Q_0 \times Cl_{sis}]/Q)$. Los valores de Q_0 (fracción de fármaco extrarrenal) y Cl_{sis} (aclaramiento sistémico o total) se obtuvieron de la literatura, asumiendo un flujo hepático (Q) de 1,5 l/min.

Con el fin de disponer de información complementaria a la obtenida en la bibliografía, se registró para todos los fármacos, los parámetros de GEH, Bdp, UPP y la categoría que le corresponde según la clasificación de Huet (11).

RESULTADOS

Se revisó la información de 191 medicamentos, 56 de terapia de oncología, 84 antiinfecciosos [antibióticos (35), antituberculosos (5), antifúngicos (15) y antirretrovirales (29)], 13 de terapia cardiovascular y 38 de otros grupos farmacológicos.

La recomendación final se pudo establecer para 186 medicamentos de los revisados y se definió según lo indicado en la ficha técnica en 92 (49,5%), en DrugDex Microdex 49 (26,3%) y en la OMS 35 (18,8%); las recomendaciones de 6 (3,2%) fármacos se realizaron de acuerdo a lo publicado por Azanza y cols. (14), para el grupo de los antimicrobianos. En 4 (2,2%) fármacos (dacarbazina, leuprorelina, maraviroc y zidovudina) no se obtuvo información en las bases de datos anteriormente mencionadas ni en posteriores búsquedas bibliográficas, por lo que se realizó una recomendación de ajuste de dosis teórica basada en la propuesta definida por Delcò y cols. (1) y por Huet y cols. (11). En 5 fármacos (buserelina, dactinomicina, enfuvirtida, megestrol y trastuzumab) no se pudieron obtener ningún tipo de información sobre el ajuste farmacológico ante la falta de datos.

Según el tipo de recomendación se obtuvo: 48 (25,8%) fármacos con necesidad de ajuste cuantitativo; 88 (47,3%) con recomendaciones cualitativas, distribuidas en: 37 precaución de utilización, 16 monitorización del paciente y 35 contraindicación; y 50 (26,9%) sin requerimiento de ajuste de dosis, siendo el 72% de estos de bajo GEH ($< 0,3$).

En base a los fármacos revisados, la categorización establecida por la clasificación de Huet y cols. (11) fue respectivamente: 19 (10,2%) categoría 1; 28 (15,1%) categoría 2; 77 (41,4%) categoría 3 y 62 (33,3%) categoría 4.

De los 191 medicamentos revisados en 103 medicamentos (53,9%) el GEH se pudo calcular en función de la fórmula de Westphal y cols. (13) y en 66 (34,6%) fármacos no se obtuvo por falta de datos; en 22 (11,5%) fármacos el GEH se obtuvo por la bibliografía obtenida.

Otros parámetros que se registraron para justificar el ajuste de dosis fueron: UPP $\geq 90\%$ se presentó en 66 (34,6%) medicamentos $< 90\%$ en 102 (53,4%) y no se obtu-

Tabla I. Categorización propuesta y recomendación de ajuste de dosis en IH. Categorización basada en Huet (11) y Krähenbühl (12). Recomendación de ajuste de dosis inicial y de mantenimiento. (Adaptado de cita 1)

Categoría	GEH	Bdp	UPP	Recomendación general
1	Alto ($\geq 60\%$)	$\leq 40\%$	Cualquiera	Di y Dm reducir en función de: reducción de dosis = $(Dn \times Bdp)/100$
2	Intermedio (30 - 60%)	40-70%	Cualquiera	Di: iniciar en el mínimo de la Dn Dm: igual que GEH bajo y UPP bajo
3	Bajo ($\leq 30\%$)	$\geq 70\%$	$\geq 90\%$ $< 90\%$	Monitorizar Dm: CP A: el 50% Dn CP B: el 25% Dn CP C: monitorizar
4	Desconocido			

Di: dosis inicial. Dm: dosis mantenimiento. Dn: dosis habitual en pacientes sin patología hepática. GEH: grado de extracción hepática. Bdp: biodisponibilidad. UPP: unión a proteínas plasmáticas. CP: índice de Child-Pugh.

vieron datos en 23 (12,0%). El predominio del metabolismo hepático/biliar con un valor $Q_0 > 0,4$ se dio en 65 (34,0%) fármacos, en 35 (18,3%) fue menor a 0,4 y no se pudo obtener en 91 (47,6%), lo que indica que la mayoría de los fármacos en los que se obtuvo Q_0 se metabolizan en gran medida y/o son excretados por la bilis.

La recomendación de ajuste de dosis se presentan en la tabla II, indicándose la recomendación final en los medicamentos que requieren ajuste en IHC, medicamentos en los que se recomienda monitorización hepática o analítica, medicamentos contraindicados en IHC, fármacos que hay que emplear con precaución y fármacos que no requieren ajuste en IHC. También se han hecho constar en la tabla II la categoría Huet y Krähenbühl y el GEH de cada medicamento.

DISCUSIÓN

En esta revisión se propone un ajuste de dosificación para 186 medicamentos de uso frecuente en los hospitales para pacientes con IHC.

No existe ningún índice de evaluación del fallo hepático que pueda correlacionarse con el aclaramiento hepático de los medicamentos, y la escala semicuantitativa de Child-Pugh sólo ofrece una aproximación poco sensible puesto que no siempre cuantifica la capacidad específica del hígado para metabolizar determinados medicamentos. El ajuste de medicamentos a la función hepática del paciente utilizando el índice de Child-Pugh tiene limitaciones, ya que fue diseñada inicialmente para estratificar el riesgo de la cirugía de

Tabla II. Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11, 12)	GEH	Metabolismo	Q_0	UPP (%)	Recomendación
Abacavir* Prod Info Ziagen, 2008 (27)	1	> 0,6	Deshidrogenación y glucuronidación	0,9	50	Índice Child-Pugh = 5-6: 200 mg/12h Índice Child-Pugh \geq 7 no se recomienda utilizar
Acetilsalicílico ácido (9)	4	No conocida	Hidroxilación y glucuronidación	0,65-0,94	50-80	Evitar en índice Child-Pugh C
Aciclovir* Prod Info Aciclovir Bexal, 1999 (27)	3	0,05	Metabolito inactivo (9-carboximetoximetilguanina)	0,1-0,38		No requiere ajuste
Aldesleukin Prod Info Proleukin, 1999 (27)	4	No conocida	–	–	9,0-33	Monitorizar función hepática Índice Child-Pugh C contraindicado
Alopurinol (8)	1	0,7	Oxidación (alopurinol, metabolito activo) y ribosido-alopurinol	–	–	Reducir 50% dosis
Amfotericina B complejo lipídico* (9)	2	0,31	–	0,9	–	En un estudio en pacientes VIH con meningitis criptocócica se redujo al 50% en pacientes con una hiperbilirru- binemia significativa (4 o 6 veces el nivel normal) o elevación de transami- nasas (7 o 9 veces el nivel normal)
Amfotericina B Liposomal* (9)	3	0,012	–	0,9	–	No requiere ajuste
Amikacina (9)	4	No conocida	–	0,02-0,1	4,0-11	Calcular en base a peso total en pacientes ascíticos Determinar nivel de fármaco y vigilar nefrotoxicidad
Amitriptilina* (9)	2	0,57	Hidroxilación (CYP2D6), N-desmetilación (CYP3A4), conjugación	1	95	Iniciar al 50% de la dosis normal y ajustar dosis de mantenimiento en función del efecto clínico y los efectos adversos
Amlodipino* Prod Info Astudal, 1992 (27)	3	0,083	Oxidación	0,3	93-98	Precaución
Amoxicilina* Prod Info Clamoxyl, 2006 (27)	3	0,034	Metabolismo parcialmente hepático	0,4	15-25	Monitorizar función hepática
Amoxicilina/Clavulanico Prod Info Augmentine, 2010 (27)	4	No conocida	Metabolismo parcialmente hepático	0,3-0,5	18-25	Monitorizar función hepática (icteria colestásica)
Ampicilina* Prod Info Ampilevel, 1999 (27)	3	0,037	–	0,2	17-20	Precaución
Ampicilina/sulbactam (9)	4	No conocida	–	0,3	17	Precaución

