

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

Las recomendaciones de esta guía se basan en dosis de adultos en insuficiencia hepática. Dosis pediátricas no definidas..

MEDICAMENTO	METABOLISMO HEPÁTICO	DOSIS SEGÚN ESCALA DE CHILD PUGH			OBSERVACIÓN PRECAUCIONES-EFECTOS ADVERSOS	CATEGORÍA hepatotoxicidad
		A	B	C		
ABACAVIR	Vía deshidrogenación y glucuronidación	200 mg c/12hs	CONTRAINDICADO		PRECAUCION: Puede producir Nivel ALT / SGPT elevado-Nivel AST / SGOT elevado.Hepatomegalia (grave)-Hepatotoxicidad Aumento del nivel de creatina quinasa CPK Esteatosis del hígado	C
ANFOTERICINA B	NO	No ajusta (RST)			PRECAUCIÓN: Se ha informado de hepatitis en pacientes que reciben anfotericina B [4]. Hepatotoxicidad. insuficiencia hepática aguda, hepatitis e ictericia en pacientes que reciben anfotericina B [4]	C
ANFOTERICINA COMPLEJO LIPÍDICO	NO	No ajusta			En un estudio en pacientes VIH con meningitis criptocócica se redujo al 50% en pacientes con una hiperbilirrubinemia significativa (4 o 6 veces el nivel normal) o elevación de transaminasas (7 o 9 veces el nivel normal)	C
ANFOTERICINA LIPOSOMAL	NO	No ajusta			Hepático: aumento de la FAL en suero (7% a 22%), hiperbilirrubinemia (\leq 18%), aumento de ALT en suero (15%), aumento de AST en suero (13%), pruebas de función hepática anormales (no especificado) (4% a 13 %)	C
ANIDULAFUNGINA	NO	No ajusta			PRECAUCIÓN : Disfunción hepática significativa ocurrieron en pacientes con afecciones médicas subyacentes que recibieron múltiples medicamentos concomitantes; monitoreo recomendado	D
AMOXICILINA	Parcialmente hepático	No ajusta (RST)			PRECAUCIÓN: Aumento de enzimas hepáticas.1) puede estar asociada con elevaciones transitorias y leves o moderadas de transaminasas (SGOT, SGPT), fosfatasa alcalina y bilirrubina. Se ha informado disfunción hepática, incluida ictericia colestática, colestasis hepática y hepatitis citolítica aguda, con el uso de penicilinas. [21] [73]	A

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

CLAVULÁNICO AMOXICILINA	Parcialmente hepático	No ajusta (RST)			PRECAUCIÓN en IH: controlar la función hepática con terapia prolongada [6] [5]	A
ATAZANAVIR	Vías de monooxigenación y dioxigenación como principales y las vías menores: glucuronidación, N-dealquilación, hidrólisis y oxigenación con deshidrogenación.	PRECAUCIÓN	Reducir dosis 25%: 300 mg vo c/24 hs.	No se recomienda su uso (53)	No se recomienda en pacientes con algún grado de insuficiencia hepática. El efecto adverso más común es la hiperbilirrubina no conjugada.(53)(54) Asociado con ritonavir: no estudiado (77)	D
AZITROMICINA	M.H Parcial.:35 % Metabolitos inactivos	500 mg x 1 dosis (68)		Sin datos	PRECAUCIÓN puede producir aumento de las enzimas hepáticas, ictericia colestática, necrosis hepática, hepatitis, insuficiencia hepática	A
AZTREONAM	Vía hidrólisis	No ajusta			PRECAUCIÓN: en tratamientos prolongados o dosis altas puede producir insuficiencia hepática.	E
CEFIXIME	Parcial. El 85% se excreta como inalterado	No ajusta (RST)			PRECAUCIÓN Pruebas de función hepática anormales: Aumentos transitorios de AST y / o ALT en menos del 2% de los pacientes que recibieron cefixima durante los ensayos clínicos [20]. Hepatotoxicidad, ictericia. Hepatitis, incidencia: menos del 2% [20]	B
CEFOTAXIMA	40–50% M.H. vía desacetilación. Metabolito activo.	No ajusta (RST)			PRECAUCIÓN: puede producir hepatitis, incremento de GGT, transaminasas y bilirrubina.	B
CEFTAZIDIME	No presenta M.H	No ajusta (RST)			PRECAUCIÓN en pacientes con falla hepática.	B
CEFTRIAXONA	M.H mínimo	No ajusta			PRECAUCIÓN en pacientes con falla hepática. Produce aumento de fosfatasa alcalina con incidencia < 1%. Hepatotoxicidad-hiperbilirrubinemia-ictericia. (7) Reducir dosis 50% x 1 dosis adultos con CHILD PUGH B Y C. (68)	S/C
CIPROFLOXACINA	M. H. significativo: se metaboliza en al menos 4 metabolitos. Presenta efecto del primer paso en el hígado después de la administración oral (60)	No ajusta (RST)			PRECAUCIÓN Puede producir: ictericia colestática -Necrosis hepática-Hepatitis-Hepatotoxicidad I.H. CHILD PLUG B reportado dosis 500 mg x 1 dosis (68)	B

