

Tabla 16. Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal y hepática

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Inhibidores TI, análogos nucleósido			
Abacavir (ABC)	No requiere ajuste de dosis No administrar Combivir [®] y Trizivir [®] en pacientes con CI <50 mL/min (por separado, ajustar dosis adecuadamente)	Dosis habitual. HD: administrar independientemente de la sesión de HD, ya que se elimina mínimamente.	IH leve (Child-Pugh 5 a 6): 200 mg c/12h. Utilizar la solución oral de Ziagen [®] (10 mL c/12h). IH moderada-grave: la seguridad, eficacia y propiedades farmacocinéticas no han sido evaluadas. Evitar en lo posible su uso.
Didanosina, cápsulas entéricas (ddl)	<p>≥ 60 Kg</p> <p>CI ≥ 60: 400 mg c/24h CI 30-59: 200 mg c/24h CI 10-29: 125 mg c/24h CI <10: 125 mg c/24h</p> <hr/> <p><60 kg</p> <p>CI ≥ 60: 250 mg c/24h CI 30-59: 125 mg c/24h CI 10-29: 125 mg c/24h CI <10: Emplear Videx[®] polvo para solución pediátrica 75 mg/24h.</p>	<p>HD/CAPD: 125 mg c/24h; los días de HD administrar post-HD/CAPD (no requiere suplemento).</p> <hr/> <p>HD/CAPD: Emplear Videx[®] polvo para solución pediátrica 75 mg/24h.</p>	<p>Riesgo elevado de toxicidad hepática y descompensación. En pacientes cirróticos, no se recomienda el uso de didanosina.</p> <hr/> <p>En pacientes en tratamiento del VHC didanosina no debe administrarse conjuntamente con ribavirina.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Emtricitabina (FTC)	<p>En cápsulas</p> <p>CI ≥ 50: 200 mg c/24h</p> <p>CI 30-49: 200 mg c/48h</p> <p>CI 15-29: 200 mg c/72h</p> <p>CI <15: 200 mg c/96h</p> <p>En solución (10 mg/ml)*:</p> <p>CI ≥ 50: 240 mg (24 ml) c/24h</p> <p>CI 30-49: 120 mg (12 ml)c/24h</p> <p>CI 15-29: 80 mg (8 ml) c/24h</p> <p>CI <15: 60 mg (6 ml) c/24h</p> <p>Truvada® : no administrar a pacientes con CI <30 mL/min</p>	<p>HD: en comprimidos 200 mg c/96h, en solución (10 mg/ml) 60 mg (6 ml) c/24h.</p> <p>Los días de HD administrar post-HD</p> <p>No se ha estudiado en diálisis peritoneal.</p> <p>Truvada® : no administrar a pacientes en HD (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)</p>	<p>Dosis habitual (no hay datos, pero en base a su mínimo metabolismo hepático, es poco probable que requiera ajuste de dosis).</p>
Estavudina (d4T)	<p>≥ 60 Kg</p> <p>CI ≥ 50: 40 mg c/12h</p> <p>CI 26-49: 20 mg c/12h</p> <p>CI ≤25: 20 mg c/24h</p> <hr/> <p><60 kg</p> <p>CI ≥ 50: 30 mg c/12h</p> <p>CI 26-49: 15 mg c/12h</p> <p>CI ≤25: 15 mg c/24h</p>	<p>HD: 20 mg c/24h; los días de HD administrar post-HD</p> <hr/> <p>HD: 15 mg c/24h; los días de HD administrar post-HD</p>	<p>Dosis habitual. Utilizar con precaución por el riesgo de toxicidad mitocondrial y esteatosis hepática.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Lamivudina (3TC)	<p>Cl \geq 50: 150 mg c/12h ó 300 mg c/24h</p> <p>Cl 30-49: 150 mg c/24h (primera dosis de 150 mg)</p> <p>Cl 15-29: 100 mg c/24h (primera dosis 150 mg)</p> <p>Cl 5-14: 50 mg c/24h (primera dosis 150 mg)</p> <p>Cl <5: 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg)</p> <p>No administrar Combivir[®] y Trizivir[®] si Cl <50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)</p>	HD: 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg) Los días de la HD, administrar post-HD.	Dosis habitual
Tenofovir (TDF)	<p>Cl \geq 50: no requiere ajuste de dosis</p> <p>Cl 30-49: 300 mg c/48h</p> <p>Cl 10-29: 300 mg c/72 a 96h</p> <p>No hay recomendaciones disponibles para pacientes con Cl <10 sin HD</p>	HD: habitualmente 300 mg una vez por semana, después de una de las sesiones (asumiendo 3 sesiones de diálisis semanales de 4h)	Dosis habitual
Zidovudina (AZT)	<p>Puede acumularse el metabolito glucurónido (GAZT)</p> <p>Cl 10-50: 250-300 mg c/12h.</p> <p>Cl <10: 250-300 mg c/24h.</p> <p>No administrar Combivir[®] y Trizivir[®] en pacientes con Cl <50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)</p>	<p>300 mg c/24h.</p> <p>HD/CAPD: no afecta la eliminación de AZT y aumenta la eliminación de GAZT. Por precaución, se recomienda administrar la dosis diaria post-HD/CAPD.</p>	<p>Se ha observado una reducción del aclaramiento oral de zidovudina el 32%, 63% y 70%, respectivamente, en pacientes con IH leve, moderada-grave ó cirrosis comprobada por biopsia, en comparación con sujetos sin alteración hepática.</p> <p>Algunos autores sugieren reducir la dosis a 200 mg c/12h en pacientes con IH grave. Se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad hematológica.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Inhibidores de la TI, no análogos			
Efavirenz (EFV)	<p>No requiere ajuste de dosis.</p> <p>Atripla®: en pacientes con CI <50 ml/min, utilizar los principios activos por separado.</p>	<p>HD: no parece necesario ajustar la dosis.</p> <p>CAPD: un estudio farmacocinético preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis (datos de un solo paciente).</p>	<p>IH leve a moderada: dosis habitual. Dada la elevada variabilidad interindividual, se recomienda monitorizar niveles plasmáticos y aparición de efectos adversos, especialmente a nivel de SNC.</p> <p>IH grave: datos escasos. Evitar en lo posible su uso/ monitorizar niveles plasmáticos. En un paciente con Child Pugh grado C, la semivida de EFV se duplicó. En dos pacientes con IH (uno de ellos con cirrosis) el AUC de EFV aumentó 4 veces. En 3 pacientes con fibrosis >12 kPa (Fibroscan®) la Cmin fue 2,5 veces superior a la obtenida en 15 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis <12kPa. En otro estudio el 31% de los pacientes cirróticos presentaron unas concentraciones > 4000 ng/mL, en comparación con un 3% en los coinfectados no cirróticos.</p>
Etravirina (ETV)	NRAD	HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.	<p>IH leve o moderada: no requiere ajuste de dosis.</p> <p>IH grave: no hay datos; evitar en lo posible su uso.</p>