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11, 12)	GEH	Metabolismo	Q_0	UPP (%)	Recomendación
Anastrozol Prod Info Arimidex, 2010 (27)	4	No conocida	Hidroxilación (CYP), N-dealquilación, glucuronidación	0,95	45	No requiere ajuste
Anidulafungina* Prod Info Ecalta, 2007 (27)	3	0,003	No sufre metabolismo hepático	0,3	99	No requiere ajuste
Artemeter+Lumefantrina (8)	4	No conocida	Artemeter: CYP450 (CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19), metabolito activo dihidroartemisi- nina (DHA), Lumefantrina: CYP450 (CYP3A4, CYP2D6)		95-99	Precaución en índice Child-Pugh C
Azatanavir Prod Info Reyataz, 2009 (27)	4	No conocida	Metabolismo principal: CYP3A4. Los metabolitos se eliminan con la bilis en forma de metabolitos libres o glucuronidados, Las vías metabólicas menores adicionales consisten en la desalquilación-N y la hidrólisis, Los metabolitos carecen de actividad antiviral	0,8	86	No utilizar en IH moderada-grave
Atripla® Prod Info Atripla, 2007 (27)	4	No conocida	Efavirenz: citocromo P450 (P450CYP3A4 y P450CYP2B6) Emtricitabina: metabolismo hepático (13%) Tenofovir: Insignificante metabolismo hepático	0,6-8 (E); 0,14 (EM); 0,2-0,3 (T)	99,5-99,75 (E); 4 (EM); 0,7 (T)	Contraindicado índice Child-Pugh C
Azatioprina Prod Info Imurel, 2007 (27)	2	0,4	Oxidación		30	Precaución
Azitromicina* Prod Info Zitromax, 1999 (27)	1	> 1	Metabolismo hepático alrededor 35%	0,88-0,95	7,0-50	No requiere ajuste
Aztreonam (9)	4	No conocida	Hidrólisis	0,3-0,4	56	No requiere ajuste
Bicalutamida* (9)	2	0,34	Oxidación (CYP), glucuronidación	1	98	Monitorizar función hepática. Si transaminasas triplican el valor normal o hiperbilirrubinemia se recomienda evitar tratamiento
Bleomicina* (9)	3	0,04	Hidrólisis	0,7		No requiere ajuste
Bupivacaina* (8)	2	0,31	Glucuronidación	0,9	95	Evitar en índice Child-Pugh C
Buserelina	3	No conocida	-			No calculable

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11, 12)	GEH	Metabolismo	Q_0	UPP (%)	Recomendación
Busulfan* Prod Info Busilvex, 2008 (27)	3	0,21	Oxidación, sulfatación	1	30	Precaución
Capecitabina* Prod Info Xeloda, 2001 (27)	1	2,7	Carboxiesterasas, citidina deaminasa, fosforilación	0,97	54	No requiere ajuste
Carbamazepina* (9)	3	0,062	Epoxidación (metabolito activo), glucuronidación	1	75	Evitar en agravamiento o enfermedad activa hepática
Carboplatino* Prod Info Carboplatino Teva, 2009 (27)	3	0,012	–	0,25	20	No requiere ajuste. En caso de sobredosis se produce hepatotoxicidad
Caspofungina* Prod Info Cancidas, 2009 (27)	3	0,004	N-acetilación e hidrólisis	0,59	97	Índice Child-Pugh =7-9 administrar 70 mg el primer día, luego se recomienda continuar con 35 mg/24 h Índice Child-Pugh \geq 10 se recomienda iniciar y mantener con 35mg/24 h
Cefazolina* Prod Info Cefazolina normon, 2002 (27)	3	0,008	Metabolismo hepático mínimo	0-0,4	80-86	No requiere ajuste
Cefditoren Prod Info Spectracef, 2010 (27)	4	No conocida	Metabolismo hepático extenso	0,78-0,82	88	Precaución
Cefepime* Prod Info Maxipime, 1999 (27)	3	0,012	Metabolismo parcialmente hepático. El 85% se excreta como inalterado	0,01-0,3	16-20	No requiere ajuste
Cefotaxima (9)	4	No conocida	Desacetilación	0,15-0,5	27-38	No requiere ajuste
Cefoxitina* (9)	3	0,025	Metabolismo hepático mínimo (2%): metabolito descarbamilo inactivo	0,1-0,15	41-75	No requiere ajuste
Ceftazidima* Prod Info Fortaz, 2006 (27)	3	0,007	No se metaboliza	0,04-0,1	5,0-17	No requiere ajuste
Ceftriaxona* (9)	3	0,04	Metabolismo hepático mínimo	0,33-0,67	83-96	No requiere ajuste
Cefuroxima* Prod Info Zinnat, 2008 (27)	3	0,048	Esterasas inespecíficas	0-0,34	50	No requiere ajuste
Ciclofosfamida* (8)	3	0,04	Hidroxilación (CYPs 2B6, 2C19, 2C9, 3A4)	0,9	15	Si Bilirrubina total \geq 3 mg/ml reducir dosis en un 25% Monitorizar función hepática