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

CLARITROMICINA	No cuantificado: Hidroxilación	No ajusta si función renal normal. Si función renal alterada dosis = Child-Pugh B y C (72)	VO: Reducir dosis 50% : 250 mg c/ 12 hs. (68)	Puede producir colestasis. se ha informado de hepatotoxicidad (p. ej., aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y / o colestásica, con o sin ictericia), grave y a veces mortal; suspenda el uso si sospecha hepatotoxicidad CONTRAINDICADA en pacientes con antecedentes de colestasis y falla hepática previo al uso de claritromicina (77)	B	
CLINDAMICINA	M.H.extenso:metabolitos activos (Ndemetily sulfóxido)	No ajusta (RST)		Extender frecuencia o disminuir dosis. 300 mg c/ 12 hs	PRECAUCIÓN: Monitorear función hepática. Puede aumentar niveles de ALT / SGPT en dosis altas (76)	B
CASPOFUNGINA	N-acetilación e hidrólisis	No ajusta	Primer día 70 mg, luego continuar con 35 mg/24 hs	35 mg c/24 hs. NO se recomienda su uso.	Nivel ALT / SGPT elevado. Nivel AST / SGOT elevado Necrosis hepática-Aumento del nivel de bilirrubina Insuficiencia hepática-Suero fosfatasa alcalina elevada 2) Se han informado anomalías hepáticas, incluidas pruebas de función hepática anormales y casos aislados de disfunción, hepatitis o insuficiencia hepática; monitoreo recomendado [29]	D
DAPTOMICINA	Estudios in vitro observaron que la daptomicina no era metabolizada por los microsomas hepáticos	No ajusta		Precaución	PRECAUCIÓN: Trastornos hepatobiliares Frecuentes: pruebas de función hepática anormales(aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP). Ictericia.(72)	C
DAPSONA	Mediante acetilación. Los pacientes pueden tener tasas de acetilación lentas o rápidas, o pueden estar recibiendo tratamiento que afecta la acetilación (52)	No hay recomendaciones específicas disponibles. (RST)			PRECAUCIÓN Puede producir ictericia colestática , hiperbilirrubinemia (51) Prueba de función hepática aumentada (50) y Hepatitis tóxica.	A
DARUNAVIR	Oxidación (CYP3A4)	No ajusta		No se recomienda su uso	PRECAUCIÓN: pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis B o crónica activa, presentan un mayor riesgo de Hepatotoxicidad.	D

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

DIDANOSINA	El metabolismo de la didanosina probablemente ocurre a través de las mismas vías responsables de la eliminación de las purinas endógenas.(61)	No ajusta (RST)		PRECAUCIÓN Incrementa riesgo de necrosis hepática en pacientes con disfunción hepática. Interrumpir tratamiento en caso de empeoramiento clínico. Puede producir hepatitis , incremento de enzimas transaminasas y hepatomegalia.(49)	A
DOXICICLINA	M.H. alrededor 50%	No hay dosis recomendada de ajuste.(RST)		PRECAUCIÓN: Hepatotoxicidad (40) incremento de AST sérica.	B
ERITROMICINA	M.H extenso: mediante desmetilación	Reducir dosis 50% 500 mg c/8 hs	Reducir dosis 70% 300 mg c/8 hs	PRECAUCIÓN: Hepatitis colestásica, enzimas hepáticas anormales	A
EFAVIRENZ	M.H.Extenso : vía CYP P450 (CYP3A4 y CYP2B6) y glucuronización. (1)(58)	No ajusta (RST)	No se recomienda su uso	PRECAUCIÓN: Monitorear enzimas hepáticas: produce elevación de niveles plasmáticos de AST y ALT. Fallo hepático fulminante.	A
ETAMBUTOL	M.H.:10 - 20 % por oxidación	No ajusta		PRECAUCIÓN: Hepatotoxicidad. (39): valores anormales de parámetros de función hepática. Hepatitis, ictericia, Insuficiencia hepática.	S/C
ETRAVIRINA	M.H.vía oxidación (CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19) y glucuronización.	No ajusta	No se recomienda su uso	PRECAUCIÓN: aumento de ALT sérica (grados 2 a 4: 1% a 6%), aumento de AST sérica (grado 3: 3%), insuficiencia hepática (<2%), hepatitis (<2%), hepatomegalia (<2 %), esteatosis hepática (<2%)	D
FLUCONAZOL	M. H.alrededor 10%	No ajusta (RST)		PRECAUCION: Evitar en Hepatitis descompensada. Elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis, colestasis e insuficiencia hepática fulminante.	B
FOSAMPRENAVIR	M.H. Extenso Amprenavir se metaboliza vía CYP 3A4	Reducir dosis 50% = 700 mg c/12 hs. (77)	Reducir dosis 50% = 700 mg c/12 hs. Si se asocia con ritonavir: reducir dosis 68%=	*dosis de ritonavir:100 mg/día PRECAUCIÓN: aumento de las transaminasas séricas (> 5x ULN: 4% a 8%)	D