Antirretrovirales

**Insuficiencia
renal**

Hemodiálisis/diálisis peritoneal

Insuficiencia hepática

Nevirapina (NVP)

No requiere ajuste de dosis.

HD: los días de HD, se recomienda administrar la dosis después de la HD ó un suplemento de 200 mg post-hemodiálisis.

IH leve a moderada (Child-Pugh ≤ 7): dosis habitual. Sin embargo, en pacientes con IH moderada, se recomienda monitorizar estrechamente niveles plasmáticos y aparición de efectos adversos. En un estudio en 4 pacientes con IH moderada (Child-Pugh B), el AUC de NVP aumentó 41%.

IH grave: Evitar en lo posible su uso (hepatotoxicidad).

En el estudio NEVADOSE 66% de los pacientes con un mayor grado de fibrosis (F4; Fibroscan®) presentaron una Cmin de NVP por encima del límite superior de normalidad (>6000 ng/mL). En otro estudio el 50% de los pacientes cirróticos presentaron unas concentraciones > 8000 ng/mL, en comparación con un 27% en los coinfectados no cirróticos.

Se ha observado un aumento de riesgo de hepatotoxicidad en pacientes sin tratamiento previo con CD4 >250 céls/ μ L (mujeres) o >400 céls/ μ L (hombres).