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11, 12)	GEH	Metabolismo	Q_0	UPP (%)	Recomendación
Ciclosporina Prod Info Sandimmun neoral, 2010 (27)	1	0,72	Citocromo P-450: CYP3A1	0,9	90	Precaución. Determinar nivel de fármaco
Ciprofloxacino Prod Info Baycip, 2010 (27)	2	0,4	Metabolismo hepático da lugar a 4 metabolitos que han sido identificados como desetilenciprofloxacino, sulfociprofloxacino, oxociprofloxacino y formilciprofloxacino. Los tres primeros poseen una actividad antibacteriana comparable o inferior al ácido nalidixico. El último, en la menor cantidad, es ampliamente equivalente a norfloxacino en cuanto a su actividad antimicrobiana	0,43-0,7	20-40	No requiere ajuste
Cisplatino* (9)	3	0,002	–	0,65	90	No requiere ajuste
Citarabina* (9)	2	0,55	Citidina deaminasa	0,9	13	Si bilirrubina total ≥ 2 mg/ml reducir dosis un 50% Monitorizar función hepática
Cladribina Prod Info Litak, 2009 (27)	4	No conocida	–		25	Contraindicado
Claritromicina* (9)	3	0,29	Hidroxilación	0,6-0,8	> 90	No requiere ajuste
Clindamicina (8)	3	< 0,3	Metabolismo hepático extenso: metabolitos activos (Ndemetil y sulfóxido)	0,32-0,95	60-95	Monitorizar función hepática. Índice Child-Pugh C aumentar intervalo de administración o disminuir dosis
Clomipramina* (8)	2	0,5	Hidroxilación (CYP 2D6), demetilación (metabolito activo - NDesmetilclomipramin a- (CYP3A4, CYP2C19 y CYP 1A2), glucuronidación	1	98	Evitar en índice Child-Pugh C
Clorambucilo (8)	3	< 0,3	Metabolismo hepático extenso	1	99	Precaución
Cloxacilina* (8)	3	0,035	Metabolismo hepático alrededor 12%	0,3-0,6	94-95	Precaución
Codeina (8)	2	0,52	Metabolismo hepático extenso (24- 89%), glucuronidación	0,1	0	Evitar en índice Child-Pugh C y cirróticos, produce sedación
Combivir® Prod Info Combivir, 2009 (27)	4	No conocida	Zidovudina: metabolizado en el hígado (60%), formando un conjugado glucurónico sin actividad antiviral Lamivudina: metabolizado escasamente en el hígado (5-10%)	0,1 (Z); 0,3 (L)	< 36-38	Se recomienda dar fármacos por separado. Evitar si disfunción aguda

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11, 12)	GEH	Metabolismo	Q_0	UPP (%)	Recomendación
Dacarbazina*	3	0,04	Metabolizado extensamente en el hígado originando algunos metabolitos con actividad citotóxica, siendo eliminado en un 18-63% con la orina	0,3	5	**Dosis mantenimiento: Índice Child-Pugh A el 50%, dosis normal Índice Child-Pugh B el 25%, dosis normal Índice Child-Pugh C monitorizar
Dactinomicina	4	No conocida	Excreción biliar: 50-90%	0,7		No calculable
Daptomicina* Prod Info Cubicin, 2006 (27)	3	0,002	Estudios <i>in vitro</i> observaron que la daptomicina no era metabolizada por los microsomas hepáticos humanos	0,2	90-95	Precaución en índice Child-Pugh C
Darunavir Prod Info Prezista, 2010 (27)	4	No conocida	Oxidación (CYP3A4)	0,79	95	Índice Child-Pugh < 10 no requiere ajuste Índice Child-Pugh ≥ 10 no se recomienda utilizar
Daunorubicina (9)	4	No conocida	Mayoritariamente hepático: formación de un metabolito con actividad citotóxica (daunorubicinol), glucurónido, sulfatados y agliconas	0,9		Si bilirrubina total ≥ 1,5-3 reducir dosis un 25% y si bilirrubina total ≥ 3 reducir en un 50%
Diazepam* (9)	3	0,02	Metabolismo hepático extenso: Ndemetilación (CYP2C19), hidroxilación (CYP 3A4), glucuronidación dando lugar entre otros metabolitos activos a: desmetildiazepam, oxazepam y temazepam	1	98	Reducir 50% dosis o utilizar lorazepam
Didanosina* Prod Info Videx, 2009 (27)	2	0,55	No se ha evaluado el metabolismo de didanosina en el hombre. Sin embargo, sobre la base de estudios en animales de experimentación, se supone que sigue las mismas vías responsables de la eliminación de las purinas endógenas	0,82	5	No requiere ajuste
Docetaxel* (9)	2	0,43	Oxidación (CYP3A4), Excreción biliar: 75%	1	95	Si transaminasas > 1,5 x Valor normal o fosfatasa alcalina > 2,5 x Valor normal reducir la dosis un 25%, No administrar si bilirrubina sérica incrementa o transaminasas > 3,5 x Valor normal o fosfatasa alcalina > 6 x Valor normal
Doripenem* Prod Info Doribax, 2008 (27)	3	0,05	Deshidropetidasa I, dando lugar a un metabolito inactivo con anillo abierto	0,3	8,1	No requiere ajuste
Doxiciclina (8)	3	< 0,3	Metabolismo hepático alrededor 50%	0,55-0,45	80-93	Precaución, si hepatotoxicidad, valorar otro tratamiento antibiótico

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11, 12)	GEH	Metabolismo	Q_e	UPP (%)	Recomendación
Doxorubicina* Prod Info Doxorubicin Hydrochloride, 2003 (27)	1	0,73	Metabolismo plasmático y hepático (metabolito activo-doxorubicinol), sulfatación y glucuronidación, Excreció biliar: 50-80%	0,95	80	Reducción en función de bilirrubina total: Bilir. sérica (mg/dl) Reducción dosis (%) 1,2 - 3,0: 50 3,1 - 5,0: 75
Efavirenz (8)	4	No conocida	Hidroxilación (CYP 450) y glucuronidación	0,16-0,6	99,5-99,75	Precaución
Emtricitabina* Prod Info Emtriva, 2008 (27)	3	0,036	Metabolismo hepático escaso (13%): oxidación y glucuronidación	0,14	4	No requiere ajuste
Enalapril (8)	4	No conocida	Metabolismo hepático alrededor del 60% (metabolito activo: enalprilato)	0,33	50-60	Precaución
Enfuvirtida	4	No conocida	Hidrólisis		92	No calculable
Epirubicina* Prod Info Epirubicina Accord , 2010 (27)	1	0,89	Reducción Excreción biliar: 40%	0,9	85	Reducción en función de bilirrubina total: Bilir. sérica (mg/dl) Reducción dosis (%) 1,2 - 3,0: 50; 3,1 - 5,0: 75
Eritromicina (14)	2	0,38	Metabolismo hepático extenso: demetilación	0,85-0,97	75-90	Índice Child-Pugh A = 0,5 g/8 h Índice Child-Pugh B = 0,3 g/8 h Índice Child-Pugh C = 0,3 g/8 h
Ertapenem* Prod Info Invanz, 2007 (27)	3	0,004	Metabolismo renal: dehidropeptidasa I	0,2	85-95	No requiere ajuste salvo que se acompañe de insuficiencia renal
Estavudina* Prod Info Zerit, 2006 (27)	3	0,23	Metabolismo hepático limitado: oxidación, glucuronidación y una N-acetilcisteína conjugado de ribosa después de segmentación glicosídica	0,6	0	No requiere ajuste
Estramustina Prod Info Estracyt, 2006 (27)	4	No conocida	Hidroxilación y oxidación	0,9	99	Precaución
Etambutol* (14)	3	0,002	Metabolismo parcialmente hepático (15% de metabolitos inactivos)	0,1-0,5	10,0-30,0	No requiere ajuste
Etoposido* (9)	3	0,02	Metabolismo hepático extenso: CYP3A4, glucurónido y sulfato Excreción biliar: < 10%,	0,65	95	Si bilirrubina total = 1,5-3 mg/dl o AST > 60-180 U/L reducir un 50%, Contraindicado en pacientes con enfermedad hepática descompensada (bilirrubina total > 3,1 y AST > 180)