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

			450 mg c/12 hs* (77)			
FOSFOMICINA	No se metaboliza en hígado	No ajusta			PRECAUCIÓN (47) Puede producir ictericia colestática Necrosis hepática. Esteatosis del hígado	D
GRISEOFULVINA	M. H Extenso	No ajusta		CONTRAINDICADO	PRECAUCIÓN: Hepatotoxicidad -Incremento de enzimas hepáticas y niveles de bilirrubina. (10) (RST estrechamente, discontinuar en caso de signos y síntomas de hepatotoxicidad. Reportes de colestasis intrahepática. (11)	C
INDINAVIR	M.H extenso: oxidación	600 mg c/ 8hs*		NO ESTUDIADO	PRECAUCIÓN: hepatitis, que puede conducir a insuficiencia hepática y muerte. Hiperbilirrubinemia indirecta y asociada con aumentos en las transaminasas séricas *En cirrosis; ajuste de dosis necesario.(69)	C
ISONIAZIDA	M.H extenso	Precaución* (RST)	Precaución* (RST)	CONTRAINDICADO	Monitorear función hepática periódicamente. Puede producir hepatitis (severa), hepatotoxicidad y aumento de las enzimas hepáticas. contraindicado en pacientes con antecedentes de lesión hepática asociada a isoniazida o lesión hepática inducida por fármaco y en enfermedad hepática aguda de cualquier etiología: contraindicada *Valores de transaminasas que exceden de 3 a 5 veces el límite superior de lo normal (3 a 5 x ULN): suspender	A
ITRACONAZOL	M.H. extenso (CYP 3A4) Circulación enterohepática	No se recomienda su uso*			Monitorear función hepática. Puede producir incremento de enzimas hepáticas y niveles de bilirrubina (14), colestasis (13), fallo hepático y *a menos que se trate una infección grave o potencialmente mortal; monitoreo recomendado	B
KETOCONAZOL	M.H.extenso (CYP 3A4)50% oxidación	CONTRAINDICADO			hepatotoxicidad grave, incluidos casos fatales y casos que requieren trasplante de hígado se ha informado. en pacientes pediátricos se reportan casos de hepatitis.(18)	A
LAMIVUDINA	Metabolizado escasamente en el hígado (5-10%)	No ajusta			PRECAUCIÓN: No ajusta salvo que se acompañe de insuficiencia renal Hepatomegalia (19). Hepatotoxicidad. Puede producir reactivación del virus hepatitis B. (20)	E

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

LEVOFLOXACINA	M.H escaso:menos del 5% se desmetila o N Óxida como metabolito inactivo.	No ajusta		PRECAUCIÓN (46) Puede alterar función hepática. Necrosis Hepática Incremento de las enzimas hepáticas, incluso fosfatasa alcalina. Fallo hepático.	A
LINEZOLID	M.H: oxidación del anillo de morfolina, a metabolitos inactivos (ác aminoetoxicético, hidroxietilglicina); mínimamente metabolizado, por el CYT P450.	Bibliografía variable: No ajusta o VO: 600 mg c/24 hs. (68)	Sin datos	PRECAUCIÓN: Aumento del nivel de bilirrubina sérica (neonatos, lactantes y niños: 6%; adultos: <1%),y aumento de las enzimas hepáticas.ALT (77) Pruebas de función hepática anormal.(76)	A
LOPINAVIR- RITONAVIR	Lopinavir: M.H extenso (CYP 3A) Ritonavir: M.H.extenso (CYP3A4)	No ajusta. (RST)	NO ESTUDIADO	PRECAUCIÓN; Hepatotoxicidad: puede causar hepatitis y / o exacerbar la disfunción hepática preexistente; utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática subyacente, como hepatitis B o C, cirrosis o insuficiencia hepática no especificada.se recomienda monitoreo periodico de funcion hepatica (22)(23)Incrementa niveles séricos de ALT (grade 3/4: 1% to 11%)	D
MARAVIROC	M.H. CYP3A4 es la principal enzima que la biotransforma.	No ajusta		PRECAUCIÓN: en pacientes con disfunción hepática o que están coinfectados con hepatitis B y / o C; síndrome de ictericia colestásica, cirrosis hepática , hepatotoxicidad, con características alérgicas, insuficiencia hepática , trombosis de la vena porta.	D
MEBENDAZOL	M.H. extenso	Riesgo de acumulación, reducir dosis.	CONTRA INDICADO	PRECAUCIÓN: Niveles de ALT / SGPT y AST / SGOT elevado GGT elevada.Hepatitis	D
METRONIDAZOL	M.H. alrededor 50%: oxidación	No ajusta (RST)	Reducir dosis 50% 250 mg c/8hs (24)*	*En pacientes tratados por trichomoniasis, incrementar el intervalo a cada 24 hs. Puede producir I.H. aguda Hepatotoxicidad, con reportes de casos fatales.	S/C
MINOCICLINA	No conocido.	No ajusta		PRECAUCIÓN: Puede producir I.H. aguda. Hepatitis: La monitorización de la función hepática debe realizarse en pacientes sintomáticos y el uso de todas las tetraciclinas debe interrumpirse inmediatamente. Aumento de las enzimas hepáticas. (45).Reportes de hepatitis autoinmune fatales.	A