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Rilpivirina	<p>IR leve-moderada: no requiere ajuste de dosis.</p> <p>IR grave: no hay datos.</p> <p>Emplear con precaución.</p>	<p>HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.</p>	<p>IH leve a moderada: no requiere ajuste de dosis. (En 8 voluntarios con insuficiencia hepática leve, la C_{min}, C_{max} y AUC fueron un 31%, 27% y 47% mayores en comparación con 8 voluntarios sanos. En 8 voluntarios con insuficiencia hepática moderada, la C_{min}, C_{max} y AUC fueron comparables con los de 8 voluntarios sanos. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes.</p> <p>IH grave: no hay datos.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Inhibidores de la proteasa			
Atazanavir (ATV)	No requiere ajuste de dosis	<p>HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.</p> <p>HD: se recomienda su uso potenciado (ATV/r 300/100) para compensar el descenso de concentración de ATV (reducción del 28% en el AUC de ATV los días sin HD y del 42% los días de HD; la eliminación a través de la HD es de sólo el 2%). Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p>	<p>IH leve: según un estudio en pacientes coinfectados con VHC con IH leve a moderada, el ATV no potenciado (400 mg/24h) puede no llegar a alcanzar la C_{\min} deseada (6/9 pacientes con niveles subterapéuticos). Se recomienda usar ATV potenciado con RTV (300/100 mg /24h),</p> <p>IH moderada-grave: la Agencia Europea del Medicamento desaconseja el uso de atazanavir potenciado en este contexto por falta de datos. Sin embargo, diversos estudios han demostrado un buen perfil de seguridad de atazanavir (potenciado o no) en pacientes cirróticos, incluso con insuficiencia hepática avanzada (child-Pugh B ó C) ó descompensación de su hepatopatía.</p> <p>En 9 pacientes con fibrosis >12 kPa (Fibroscan®) que recibieron ATV/r, la C_{\min} fue comparable a la obtenida en 26 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis <12 kPa.</p> <p>En un estudio en 12 pacientes coinfectados por VHC tratados con ATV/r, el AUC fue solo un 36% superior en los pacientes cirróticos (n=7)</p> <p>En otro estudio en el que se compararon los niveles plasmáticos de ATV en pacientes VIH+/VHC-, VIH+/VHC+ sin cirrosis y VIH+/VHC+ con cirrosis, no se observaron diferencias en los 3 grupos en los que recibieron ATV/r 300/100 mg/24h; sin embargo, en los que recibieron ATV 400 mg/24h, los niveles fueron significativamente mayores en los coinfectados por el VHC con o sin cirrosis que en los no coinfectados.</p> <p>Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Darunavir (DRV)	IR leve, moderada o grave: no requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.	IH leve o moderada: no requiere ajuste de dosis IH grave: no hay datos; evitar en lo posible su uso.
Fosamprenavir (FPV)	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.	IH leve (Child Pugh 5-6): FPV 700 mg c/12h + RTV 100 mg c/24h IH moderada (Child Pugh 7-9): FPV 450 mg c/12h + RTV 100 mg c/24h En IH grave (Child Pugh 10-15): FPV 300 mg c/12h + RTV 100 mg c/24h (usar solución oral de FPV) En un estudio en 2 pacientes con fibrosis >12 kPa (Fibroscan®) la C _{min} fue comparable a la obtenida en 6 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis <12 kPa. En otro estudio los pacientes cirróticos (n=6) presentaron una C _{min} 2 veces mayor y AUC 43% mayor. Se recomienda la monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.