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11,12)	GEH	Metabolismo	Q_0	UPP (%)	Recomendación
Etravirina Prod Info Intelence, 2009 (27)	4	No conocida	Se metaboliza casi completamente por reacciones de oxidación en el hígado a través del CYP3A4, y en menor medida por el CYP2C. Los metabolitos formados sufren a continuación reacciones de conjugación con ácido glucurónico, catalizadas por la UDP-glucuronil-transferasa	0,93	99,9	Se recomienda monitorizar función hepática Índice Child-Pugh < 7 = no requiere ajuste Índice Child-Pugh > 7 no se recomienda utilizar
Exemestano* Prod Info Aromasin, 2007 (27)	1	6,77	Oxidación (CYP3A) Aldocetoreductasa seguido por conjugación, Excreción biliar:40%	1	90	Monitorizar función hepática
Fenitoína (9)	3	< 0,3	Hidroxilación: CYP2C9, CYP2C19 Glucuronidación	1	90	Determinar nivel de fármaco, mayor riesgo toxicidad
Fenobarbital* Prod Info Phenobarbital, 2005 (27)	3	0,002	Oxidación: CYP2C19 Glucuronidación	0,75	50	Evitar en índice Child-Pugh C
Flucitosina (9)	4	No conocida	–	0,1-0,35	4	No requiere ajuste
Fluconazol* (14)	3	0,002	Metabolismo hepático alrededor 10%	0,2	11,0-12	Evitar en Hepatitis descompensadas
Fludarabina* (9)	3	0,06	–	0,35	10,0-30,0	No requiere ajuste
Flufenazina* Prod Info Modecate, 2009 (27)	2	0,47	Hidroxilación Glucuronidación Sulfoxidación Demetilación Excreción biliar y circulación enterohepática	1	90	Evitar en índice Child-Pugh C
Fluorouracilo* (9)	1	0,71	Dihidropirimidina dihidrogenasa	0,95	94	Si bilirrubina total \leq 5 mg/dl 100% dosis Si bilirrubina total >5mg/dl evitar En pacientes cirróticos se recomienda inicio de dosis del 50% e incrementar según toxicidad hepática
Fluoxetina* (9)	3	0,22	N-demetilación (CYP2D6): metabolito activo (norfluoxetina)	0,97	94	Reducir 50% dosis en cirróticos (sin ascitis) o utilizar días alternos
Flutamida (9)	4	No conocida	Hidroxilación	1	95	No requiere ajuste
Fosamprenavir* Prod Info Telzir, 2004 (27)	2	0,57	Metabolismo principalmente hepático: CYP3A4	0,86	90	Índice Child-Pugh = 5-6 = 700 mg/12 h + 100 mg Ritonavir /24h Índice Child-Pugh = 7-9 = 450 mg/12 h + 100 mg Ritonavir/24 h Índice Child-Pugh = 10-15 = 300 mg/12 h + 100 mg Ritonavir/24 h

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11, 12)	GEH	Metabolismo	Q_0	UPP (%)	Recomendación
Foscarnet* Prod Info Foscavir, 2009 (27)	3	0,01	–	0,05-0,27	14,0-17	No requiere ajuste
Furosemida (8)	4	No conocida	Metabolismo hepático alrededor 10%	0,1-0,4	91-99	Monitorizar electrolitos
Ganciclovir* (9)	3	0,002	–	0,86	1,0-2,0	No requiere ajuste
Gemcitabina* Prod Info Gemcitabina Stada, 2010 (27)	1	0,9	Deaminación Fosforilación	0,9	1,0-12	Precaución
Gentamicina* (9)	3	0,01	Prácticamente nulo	0-0,3	0-30	No requiere ajuste
Glibenclamida Prod Info Micronase, 1997 (27)	4	No conocida	Metabolismo hepático extenso	0,5	99	Iniciar con 1,25 mg y monitorizar efecto
Goserelina* Prod Info Zoladex, 2010 (27)	3	0,04	–	0,4	25	No requiere ajuste
Griseofulvina (8)	4	No conocida	Metabolismo hepático extenso	0,8		Evitar en índice Child-Pugh C
Haloperidol* (8)	2	0,55	N-Dealquilación: CYP 3A4, CYP2D6 Reducción: CYP 3A4, CYP 2D6 Glucuronidación, Excreción biliar: 15% Circulación enterohepática	1	92	Reducir a 50% dosis (precipita coma) y monitorizar efecto
Heparina Prod Info Heparina Hospira, 2007 (27)	4	No conocida	–			Monitorizar dosis en función tiempo de tromboplastina parcial activado TTPA
Hidralazina (8)	4	No conocida	Acetilación hepática	0,2	88-90	Precaución, recomienda reducción de dosis en función de su toxicidad
Hidroclortiazida (9)	4	No conocida	Metabolismo inapreciable	0,3-0,5	40	Monitorizar electrolitos
Ibuprofeno* (8)	3	0,001	Metabolismo hepático extenso	0,2	99	Precaución
Idarubicina (9)	1	1	Metabolismo hepático extenso: idarubicinol	0,4	96	Si bilirrubina total = 2,6-5 reducir dosis 50% No administrar si bilirrubina total > 5 mg/dl
Ifosfamida* (9)	3	0,02	Metabolismo hepático: CYP3A	0,5		Monitorizar función hepática
Imatinib Prod Info Gleevec, 2008 (27)	4	No conocida	N-demetilación: CYP 3A Excreción biliar: 20%	0,95	95	En pacientes índice Child-Pugh C reducir dosis al 25% No administrar si bilirrubina total > 3 x Valor normal o transaminasas > 5 x valor normal