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

NELFINAVIR	M.H. vía: CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, y CYP2D6	No ajusta	No se recomienda su uso	NO ESTUDIADO. No se recomienda	(70) Puede producir pruebas de función hepática anormales, AST elevada, ALT elevada. Ictericia, bilirrubinemia, hepatitis.	D
NEVIRAPINA	M.H. extensa a través de P450 CYP3A4 y CYP2B6	No ajusta (RST)	CONTRAINDICADO		PRECAUCIÓN los pacientes con fibrosis hepática o cirrosis pueden estar en riesgo de acumulación. (62) Hepatotoxicidad(severa) produce insuficiencia hepática, hepatitis fulminante y necrosis hepática fatal, durante las primeras 18 semanas de tratamiento	S/C
NITROFURANTOÍNA	Metabolismo parcialmente hepático	No ajusta. (RST)	CONTRAINDICADO*		*en pacientes con antecedentes de ictericia colestática o disfunción hepática asociada con nitrofurantoína. PRECAUCIÓN: reportes de hepatotoxicidad : hepatitis, ictericia colestática, hepatitis crónica activa, necrosis hepática y muertes; se recomienda (RST y suspender si se confirma la hepatitis.	A
OSELTAMIVIR	Oseltamivir fosfato (profármaco), metabolismo hepático: extenso vía hidrólisis de éster. Carboxilato de oseltamivir: activo	No ajusta		Sin datos (25)	PRECAUCIÓN: Puede producir ictericia, hepatitis. (26) Pruebas de función hepática anormales, aumento de enzimas hepáticas.	S/C
PIRAZINAMIDA	M.H. alrededor 95%:Vía hidrólisis. Ácido pirazinoico activo (75)	No ajusta (RST)	Reducir dosis 75% 7,5 mg /kg c/24 hs	CONTRAINDICADO	PRECAUCIÓN: Monitorear función hepática puede causar niveles elevados de enzimas hepáticas ALT, AST. Ictericia. Hepatotoxicidad: Hepatitis.En biopsia hepática se ven cambios típicos de hepatitis aguda con inflamación portal y lobular, necrosis hepatocelular y grados variables de colestasis.	S/C
PIPERACILINA TAZOBACTAM	M.H.parcial: a desetil metabolito (piperacilina) y metabolito inactivo (tazobactam)	No ajusta			PRECAUCIÓN :se ha informado hepatitis, ictericia y aumento de enzimas hepáticas: ALT y aumento de bilirrubina.(65)	S/C
POSACONAZOL	M.H.: glucuronidación	No ajusta	Precaución		PRECAUCIÓN: (RST función hepática, puede producir: hepatitis, aumentar los niveles de enzimas hepáticas, colestasis, hiperbilirrubinemia y fallo hepático. (41)	E

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

RALTEGRAVIR	M.H.:glucuronidación mediada por uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) (mayor sustrato del UGT1A1)	No ajusta		No estudiado	PRECAUCIÓN: > 10%: aumento de ALT sérica (1% a 11%; incidencia más alta con coinfección por hepatitis B y / o C . Aumento de Bilirrubina (neonatos) Hepatitis,fallo hepático.	E*
RIBAVIRINA	Fosforilación (metabolitos activos)	No ajusta (RST)	CONTRAINDICADO		PRECAUCIÓN Hepatotoxicidad (27) Hiperamonemia Hiperbilirrubinemia Fallo hepático (en combinación con interferón α 2 (28) Se recomienda su monitoreo en Cirrosis y Hepatitis C	E*
RIFABUTINA	M.H. e intestinal alrededor 50% (metabolito diacetilado activo)	300 mg x 1 dosis	300 mg x 1 dosis	CONTRAINDICADO	PRECAUCIÓN: Aumento de fosfatasa alcalina, aumento de ALT, aumento de AST. Ictericia, hepatitis. (71)	D
RIFAMPICINA	M.H. alrededor 60-80% (metabolito desacetil rifampicina activo)	Reducir la dosis en pacientes con niveles de bilirrubina >50mMol/L (30)(31): 300 mg vo c/ 24 hs (RST) ó Max 6-8 mg/kg dos v.p.s.(29) en pacientes con enfermedad hepática crónica (79)			PRECAUCIÓN: pruebas de función hepática anormales, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia, ictericia. Pude causar disfunción hepatocelular en la etapa temprana de administración, pero este síntoma desaparece al suspender la administración.	A
RITONAVIR	M.H.:CYP P450-3A4,y 2D6	No ajusta. (RST)		No se recomienda su uso	PRECAUCIÓN: incremento GGT(5-20%) Hepatotoxicidad: puede causar hepatitis, ictericia y / o exacerbación de la disfunción hepática preexistente (incluso la muerte). usar con precaución en pacientes con enfermedad hepática subyacente, como hepatitis B o C, cirrosis o aquellos con transaminasas basales elevadas.	C
SAQUINAVIR	M.H. alrededor 90% (CYP3A4)	No ajusta		CONTRAINDICADO (33)	PRECAUCIÓN: Hepatotoxicidad: Colangitis, colelitiasis, hepatitis, hepatoesplenomegalia.	D
SULFADIAZINA	M.H. extenso	Extender intervalo 500 mg c/ 12 hs		CONTRAINDICADO	PRECAUCIÓN: Hepatitis (66)causa lesión hepática idiosincrásica característica de alergia al medicamento o hipersensibilidad.ictericia a los días de empezar tratamiento.	S/C