Indinavir (IDV)	No requiere ajuste de dosis	HD: probablemente no requiera ajuste de dosis si función hepática conservada (datos de un solo paciente). Se elimina mínimamente a través de la HD.	IDV (no potenciado): IH leve a moderada: 600 mg c/8h. IH grave: no hay datos. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible. IDV/r: Algunos pacientes coinfectados con VHC pueden requerir reducción de dosis, habitualmente IDV/r 400/100 mg C/12h o, incluso IDV/r 200/100 mg c/12h. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Lopinavir (LPV/r)	No requiere ajuste de dosis	<p>HD: El AUC de LPV/r en 13 pacientes en HD fue equivalente a la de pacientes con función renal normal. No ajuste de dosis.</p> <p>CAPD: no hay datos. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de lopinavir y ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de CAPD.</p>	<p>Según la ficha técnica de Kaletra®, en pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática leve a moderada, se ha observado un aumento en la exposición a lopinavir del 30% aproximadamente, aunque no se espera que sea clínicamente relevante. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática avanzada, por lo que Kaletra no puede administrarse a estos pacientes.</p> <p>Un estudio abierto en 65 pacientes VIH+ demostró que la farmacocinética de lopinavir/ritonavir no cambiaba significativamente en los pacientes coinfectados por el VHC sin cirrosis.</p> <p>En otro estudio, los pacientes coinfectados por el VHC con cirrosis hepática sin signos de IH (n=7) presentaron un aumento del 100% en el AUC y la C_{min} de ritonavir, pero sin diferencias en la exposición a lopinavir.</p> <p>Un estudio en pacientes con IH leve (n=6) o moderada (n=6) mostró un aumento significativo en la exposición tanto a lopinavir como a ritonavir. Sin embargo, la relevancia clínica de estos cambios no está clara por lo que no se aconseja modificar las dosis de lopinavir.</p> <p>Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Nelfinavir (NFV)	No requiere ajuste de dosis	<p>HD: no es probable que NFV se elimine significativamente a través de la HD. Datos de un paciente con ERCA e IH mostraron la ausencia de eliminación de NFV durante una sesión de HD de 4 horas.</p> <p>CAPD: no es probable que NFV se elimine significativamente a través de la CAPD. En un paciente tratado con 1250 mg c/12h de NFV, las concentraciones en el líquido de diálisis fueron inferiores al límite de detección.</p>	<p>Dosis habitual (aunque en presencia de IH aumenta el AUC de NFV entre un 49 % y un 69 %, los datos no parecen indicar que se produzca un aumento de toxicidad).</p> <p>Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p>
Ritonavir (RTV)	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD	<p>No usar RTV a dosis plenas por el riesgo de hepatotoxicidad.</p> <p>Ritonavir como potenciador farmacocinético: IH leve a moderada: dosis habitual. IH grave: Según la ficha técnica de Norvir, no se debe administrar ritonavir como potenciador farmacocinético en aquellos pacientes que tengan descompensada la función hepática. En ausencia de estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave estable (Child Pugh Grado C) no descompensada, se debe tener cuidado cuando el ritonavir se utilice como potenciador farmacocinético ya que se puede producir un aumento de los niveles del inhibidor de la proteasa. Consultar datos específicos sobre el inhibidor de la proteasa potenciado con el ritonavir.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Saquinavir (SQV)	No requiere ajuste de dosis.	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD. Datos de un paciente indican escasa eliminación a través de HD.	<p>IH leve-moderada: dosis habitual.</p> <p>IH grave: no hay datos. Evitar en lo posible su uso. Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática descompensada. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p>
Tipranavir (TPV)	No requiere ajuste de dosis.	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de TPV/RTV, no es de esperar que se eliminen en las sesiones de HD/CAPD.	<p>Datos limitados. Elevado riesgo de toxicidad hepática: TPV/r se ha relacionado con casos de hepatitis clínica y descompensación hepática, incluyendo algunos casos mortales. Se recomienda un estrecho seguimiento de los pacientes coinfectados por VHB ó VHC, por el aumento de riesgo de hepatotoxicidad que presentan.</p> <p>IH leve (Child-Pugh A): dosis habitual. IH moderada o grave (Child-Pugh B y C): contraindicado.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
-------------------	---------------------	----------------------------------	------------------------