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11,12)	GEH	Metabolismo	Q_0	UPP (%)	Recomendación
Imipenem* (9)	3	0,05	Metabolismo renal: dehidropeptidasa I	0,3-0,5	20	No requiere ajuste
Indinavir* Prod Info Crixivan, 2008 (27)	1	0,97	Metabolismo hepático extenso: oxidación (CYP3A4)	0,8	60	Índice Child-Pugh < 10 ajustar a 600 mg/8h No estudiado en IH grave
Irinotecan* Prod Info Irinotecan Hospira, 2005 (27)	3	0,22	Esterases, glucuronidación, CYP3A4 Excreción biliar: 25%	0,75	65	Nivel Bilirrubina total Dosis: 1,1-1,5 Valor normal: 350 mg/m ² > 1,5 Valor normal: 200 mg/m ² > 5 Valor normal: contraindicado
Isoniazida Prod Info Cemidon, 2004 (27)	3	< 0,3	Metabolismo hepático extenso	0,7-0,95	4,0-30,0	Monitorizar función hepática Contraindicado en IH grave
Itraconazol* Prod Info Canadiol, 2010 (27)	2	0,4	Metabolismo hepático extenso (CYP 3A4) Circulación enterohepática	0,55	99	Precaución
Ketoconazol (14)	4	No conocida	Metabolismo hepático alrededor 50%: oxidación	0,87	91-99	Monitorizar función hepática Evitar en índice Child-Pugh C
Kivexa® Prod Info Kivexa, 2009 (27)	4	No conocida	Abacavir: deshidrogenación y glucuronidación Lamivudina: metabolizado escasamente en el hígado (5-10%)	0,16	36-50	Contraindicado
Lamivudina* Prod Info Epivir, 2006 (27)	3	0,08	Lamivudina: metabolizado escasamente en el hígado (5-10%)	0,3	36	No requiere ajuste salvo que se acompañe de insuficiencia renal
Letrozol* (9)	3	0,03	Metabolismo hepático (CYP3A4, 2D6)	0,95	60	Pacientes cirróticos o con índice Child-Pugh C reducir un 50% de dosis
Leuprorelin	3	0,05	-		46	**Dosis mantenimiento: Índice Child-Pugh A el 50% Dosis normal Índice Child-Pugh B el 25% Dosis normal Índice Child-Pugh C monitorizar
Levofloxacin* Prod Info Levaquin, 2006 (27)	3	0,05	Metabolismo hepático escaso	0,13-0,39	24-38	Precaución, especialmente en > 65 años
Lidocaina* (8)	2	0,4	Metabolismo hepático alrededor 90%	0,2	33-80	Evitar en índice Child-Pugh C
Linezolid* Prod Info Zyvoxid, 2010 (27)	3	0,06	Metabolismo hepático escaso	0,7	31	No requiere ajuste

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11, 12)	GEH	Metabolismo	Q_0	UPP (%)	Recomendación
Lopinavir/Ritonavir* Prod Info Kaletra, 2006 (27)	3	0,01	Lopinavir: metabolismo extenso hepático (CYP 3A) Ritonavir: metabolismo extenso hepático (CYP3A4)	0,2	98-99	Precaución
Maraviroc*	2	0,4	Metabolismo hepático alrededor 58% (CYP3A4)	0,76	76	**Dosis inicial: iniciar en el mínimo de la Dosis normal Dosis mantenimiento: igual GEH bajo y UPP bajo
Mefloquina* (8)	3	0,02	Metabolismo hepático extenso	0,9	98	Evitar en índice Child-Pugh C
Megestrol	4	No conocida	Glucuronidación	1	18	No calculable
Meglumina Antimoniato (8)	4	No conocida	-	0,1		Precaución
Melfalan* (9)	2	0,31	Hidroxilación	0,9	80	No requiere ajuste
Mercaptopurina* (9)	2	0,46	Metabolismo hepático extenso: xantino-oxidasa	0,9	19	Monitorizar función hepática
Meropenem* Prod Info Meronem, 2010 (27)	3	0,05	-	0,3	2	No requiere ajuste
Metadona (8)	3	< 0,3	Metabolismo hepático; P450 CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6; N-demetilación		71-88	Evitar en índice Child-Pugh C
Metformina Prod Info Dianben, 2010 (27)	4	No conocida	No se metaboliza	0,1		Evitar en índice Child-Pugh C
Metildopa (8)	4	No conocida	Metabolismo hepático alrededor 50%	0,3-0,5		Precaución
Metoclopramida* (9)	3	0,04	Metabolismo hepático escaso: sulfatación y glucuronidación	0,1	30	No requiere ajuste
Metotrexate* (9)	3	0,005	Metabolismo hepático alrededor 10%	0,05	50	Nivel bilirrubina total Nivel AST reducir < 3 mg/dl y AST < 180 UI: 0% 3,1-5 mg/dl o AST > 180 UI: 25% > 5 mg/dl: contraindicado
Metronidazol* (14)	3	0,002	Metabolismo hepático alrededor 50%: oxidación	0,2-0,4	< 20	Índice Child-Pugh A y B sin cambios Índice Child-Pugh C 250 mg/8h
Micafungina* (14)	2	0,36	Metabolismo hepático en su mayoría desconocido	0,71	99	Monitorizar función hepática Evitar en índice Child-Pugh C

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11,12)	GEH	Metabolismo	Q_0	UPP (%)	Recomendación		
Mitomicina Prod Info Mitomycin- C, 2007 (27)	4	No conocida	Metabolismo parcialmente hepático	0,9		Evitar		
Mitoxantrona* Prod Info Novantrone, 2007 (27)	2	0,47	Excreción biliar: 25%	0,95	76	Ajustar dosis a 8 mg/m ² o evitar en pacientes con bilirrubina total > 3,5 mg/dl o disfunción hepática aguda		
Morfina (8)	1	0,76	Metabolismo hepático alrededor 50%: glucuronidación	0,1	20-36	Evitar en índice Child-Pugh C y cirróticos, produce sedación		
Nelfinavir* Prod Info Viracept, 2007 (27)	1	0,73	Metabolismo hepático extenso: CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, y CYP2D6	0,9	98	Evitar en índice Child-Pugh B y C		
Nevirapina* (8)	3	0,003	Metabolismo hepático extenso: hidroxilación (CYP3A y CYP2B6) Glucuronidación	0,12	60	Precaución		
Nifedipino (8)	2	0,33	Metabolismo hepático extenso: CYP3A4	0,2	90-96	Precaución, recomienda reducción de dosis en función de su toxicidad		
Nitrofurantoina Prod Info Furantoina, 2010 (27)	4	No conocida	Metabolismo parcialmente hepático	0,6	90	Contraindicado IH grave		
Nitroprusiato sódico (8)	4	No conocida	Metabolizado por eritrocitos y tejidos corporales			Evitar en Índice Child-Pugh C		
Ofloxacino Prod Info Floxin, 2006 (27)	4	No conocida	Metabolismo hepático escaso	0,1	20-32	Máx 400 mg/día		
Oxaliplatino Prod Info Eloxatin, 2007 (27)	4	No conocida	Reducción no enzimática Excreción biliar: 5%	0,5	75	No requiere ajuste		
Paclitaxel* Prod Info Taxol, 2010 (27)	3	0,24	Metabolismo hepático extenso: CYP2C8, y en menor medida por CYP3A4 Excreción biliar: > 5%	0,95	95	Nivel transaminasas	Bilirrubina total	Dosis recomendada
						< 2 x Vn	< 1,5 mg/dl	135 mg/m ²
						2-10 x Vn	< 1,5 mg/dl	100 mg/m ²
						< 10 x Vn	1,6 -7,5 mg/dl	50 mg/m ²
						> 10 x Vn	>7,5 mg/dl	No administrar 3 h infusión
						< 10 x Vn	< 1,25 x Vn	175 mg/m ²
						< 10 x Vn	1,26-2 x Vn	135 mg/m ²
						< 10 x Vn	2,01-5 x Vn	90 mg/m ²
						> 10 x Vn	>5 x Vn	No administrar