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

<p>TENOFOVIR/ EMTRICITABINA</p>	<p>Emtricitabina: no se metaboliza [4] Tenofovir (TAF), (PBMC) e hígado: vía catepsina A en PBMC y carboxilesterasa 1 y CYP3A en el hígado [4]TAF, difosfato de tenofovir: activo (74)</p>	<p>No hay recomendaciones específicas disponibles. (RST)</p>	<p>NO SE RECOMIENDA</p>	<p>PRECAUCIÓN: exacerbación aguda y grave de hepatitis b pacientes infectados con VHB tras la interrupción del tratamiento antirretroviral. Monitoree de cerca la función hepática con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes infectados con VHB que interrumpan esta terapia. Todos los pacientes con VIH deben hacerse la prueba del VHB antes del inicio del tratamiento; A los pacientes no infectados por el VHB se les debe ofrecer la vacuna.</p>	<p>S/C</p>
<p>TRIMETROPIM- SULFAMETOXAZOL</p>	<p>M.H.: 70% sulfametoxazol y 10% trimetoprima</p>	<p>No ajusta</p>	<p>CONTRA INDICADO</p>	<p>PRECAUCIÓN: Eleva niveles séricos de las transaminasas (34), bilirrubina. Puede producir hepatitis, colestasis, necrosis de hepatocitos, fallo hepático agudo.</p>	<p>S/C</p>
<p>TIPRANAVIR</p>	<p>M.H.:Sustrato de CYP3A4(mayor).Inhibe BSEP ABCB11, CYP2D6 (fuerte)</p>	<p>PRECAUCIÓN (RST)</p>	<p>CONTRAINDICADO</p>	<p>PRECAUCIÓN: Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST),GGT hiperbilirrubinemia.(55). Hepatitis, esteatosis hepática. AST o ALT 5 a 10 veces ULN total bilirrubina >2.5 veces ULN: Discontinuar terapia.AST o ALT >10 veces ULN: discontinuar terapia. Hepatotoxicidad: Se ha informado sobre hepatitis y descompensación hepática, incluso muertes. Los pacientes con coinfección crónica por hepatitis B o C tienen un mayor riesgo.</p>	<p>E*</p>
<p>TIGECICLINA</p>	<p>M.H. alrededor 20% , vía glucuronidación, N-acetilación y epimerización.</p>	<p>No ajusta</p>	<p>Dosis inicial: 100 mg EV (NO Ajusta), Mantenimiento: reducir dosis 50%: 25 mg c/12 hs.(37,77)</p>	<p>PRECAUCIÓN:Nivel elevado ALT / SGPT Nivel elevado AST/SGOT Hepatitis colestásica,Hiperbilirrubinemia,Ictericia I.H. y aumento fosfatasa alcalina (37) Se ha informado I.H. y disfunción hepática significativa durante el tratamiento y después de la interrupción; monitoreo recomendado</p>	<p>E*</p>
<p>VORICONAZOL</p>	<p>M.H.extenso vía: CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4</p>	<p>En cirrosis hepática leve: reducir 50% dosis de mantenimiento adultos y (RST) EV: 6 mg/kg c/ 12 hs por 2 dosis,(carga) luego 2 mg/kg c/ 12 hs;</p>	<p>*Evitar uso o valorar beneficio/riesgo en dosis de 2 mg/kg c/12 hs. (38)</p>	<p>PRECAUCIÓN:aumento de la fosfatasa alcalina sérica (adultos: 4% a 23%; niños y adolescentes: 8%), aumento de ALT sérica (2% a 23%), aumento de enzimas hepáticas (2% a 22%), aumento de AST sérica (2% a 20%), hiperbilirrubinemia.</p>	<p>B</p>

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

		VO Ad:< 40 kg: 50 mg c/ 12 hs, > 40 kg: 100 mg c/ 12 hs.		
ZIDOVUDINA	M.H (60%), vía glucuronización.	dosis inicial y dosis mantenimiento reducir en función de : dosis reducida = (dosis normal x biodisponibilidad)/100 (35) (reducción dosis 50 % o extender al doble el intervalo en pacientes con IH (36)	PRECAUCIÓN: en pacientes con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática [12] Mayor riesgo de toxicidades hematológicas; monitoreo recomendado. Hepatomegalia grave, incluidos casos fatales. La gravedad de la lesión hepática varía desde elevaciones enzimáticas leves y transitorias hasta hígado graso severo, insuficiencia hepática y acidosis láctica que conduce a la muerte.	S/C

:

ABREVIATURAS: I.H.: insuficiencia Hepática EV: endovenoso S/C: Sin clasificación Ad.: Adultos v.p.s: veces por semana CYP: Citocromo-P RAM: reacción adversa a medicamentos VO: vía oral GGT: gammaglutamil transferasa TAF: Tenofovir alafenamida ALT / SGPT: Alanin aminotransferasa CM: células mononucleares de sangre periférica AST / SGOT: Aspartato aminotransferasa RST: requiere seguimiento terapéutico

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

ESCALA CHILD PUGH (78)

PARÁMETROS	PUNTOS ASIGNADOS		
	1	2	3
ASCITIS	Ausente	Leve	Moderada
BILIRRUBINA (mg/dL)	< = 2	2-3	> =3
ALBÚMINA (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
TIEMPO DE PROTROMBINA (seg)	0-3.9	4-6	>6
ENCEFALOPATÍA	NO	GRADO 1- 2	GRADO 3-4

Puntos calculados	Clasificación según los puntos asignados
5-6	CHILD PUGH A
7-9	CHILD PUGH B
10 -15	CHILD PUGH C

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

Categorización de lesión hepática inducida por fármacos (DILI) según LiverTox (versión mayo 2019) (76)

Base de datos de toxicidad hepática inducida por medicamentos

CATEGORÍA A	causa bien establecida de lesión hepática clínicamente aparente. El medicamento es bien conocido , está bien descrito y se ha informado que causa daño hepático directo o idiosincrásico, y tiene una firma característica; Se han descrito más de 50 casos, incluidas series de casos.
CATEGORÍA B	causa probable de lesión hepática clínicamente aparente. Se informa y se sabe que es muy probable que el medicamento cause daño hepático idiosincrásico y tiene una firma característica; Se han descrito entre 12 y 50 casos, incluidas series de casos pequeños
CATEGORÍA C	causa rara probable de lesión hepática clínicamente aparente. El fármaco probablemente esté relacionado con una lesión hepática idiosincrásica, pero se ha informado con poca frecuencia y no se ha identificado ninguna firma característica; El número de casos identificados es inferior a 12 sin series de casos significativas.
CATEGORÍA D:	posible, causa poco frecuente de lesión hepática clínicamente aparente. Se han publicado informes de casos únicos que implican el medicamento, pero se han informado menos de 3 casos en la literatura, no se ha identificado ninguna firma característica, y los informes de casos pueden no haber sido muy convincentes. Por lo tanto, solo se puede decir que el agente es una posible hepatotoxina y solo una causa rara de lesión hepática
CATEGORÍA E:	causa poco probable de lesión hepática clínicamente aparente. A pesar del uso extenso, no hay evidencia de que el medicamento haya causado daño hepático. Es posible que se hayan publicado informes de casos únicos, pero en gran medida no fueron convincentes. El agente no se cree o es poco probable que cause daño hepático.
CATEGORÍA E*	causa no probada pero sospechada de lesión hepática clínicamente aparente. Se sospecha que el medicamento es capaz de causar daño hepático o daño hepático agudo idiosincrásico, pero no ha habido casos convincentes en la literatura médica. En algunas situaciones, los casos de lesión hepática aguda se informaron a las agencias reguladoras o se mencionaron en grandes estudios clínicos del medicamento, pero los detalles y detalles que respaldan la evaluación de la causalidad no están disponibles. El agente no está probado, pero se sospecha que causa daño hepático.
CATEGORÍA X	Finalmente, para los medicamentos recientemente introducidos o usados raramente en medicina clínica, puede haber información inadecuada sobre los riesgos de desarrollar daño hepático para ubicarlo en cualquiera de las cinco categorías, y la categoría se caracteriza como " desconocida ".

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

Bibliografía:

- 1-Periáñez-Párraga , Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, et al. Dosage recommendations in patients with chronic liver disease.
- 2-José Ramón Azanza , Emilio García, Belén Sa´daba y Andrea Manubens Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática .Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(10):593–599
- 3- Weersink RA, Bouma M, Burger DM, 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):e012991. Published 2016 Oct 12. doi:10.1136/bmjopen-2016-012991
- 4- FUNGIZONE®. Información del producto: anfotericin B. Apothecon, Bedford, OH, 2009.
- 5- Información del producto: Amoxicilina/Clavulanato de Potasio. Penn LabsInc, Philadelphia, PA, 2008.
- 6- AUGMENTIN XR®. Información del producto: amoxicilina/ácido clavulanico. GlaxoSmithKline, ResearchTriangle Park, NC, 2006
- 7- ROCEPHIN®. Información del producto: ceftriaxona. Roche Laboratories Inc, Nutley, NJ, 2009.
- 8- PREZISTA®. Información del producto: darunavir. Janssen Products, LP (Per Manufacturer), Titusville, NJ, 2011.
- 9- DIFLUCAN®. Información del producto: fluconazol. Roerig, New York, NY, 2010.
- 10- Gris-PEG®. Información del producto: griseofulvina. Pedinol Pharmacal, Farmingdale, NY, 2010.
- 11-Chiprut RO, Viteri A, &Jamroz C: Intrahepatic cholestasis after griseofulvin administration. *Gastroenterol* 1976; 70:1141.
- 12-Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63(7): e147-e195.
- 13- Talwalkar JA, Soetikno RE, Carr-Locke DL, et al. Severe cholestasis related to itraconazole for the treatment of onychomycosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(12):3632-3633.
- 14- SPORANOX®. Información del producto: itraconazol. Janssen Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), Titusville, NJ, 2014.
- 15- TOLSURA(TM). Información del producto: itraconazole. Mayne Pharma (per FDA), Greenville, NC, 2018.
- 16- Información del producto: ONMEL(TM) oral tablets, itraconazole oral tablets. StiefelLaboratories, Inc. (per DailyMed), ResearchTriangle Park, NC, 2012.
- 17- Grant SM &Clissold SP: Itraconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemicmycoses. *Drugs* 1989; 37:310-344.
- 18- NIZORAL®. Información del producto: ketoconazol. Janssen Pharmaceuticals (per FDA), Titusville, NJ, 2013.
- 19- EPIVIR®. Información del product: lamivudina. GlaxoSmithKline, ResearchTriangle Park, NC, 2009.
- 20- EPIVIR®. Información del producto: lamivudina. ViiVHealthcare (per Manufacturer), ResearchTriangle Park, NC, 2013.
- 22- Micheli V, Regazzi M, Dickinson L, et al. Lopinavir/ritonavirpharmacokinetics in HIV/HCV-co infected patients with or without cirrhosis. *TherDrugMonit* 2008; 30(3):306-313.
- 23- KALETRA. Información del producto: lopinavir/ritonavir . Abbott Laboratories (per FDA), North Chicago, IL, 2013.

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

- 24- FLAGYL®. Información del producto. Metronidazol. G.D. Searle (per FDA), New York, NY, 2013.
- 25- TAMIFLU®. Información del producto: oseltamivir. Genentech, Inc. (per FDA), South San Francisco, CA, 2014.
- 26-Fang S, Qi L, Zhou N, et al: Case report on alimentary tract hemorrhage and liver injury after therapy with oseltamivir: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(38):e12497.
- 27- REBETOL®. Información del producto: ribavirina. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/20903slr034_rebetol_lbl.pdf, cited 07/2004.
- 28- COPEGUS®. Información del producto: ribavirin. Roche Laboratories Inc, Nutley, NJ, 2005.
- 29- Curci G, Claar E, Bergamini N, et al: Studies on blood serum levels of rifampicin in patients with normal and impaired liver function. *Chemotherapy* 1973; 19:197.
- 30-McConnell JB, Powell-Jackson PR, Davis M, et al. Use of liver function tests as predictors of rifampicin metabolism in cirrhosis. *Q J Med.* 1981; 50(197): 77–82.
- 31- Pillans PI. Should the dose of antituberculosis drugs be reduced in patients with liver disease?. *S AfrMed J* 1985; 67:527.
- 32- NORVIR®. Información del product: ritonavir. Abbott Laboratories (per FDA), North Chicago, IL, 2012.
- 33- INVIRASE®. Información del producto. Genentech USA, Inc., South San Francisco, CA, 2010
- 34- BACTRIM(TM). Información del producto: trimetoprima-sulfametoxazol. AR Scientific, Inc., Philadelphia, PA, 2010.
- 35- RETROVIR®. Información del producto: zidovudina IV. GlaxoSmithKline, ResearchTriangle Park, NC, 2006.
- 36-Taburet AM, Naveau S, Zorza G, et al. Pharmacokinetics of zidovudine in patients with liver cirrhosis. *Clin PharmacolTher* 1990; 47:731-739.
- 37- TYGACIL® Información del producto: tigeciclina. Wyeth PharmaceuticalsInc (per manufacturer), Philadelphia, PA, 2016.
- 38- VFEND®. Información del producto: voriconazol. Roerig (per FDA), New York, NY, 2019.
- 39- Etambutol. Información del producto. TevaPharmaceuticals USA Inc (per DailyMed), North Wales, PA, 2015
- 40- DORYX® Información del producto: doxiciclina. Warner Chilcott (US), LLC (per FDA), Rockaway, NJ, 2013
- 41- NOXAFIL®. Información del producto: posaconazol. Schering Corporation, Kenilworth, NJ, 2010. -
- 42-Rianne A. Weersink, Margriet Bouma, David M. Burger, et al. Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis *Drug Saf* (2018) 41:603–613
- 43-EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury in J Hepatol (2019). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
- 44-Deepak N. Amarapurkar. Prescribing Medications in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis doi:10.4061/2011/519526
- 45- XIMINO. Información del producto: minociclina. Ranbaxy Laboratories Inc, Jacksonville, FL, 2012.
- 46-: LEVOFLOXACIN. Información del producto: levofloxacina . Akorn, Inc. (per DailyMed), Lake Forest, IL, 2017.
- 47- MONUROL®. Información del producto: fosfomicina trometamina . Zambon Switzerland Ltd, Cadempino, Switzerland, 2007.
- 48-Metha N. Drug induced Hepatotoxicity Updated: May 03, 2019. Medscape. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/169814-overview>
- 49- VIDEX® Información del producto didanosina oral powder for solution. Bristol-Myers Squibb Company (per FDA), Princeton, NJ, 2018.
- 50-Kirby B, Keaveney A, Brophy D, et al: Abnormal liver function tests induced by dapsone in a patient with dermatitis herpetiformis and primary sclerosing cholangitis. *Br J Dermatol* 1999; 141(1):172-173
- 51- DAPSONE®. Dapsona. Información del producto: oral tablets. Jacobus Pharmaceutical Co., Inc. (per DailyMed), 2009.
- 52- DAPSONE®USP. Información del producto:dapsona. Jacobus Pharmaceutical, Princeton, NJ, (PI revised 6/97) reviewed 3/2000, 6/97
- 53- REYATAZ®. Información del producto: atazanavir. Bristol-Myers Squibb Company (per manufacturer), Princeton, NJ, 2015.
- 54- REYATAZ®. Información del producto: atazanavir. Bristol-Myers Squibb Company (per FDA), Princeton, NJ, 2017.
- 55- APTIVIRUS®. Información del producto: tipranavir .disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ativus-epar-product-information_es.pdf