Inhibidores de la fusión

Enfuvirtida (T-20)	No requiere ajuste de dosis.	HD: No requiere ajuste de dosis	No hay datos. Algunos autores recomiendan utilizar la dosis habitual.
--------------------	------------------------------	---------------------------------	---

Inhibidores de la Integrasa

Raltegravir (RAL)	No requiere ajuste de dosis	HD: no es probable que RAL se elimine significativamente a través de la HD. Datos de dos pacientes con ERCA mostraron la ausencia de eliminación de RAL durante una sesión de HD de 4 horas.	IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. IH grave: no requiere ajuste de dosis. A pesar de los aumentos de niveles plasmáticos observados (aumento del 72% en el AUC y de 6 veces la Cmin), raltegravir fue bien tolerado en pacientes con cirrosis hepática avanzada (Child-Pugh C).
Elvitegravir (EVG)/cobicistat	No requiere ajuste de dosis. Cobicistat reduce levemente el filtrado glomerular renal estimado de creatinina (aunque no altera el filtrado glomerular real), debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina.	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de EVG/cobi, no es de esperar que se eliminen en las sesiones de HD/CAPD.	IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. IH grave: no hay datos.

Antirretrovirales**Insuficiencia renal****Hemodiálisis/diálisis peritoneal****Insuficiencia hepática****Inhibidores correceptor CCR5****MVR (maraviroc)**

En ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 no requiere ajuste de dosis. Sólo se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con CI <80 ml/min y que están recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4, como los IPs (excepto TPV/r), ketoconazol, itraconazol, claritromicina o telitromicina: en estos casos administrar 150 mg c/24h. Si el CI es <30 ml/min se recomienda mucha precaución debido al aumento de riesgo de hipotensión postural.

Con CI <80 ml/min y en combinación con FPV/r administrar 150 mg c/12h.
Con CI <80 ml/min y en combinación con TPV/r no se requiere ajuste de dosis (300 mg c/12h).
(Estos ajustes de dosis se recomiendan basándose en los datos de un estudio en insuficiencia renal y simulaciones farmacocinéticas, sin que su seguridad y eficacia hayan sido evaluadas clínicamente, por lo que se recomienda una estrecha monitorización).

HD: en ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 no se requiere ajuste de dosis. En presencia de los mismos, dosificar igual que para CI <80 ml/min (datos limitados).
Escasa eliminación a través de la HD.

Datos de un estudio con dosis únicas de 300 mg MVR. En comparación con los voluntarios con función hepática normal:
IH leve: +25% AUC
IH moderada: +45% AUC
IH grave: no hay datos
Se desconoce la importancia clínica que estos aumentos pueden suponer.

Se ha descrito un caso de posible hepatotoxicidad precedido de una reacción alérgica sistémica.

*Las cápsulas y la solución oral de emtricitabina tienen diferente biodisponibilidad, de forma que con 240 mg de la solución oral (24 ml) se alcanzan unas concentraciones plasmáticas similares a las alcanzadas con 200 mg en cápsulas.

AN: análogos de nucleósidos; ANT: análogos de nucleótidos, CH: cirrosis hepática; CI: aclaramiento de creatinina en ml/min; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada, HD: hemodiálisis; IH: insuficiencia hepática; IP: inhibidores de la proteasa; IR: insuficiencia renal; NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.