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11,12)	GEH	Metabolismo	Q_0	UPP (%)	Recomendación
Paracetamol Prod Info Gelocatil, 2010 (27)	3	< 0,3	Metabolismo hepático extenso: glucuronidación y conjugación		10,0-30,0	No superar 2 g/24 h
Piperacilina/Tazobactam* Prod Info Tazocel, 2010 (27)	3	0,02	Metabolismo hepático parcial	0,2-0,3	30	Aunque no es necesario ajuste de dosis, utilizar con precaución
Pirazinamida (8)	4	No conocida	Metabolismo hepático alrededor 95%	0,3	5,0-10,0	Monitorizar función hepática
Pirimetamina (8)	4	No conocida	–	0,85-0,86	87	Precaución
Posaconazol* Prod Info Noxafil, 2005 (27)	2	0,31	Metabolismo hepático: glucuronidación		98	Precaución
Prednisolona (9)	3	< 0,3	Metabolismo hepático extenso		70-90	No requiere ajuste
Procainamida (8)	4	No conocida	Metabolismo hepático alrededor: 50%	0,1	10,0-20,0	Reducir un 25% o evitar en cirrosis graves
Procarbazina (8)	4	No conocida	–	0,3		Evitar en índice Child-Pugh C
Prometazina* (8)	1	0,76	Metabolismo hepático extenso: sulfóxidos y glucuronil-conjugados	1	85	Evitar en índice Child-Pugh C
Propranolol Prod Info Sumial, 2009 (27)	1	0,75	Metabolismo hepático alrededor 50-70%	0,9	93	Precaución
Raltegravir Prod Info Isentress, 2008 (27)	4	No conocida	Metabolismo hepático alrededor 30%	0,68	83	Índice Child-Pugh < 10 No requiere ajuste Índice Child-Pugh ≥ 10 no hay datos (precaución)
Raltitrexed Prod Info Tomudex, 2002 (27)	4	No conocida	Metabolización intracelular (poliglutamación)	0,5	93	Precaución
Ranitidina* (9)	2	0,48	Metabolismo hepático alrededor 30-70%	0,3	15	Pacientes cirróticos máx 150 mg/24 h
Ribavirina Prod Info Copegus, 2010 (27)	4	No conocida	Fosforilación (metabolitos activos)	0,6		No requiere ajuste
Rifabutina* (9)	3	0,1	Metabolismo hepático e intestinal alrededor 50% (metabolito diacetilado activo)	0,47	85	Contraindicado en descompensación
Rifampicina (8)	4	No conocida	Metabolismo hepático alrededor 60-80% (metabolito desacetilrifampicina activo)	0,7-0,85	60-90	No requiere ajuste

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11,12)	GEH	Metabolismo	Q ₀	UPP (%)	Recomendación		
Ritonavir* Prod Info Norvir, 2010 (27)	3	0,08	Metabolismo hepático: CYP P450-3A4,y 2D6	0,86	98-99	Máx 6-8 mg/kg dos veces por semana Índice Child-Pugh < 10 No requiere ajuste Índice Child-Pugh ≥ 10 descompensado no se recomienda utilizar		
Rituximab Prod Info Mabthera, 2010 (27)	4	No conocida	–			Monitorizar función hepática, especial- mente si la IH se debe a VHB		
Saquinavir* (8)	1	0,9	Metabolismo hepático alrededor 90% (CYP3A4)	0,81	97	Precaución		
Simvastatina (8)	2	0,35	Metabolismo hepático extenso (CYP3A4)	0,6	95	Precaución		
Sorafenib (9)	4	No conocida	Metabolismo hepático: oxidación (CYP3A4) y glucuronidación (UGT1A9)	0,8	24-48	Child-Pugh	Bilir. total	Dosis
						A	1-1,5 Vn	400 mg/12 h
						B	1,5-3 Vn	200 mg/12 h
						C	> 3 Vn	200 mg/72 h
						Reducción 50% por disminución de niveles de colinesterasa. Monitorizar efecto		
Sulfadiazina Prod Info Flammazine, 2007 (27)	4	No conocida	Metabolismo hepático extenso	0,4	38-48	Precaución		
Sulfametoxazol/ Trimetoprim (8)	4	No conocida	Metabolismo hepático: 70% sulfametoxazol y 10% trimetoprim	0,7-0,9	70	Precaución		
Sunitinib* Prod Info Sutent, 2007, (27)	2	0,37	Metabolismo hepático: CYP3A4	0,7	40-60	Índice Child-Pugh A y B no requiere ajuste Monitorizar función hepática en índice Child-Pugh C		
Suxametonio Prod Info Anectine, 1995 (27)	4	No conocida	Metabolismo plasmático (pseudocolinesterasa)	0,9		Reducción 50% por disminución de niveles de colinesterasa, monitorizar efecto		
Tamoxifeno (9)	3	< 0,3	Hidroxilación, desmetilación y conjugación	1	99	Monitorizar función hepática en pacientes con enfermedad hepática preexistente		
Teicoplanina* Prod Info Targocid, 2000 (27)	3	0,005	Metabolismo hepático escaso	0,42-0,58	90	No requiere ajuste		
Telitromicina* Prod Info Ketek, 2004 (27)	3	0,11	Metabolismo hepático alrededor 37% (aproximadamente la CYP3A4 metaboliza el 50%)	0,75	60-70	Dosis recomendada en pacientes con IH e insuficiencia renal (FGR < 30 ml/min): 400 mg/24 h		

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11, 12)	GEH	Metabolismo	Q_0	UPP (%)	Recomendación
Temozolomida Prod Info Temodal, 2009 (27)	4	No conocida	–	0,9	15	Precaución en índice Child-Pugh \geq 10
Tenofovir* Prod Info Viread, 2010 (27)	3	0,04	Metabolismo hepático escaso	0,2-0,3	0,7-7,2	No requiere ajuste
Tigeciclina Prod Info Tygacil, 2009 (27)	4	No conocida	Metabolismo hepático alrededor 20% (glucuronidación, N-acetilación y epimerización)	0,66	71-89	Índice Child-Pugh A y B no requieren ajuste Índice Child-Pugh C: dosis inicial de 100 mg IV seguido de 25 mg/12 h
Tioguanina Prod Info Tioguanina Glaxosmithkline, 2007 (27)	4	No conocida	Metabolismo tiopurina metiltransferasa	$>0,9$	5,0-9,0	Monitorizar función hepática
Tiotepa* (9)	3	0,11	Metabolismo hepático extenso: metabolito activo trietilenofoforamida (TEPA)	0,5	99	Evitar en IH descompensada
Tipranavir* Prod Info Aptivus, 2005 (27)	3	0,01	Metabolismo hepático extenso: CYP3A4	0,82	99	Índice Child-Pugh $<$ 6 No requiere ajuste Índice Child-Pugh \geq 7 contraindicado
Tobramicina* (9)	3	0,0002	No se metaboliza	0,15-0,4	0-30	No requiere ajuste
Topotecan* Prod Info Hycamtin, 2007 (27)	2	0,33	Hidrólisis Excreción biliar: 20%	0,6	35	No requiere ajuste
Trastuzumab	4	No conocida	–	0,04		No calculable
Trizivir® Prod Info Trizivir, 2009 (27)	4	No conocida	Abacavir: deshidrogenación y glucuronidación Lamivudina: metabolizado escasamente en el hígado (5-10%) Zidovudina: metabolizado en el hígado (60%), formando un conjugado glucurónico sin actividad antiviral	0,3	50 (A); $<$ 36 (L); 34-38 (Z)	Contraindicado
Truvada®* Prod Info Truvada, 2008 (27)	3	0,08	Emtricitabina: metabolismo hepático escaso (13%): oxidación y glucuronidación Tenofovir: metabolismo hepático escaso	0,14-0,2	4 (E); 0,7 (T)	No requiere ajuste
Valproico Acido* Prod Info Depakene, 2006 (27)	3	0,01	Metabolismo hepático extenso: glucuroconjugación (50%) y β -oxidación (40%)	0,95	90	Reducir un 50% dosis Determinar nivel de fármaco
Vancomicina* (9)	3	0,0002	No se metaboliza	0,0-0,6	30-55	No requiere ajuste