Guía para la dosificación de antimicrobianos en insuficiencia hepática

- 56- ERAXIS(TM). Información del producto: anidulafungina. Roerig (per DailyMed), New York, NY, 2015.
- 57- ZITHROMAX®. Información del producto: azitromicina. Pfizer, Inc, New York, NY, 2011
- 58 - SUSTIVA®. Información del producto: efavirenz. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 2013.
- 59- SUPRAX® Información del producto: cefixime. Lupin Pharmaceuticals Inc, Baltimore, MD, 200
- 60- Hoffken G, Lode H, Prinzing C, et al: Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and parenteral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27:375-379.
- 61- Videx®. Información del producto: . Bristol-Meyers Squibb, Princeton, NJ, 2004.
- 62-: VIRAMUNE®XR Información del producto : nevirapine. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, Ridgefield, CT, 2011.
- 63- Nikolaos Spervnasilis, Diamantis P. Kofteridis. Pre-Existing Liver Disease and Toxicity of Antifungals J. *Fungi* 2018, 4, 133. Disponible en doi:10.3390/jof4040133
- 64- LEXIVA®. Información del producto: fosamprenavir. ViiV Healthcare (per FDA), Research Triangle Park, NC, 2019.
- 65- ZOSYN®.Información del producto: piperacilina- tazobactam. Wyeth Pharmaceuticals LLC (per manufacturer), Philadelphia, PA, 2019
- 66- SULFADIAZINA SANDOZ®: Información del producto: sulfadiazina . Sandoz Inc. (per DailyMed), Princeton, NJ, 2008.
- 67- ABELCET® Información del producto: Amphotericin B Lipid Complex IV injection. Enzon Pharmaceuticals Inc, Bridgewater, NJ, 2009.
- 68- Jenana Halilovic, Pharm.D., BCPS, Brett H. Heintz, Pharm.D., BCPS-ID, AAHIVE. **Antibiotic dosing in cirrhosis** *American Journal of Health-System Pharmacy*, Volume 71, Issue 19, 1 October 2014, Pages 1621–1634, disponible en: <https://doi.org/10.2146/ajhp140031>
- 69- CRIXIVAN® Información del producto. Indinavir. Merck Sharp & Dohme Corp. (per FDA), Whitehouse Station, NJ, 2012.
- 70- VIRACEPT® Información del producto: nelfinavir mesilato. ViiV Healthcare Company (Per FDA), Research Triangle Park, NC, 201
- 71-Mycobutin®. Información del producto: rifabutina. AHFS Monographs Rifabutin. Drugs.com. (16/11/2020) Disponible en: <https://www.drugs.com/sfx/rifabutin-side-effects.html>
- 72- Clarithromycin: Drug information. UpToDate®. (consulta: 16/01/2020) Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clarithromycin-drug-information?source=history_widget
- 73-Product Information: APTIVUS(R) oral capsules, tipranavir oral capsules. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, Ridgefield, CT, 2007
- 74-Product Information: DESCOVY(R) oral tablets, emtricitabine, tenofovir alafenamide oral tablets. Gilead Sciences Inc (per manufacturer), Foster City, CA, 2016.
- 75-Product Information: pyrazinamide oral tablets, pyrazinamide oral tablets. Stada Pharmaceuticals, Inc, Cranbury, NJ, 2004.
- 76-LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury . actualización mayo 2019. [consulta 12/01/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
- 77- Büdingen FV, Gonzalez D, Tucker AN, et al. Relevance of liver failure for anti-infective agents: from pharmacokinetic alterations to dosage adjustments. *Ther Adv Infect Dis*. 2014 Feb; 2(1): 17–42. doi: 10.1177/2049936113519089
- 78-Child-Pug score. Modified from Child and Turcotte [1964], Pugh et al. [1973], Albers et al. [1989].
- 79-Periáez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P et al. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012 Apr; 104(4): 165–184