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Recomendaciones para la dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Fármaco (Bibliografía)	Categoría Huet y Krähenbühl (11, 12)	GEH	Metabolismo	Q_0	UPP (%)	Recomendación
Verapamilo (9)	1	0,7	Metabolismo hepático alrededor 65-80%	0,3	88-94	Índice Child-Pugh C reducir un 50% dosis IV o 20% dosis VO
Vinblastina (9)	4	No conocida	Metabolismo hepático: CYP3A4 Excreción biliar: >50%	1	75	Reducir un 50% dosis si bilirrubina total > 3 mg/dl
Vincristina* Prod Info Oncovin, 1999 (27)	3	0,09	Metabolismo hepático extenso: CYP3A4 Excreción biliar: 70%	0,9	75	Reducir 50% dosis si Bilirrubina total \geq 3 mg/dl Evitar administración si bilirrubina total > 3,1 y AST > 180
Vindesina (9)	4	No conocida	Metabolismo hepático extenso: CYP3A4			Reducción de 50% en enfermedad hepatobiliar
Vinorelbina Prod Info Navelbine, 2001 (27)	4	No conocida	Metabolismo hepático extenso: CYP3A4, dando lugar a 4-O-diacetil-vinorelbina (mayoritario y activo) y N-óxido-vinorelbina (inactivo), Excreción biliar: 50%	0,85	15	Bilirrubina total (mg/dl) % dosis inicial < 2 100% 2,1-3 50% >3 25%
Voriconazol Prod Info Vfend, 2008 (27)	4	No conocida	Metabolismo hepático extenso: CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4	0,8	58	Índice Child-Pugh A y B administrar 6 mg/kg IV cada 12h dos dosis, luego 2 mg/kg IV cada 12h, Para dosis orales, administrar 100 mg/12 h en pacientes con peso \geq 40 kg y 50 mg/12 h en pacientes con peso < 40 kg, Índice Child-Pugh C: evitar administración o valorar beneficio/riesgo en dosis de 2 mg/kg/12 h
Warfarina (9)	4	No conocida	Metabolismo hepático extenso: CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 y CYP3A4	0,15	99	Monitorizar Tiempo de protrombina (INR)
Zalcitabina* Prod Info Hivid, 2002 (27)	3	0,03	Metabolismo hepático escaso	0,85	38	Precaución
Zidovudina*	1	1,13	Metabolizado en el hígado (60%), formando un conjugado glucurónico sin actividad antiviral			**Dosis inicial y Dosis mantenimiento reducir en función de (reducción dosis = (Dosis normal x Bdp)/100

UI: unidades internacionales. *GEH calculado por fórmula Westphal y col (11). **Recomendación teórica basada en Delc6 (1).

la anastomosis o “shunt” porto-cava en pacientes cirróticos, aunque también se ha demostrado una correlación con la supervivencia y el desarrollo de complicaciones en la cirrosis. Por otra parte, el índice de Child-Pugh requiere cuantificación de variables subjetivas, como la ascitis y la encefalopatía, que varían entre los distintos observadores y pueden ser modificadas por intervenciones médicas, como

la prescripción de lactulosa y/o diuréticos en la encefalopatía y ascitis.

El índice de Child-Pugh es utilizado mayoritariamente en los artículos de revisión publicados que incluyen recomendaciones de dosificación de medicamentos en pacientes con IHC mediante aplicación de un procedimiento metodológico explícito (8,15-19). Cabría destacar el boletín

escrito por Shapiro (20) en el cual se lleva a cabo una similitud del índice de Child-Pugh con la ecuación de Cockcroft-Gault utilizada en el ajuste de insuficiencia renal. En algunos estudios se propone ajustar en función del GEH con información complementaria como la UPP, metabolismo citocrómico hepático o transaminasas (1,17,19) entre otros. Sin embargo, para la mayoría de los medicamentos se proponen recomendaciones de carácter general.

Para definir qué fármacos deben ajustar la dosis en caso de IHC, el parámetro fundamental propuesto por diferentes autores es el GEH. Kim y cols. (21) propone establecer tres categorías para ajustar fármacos según el GEH en el efecto de primer paso hepático, siendo aquellos de alta extracción los sometidos a ajuste.

De la misma manera las recomendaciones del *Drug Information Service* (22) proponen que en una disfunción hepática grave (albúmina < 30 g/dl, INR > 1,2) siguen siendo los fármacos de alto GEH los que deben someterse a un mayor ajuste posológico aunque incluye la posibilidad de reducción de dosis en los de baja extracción. Igualmente Schlatter y cols. (16) coinciden en las recomendaciones de dosificación según el GEH y/o biodisponibilidad farmacológica, justificando ajustes de dosis iniciales y de mantenimiento.

Las recomendaciones establecidas sobre un posible ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática por Verbeeck y cols. (19) son muy similares a las llevadas a cabo por Delcò y cols. (1) y Klotz (23). Ambas caracterizan los fármacos según la tasa de extracción hepática, la unión a proteínas plasmáticas y su hidrofilia. A diferencia de los autores anteriores, estos proponen un ajuste de la dosis inicial y de mantenimiento (1,19) de aquellos fármacos con bajo grado de extracción y estrecho margen terapéutico. Así mismo, Pirmohamed (17) propone seleccionar aquellos con un margen terapéutico más amplio para asegurar una menor hepatotoxicidad. Otros autores como Sloss y cols. (18) establecen como medidas de reducción de dosis, evitar el uso o ampliar intervalos de administración de fármacos con estrecho margen terapéutico y alto-medio GEH, y monitorizar cuidadosamente los efectos adversos y analizar las posibles interacciones farmacológicas. Finalmente, el artículo publicado por Azanza y cols. (14) resume en tablas los ajustes a llevar a cabo en presencia de insuficiencia renal y/o de alteración de la función hepática de los antimicrobianos en función del índice de Child-Pugh publicados en la literatura.

Otro aspecto a valorar es el de los fármacos clasificados como: "usar con precaución". La utilización de los mismos debería realizarse valorando el balance beneficio/riesgo en cada caso, puesto que en todos ellos se han descrito reacciones adversas a nivel hepático, lo que podría empeorar la patología de base de esta subpoblación de pacientes.

En la revisión realizada se pone de manifiesto la falta de información y de estudios clínicos en muchos medicamentos. Esto es debido a que hasta hace unos años los pacientes con Child-Pugh C, se excluían en el desarrollo de nuevos medicamentos por razones éticas. Aunque las agencias reguladoras EMA y FDA recomiendan realizar estudios en los

fármacos en investigación para poder predecir su comportamiento en pacientes con insuficiencia hepática y poder realizar las recomendaciones de ajuste de dosis, según una encuesta reciente, el número de medicamentos con recomendaciones específicas para el ajuste de dosis basado en la función hepática determinado por la puntuación de Child-Pugh es aún bastante limitada (24), probablemente debido a que en la mayoría de ensayos clínicos la existencia de una IH forma parte de los criterios de exclusión de los pacientes. Ello explicaría la carencia de datos sobre dosificación en insuficiencia hepática moderada-grave en las fichas técnicas en muchos casos.

Además, se constata una falta de homogeneidad en las distintas fuentes consultadas, tanto en las recomendaciones generales de dosificación, como de los datos cinéticos disponibles de los medicamentos, fundamentalmente el GEH, al igual que ocurre con la dosificación de medicamentos en insuficiencia renal (25). Ante las discrepancias se ha optado por la pauta más conservadora, a pesar de que ello puede conllevar a un riesgo de infradosificación en algún caso. Además, tampoco se han realizado pautas en caso de la existencia concomitante de una insuficiencia renal, síndrome hepato-renal, lo que podría conllevar a una de las limitaciones del mismo. Aunque en la literatura médica hay recomendaciones generales teóricas sobre la dosificación de medicamentos en los pacientes con insuficiencia hepática considerando los parámetros farmacocinéticos de GEH, UPP y Bdp (1,15-19,21,22), se ha considerado más útil individualizar las recomendaciones para cada fármaco y ajustarlas a los pacientes adultos con hepatopatías. Una cuestión que se nos plantea es si las recomendaciones son aplicables a todos los pacientes con patología hepática o si, por el contrario, se debe fijar un límite entre hepatopatías agudas, crónicas o derivadas de fallos multiorgánicos.

En la práctica clínica, los pacientes deben ser analizados cuidadosamente y determinar los riesgos y beneficios, teniendo en cuenta diversos factores como la severidad de la patología, las consecuencias de no utilizar el fármaco, la existencia de equivalencias o alternativas de distintos tratamientos disponibles. Dentro de la posibilidad de escoger entre distintos fármacos para tratar la misma patología seleccionar aquel menos hepatotóxico, mediante revisiones publicadas que ayudarían a una correcta selección (26) y con un margen terapéutico más amplio. En caso de insuficiencia hepática, se impone la prudencia para manejar el tratamiento, así como un seguimiento apropiado para determinar la intensidad y duración de los efectos deseables o indeseables, fundamentalmente si existen administraciones repetidas o continuas.

En conclusión, en la actualidad existen considerables lagunas en los datos necesarios para la seguridad en la administración de fármacos en pacientes con disminución de la función hepática. Por ello, en esta revisión se presenta una contribución al manejo práctico de los medicamentos para facilitar al clínico recomendaciones de dosificación en IHC, obtenidas mediante una síntesis de la bibliografía publicada y completada con aplicación de una metodología teórica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krahenbuhl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf* 2005;28:529-45.
2. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, editor. *The Liver and Portal Hypertension*. Philadelphia: Saunders; 1964. p. 50.
3. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
4. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
5. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1049-61.
6. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labelling. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research. FDA, 2003. Disponible en <http://www.fda.gov/cber/gdlns/imphep.pdf> (fecha última consulta 15 de Abril de 2011).
7. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. Committee for medicinal products for human use. EMA (CPMP/EWP/2339/02), 2005. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/23390> (fecha última consulta 15 de Abril de 2011).
8. Stuart M, Kouimtzi M, Hill S, editors. WHO model formulary 2008. Geneva: WHO; 2008. Disponible en: http://www.who.int/selecion_medicines/list/WMF2008.pdf (fecha última consulta 15 de Abril de 2011).
9. Drug Evaluation Monograph. En: Drugdex® Information System. Micromedex Inc. Englewood: Staff; 2011. (fecha última consulta 15 de Abril de 2011).
10. Do Pazo F, Calvo C, Puigventós F, Ventayol P, Periañez L. Developing a search engine for pharmacotherapeutic information that is not published in biomedical journals. *Farm Hosp* 2011;35:254.e1-254.e5.
11. Huet PM, Villeneuve JP. Determinants of drug disposition in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1983;3:913-8.
12. Krähenbühl S, Reichen J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in cirrhosis. *Medicine* 2002;30:24-7.
13. Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. *Drug Saf* 1997;17:47-73.
14. Azanza JR, García E, Sádaba B, Manubens A. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:593-9.
15. Blaschke T.F. Effect of liver disease on dose optimization. *International Congress Series* 2001;1220:247-58.
16. Schlatter C, Egger SS, Tchambaz L, Krahenbuhl S. Pharmacokinetic changes of psychotropic drugs in patients with liver disease: implications for dose adaptation. *Drug Saf* 2009;32:561-78.
17. Pirmohamed M. Prescribing in liver disease. *Medicine* 2007;35:31-4.
18. Sloss A, Kluber P. Prescribing in liver disease. *Aust Prescrib* 2009;32:32-5.
19. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1147-61.
20. Shapiro J. "Hepatic dysfunction and drug dosing: The ABCs of the Child-Pugh Score". *Drug & Therapy bulletin* 2005;19:1-3.
21. Kim JW, Hattori A, Phongsamran PV. Drug-induced liver disease. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2010;22:323-34.
22. Drug use in liver impairment. Drug information service. Canterbury District Health Board. October 2003. <http://www.druginformation.co.nz/Bulletins/DrugsLiverDisease.pdf> (fecha última consulta 15 de Abril de 2011).
23. Klotz U. Antiarrhythmics: elimination and dosage considerations in hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:985-96.
24. Spray JW, Willett K, Chase D, Sindelar R, Connelly S. Dosage adjustment for hepatic dysfunction based on Child-Pugh scores. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:690,692-3.
25. Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ* 2005;331:263.
26. Lozano-Lanagrán M, Robles M, Lucena MI, Andrade RJ. Hepatotoxicity in 2011 advancing resolutely. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:472-9.
27. Centro de Información on-line de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. Acceso a fichas técnicas del medicamento aprobadas por la agencia española y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Disponibles en <http://www.agemed.es> y <http://www.ema.europa.eu> (fecha última consulta 15 de Abril de 2011).