



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Dosificación de antibióticos en el tratamiento de las infecciones por SARM en pacientes con insuficiencia renal aguda sometidos a técnicas continuas de depuración extrarrenal

Esther Carcelero* y Dolors Soy

Servicio de Farmacia, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de julio de 2011

Aceptado el 14 de septiembre de 2011

On-line el 29 de noviembre de 2011

Palabras clave:

Técnicas continuas de depuración extrarrenal
Hemofiltración
Hemodiafiltración
Hemodiálisis
Antibióticos
Farmacocinética

R E S U M E N

La insuficiencia renal aguda es frecuente en pacientes críticos. En aquellos que necesitan depuración extrarrenal, las técnicas continuas de depuración extrarrenal (TCDE) son una alternativa a la hemodiálisis intermitente cada vez más empleada. En muchas ocasiones, los pacientes críticos presentan una infección, que puede ser causa de shock séptico y del fallo renal. Un tratamiento antibiótico precoz y a dosis adecuadas es fundamental. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) es un patógeno nosocomial frecuente que provoca una eleva morbi-mortalidad en pacientes críticos.

Muchos antibióticos se eliminan de forma significativa por las TCDE, con el riesgo de infradosificación y fracaso terapéutico o aparición de resistencias. El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia clínica disponible sobre el comportamiento farmacocinético y las recomendaciones posológicas de los principales grupos de antibióticos empleados en el tratamiento de las infecciones por SARM en pacientes sometidos a técnicas continuas de depuración extrarrenal.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Antibiotic dose adjustment in the treatment of MRSA infections in patients with acute renal failure undergoing continuous renal replacement therapies

A B S T R A C T

Acute renal failure is frequent in critically ill patients. In those patients who need renal replacement therapy, continuous techniques are an alternative to intermittent haemodialysis. Critically ill patients often have an infection, which can lead to sepsis and renal failure. An early and adequate antibiotic treatment at correct dosage is extremely important. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a frequent nosocomial pathogen that causes a high rate of morbidity and mortality in critically ill patients.

Many antibiotics are easily removed by continuous renal replacement therapies (CRRT) leading to a high risk of under dosing and therapeutic failure or resistance breakthrough. The objective of this review is to assess the clinical evidence on the pharmacokinetics and dosage recommendations of the main antibiotic groups used in MRSA treatment in patients treated with CRRT.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La insuficiencia renal aguda (IRA) es relativamente frecuente en el ámbito hospitalario, sobre todo en los pacientes críticos de las unidades de cuidados intensivos (UCI), y la mortalidad asociada es elevada^{1,2}. Un alto porcentaje de enfermos críticos con

IRA que requieren soporte renal no toleran la hemodiálisis intermitente debido, principalmente, a inestabilidad hemodinámica^{3,4}. Las técnicas continuas de depuración extrarrenal (TCDE) permiten una mayor estabilidad hemodinámica al eliminar solutos y volumen de forma más lenta y permiten un control preciso y adaptable de la volemia.

Asimismo, en pacientes críticos son también frecuentes las infecciones nosocomiales, que presentan también una mortalidad asociada elevada^{5–7}. El inicio tardío de un tratamiento antibiótico apropiado, así como la administración de dosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ecarcele@clinic.ub.es (E. Carcelero).

subóptimas del antibiótico se asocian a una mayor mortalidad⁸. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) es una causa frecuente de infecciones nosocomiales asociada a una elevada morbilidad y mortalidad^{9,10}.

Los datos referentes a la farmacocinética de fármacos en hemodiálisis convencional no pueden extrapolarse a las TCDE por la naturaleza continua de estas últimas, los diferentes filtros empleados y las diferencias en los flujos de líquidos de diálisis, de ultrafiltrado y de sangre. En general, para que un soluto sea eliminado de forma efectiva por las TCDE deben cumplirse una serie de requerimientos, tales como: (i) eliminarse, en condiciones normales, mayoritariamente por vía renal, (ii) tener un peso molecular (PM) inferior al tamaño de poro de las membranas, (iii) unirse poco a proteínas plasmáticas y (iv) presentar un volumen de distribución bajo (poca distribución a tejidos). El coeficiente de Sieving (Sc) representa la fracción de una determinada molécula que atraviesa una determinada membrana. Si una molécula pasa libremente la membrana tendrá un Sc de 1, y si la membrana es impermeable a una molécula, esta tendrá un Sc de 0.

Como norma general, las TCDE afectan más a antibióticos hidrófilos (β -lactámicos, aminoglucósidos, glicopéptidos) ya que su distribución está limitada al plasma y espacio extravascular y se suelen excretar en gran parte inalterados por vía renal. Sin embargo, estas técnicas no afectan tanto a antibióticos lipófilos (fluoroquinolonas, oxazolidinonas), ya que atraviesan las membranas plasmáticas y presentan un volumen de distribución mucho mayor. Además, los antibióticos lipófilos suelen eliminarse por vías distintas a la renal¹¹. No obstante, existen excepciones a esta asunción.

La hemofiltración continua venovenosa (HFCVV) se basa en convección, donde se extrae una determinada cantidad de plasma y solutos mediante la creación de un gradiente de presión transmembrana. Por el contrario, la hemodiálisis continua venovenosa (HDCVV) depura los solutos por difusión, mecanismo de depuración basado en un movimiento pasivo de solutos a través de la membrana en respuesta a un gradiente de concentración entre la sangre y el líquido de diálisis. La hemodiafiltración continua venovenosa (HDFCVV) utiliza convección y difusión. Al incorporar dos mecanismos de depuración, en general se espera que la HDFCVV sea más efectiva que las otras dos técnicas en la depuración de sustancias. A su vez, la HFCVV se espera más eficaz que la HDCVV.

En todas las técnicas puede darse también el fenómeno de adsorción, por el que la membrana retiene en su superficie determinadas moléculas; es un mecanismo de eliminación de sustancias de menor eficacia pero que puede tener trascendencia clínica.

Un fármaco susceptible de eliminarse por TCDE se eliminará en mayor grado cuanto mayor sea el flujo de efluente, mayor el flujo sanguíneo en el circuito de depuración y mayor la superficie de filtro. En hemodiafiltración, el tipo de reposición (prefiltro o posfiltro) también influye en el rendimiento del tratamiento difusivo. En la reposición prefiltro se disminuye el rendimiento ya que la hemodilución disminuye la concentración de sustancias a eliminar de la sangre que entra en el hemofiltro. Esta pérdida de rendimiento podría tener importancia en tratamientos deplectivos de alto flujo (> 35 mL/kg/h).

El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia clínica disponible sobre el comportamiento farmacocinético y las recomendaciones posológicas de los principales grupos de antibióticos empleados en el tratamiento del SARM en pacientes críticos sometidos a técnicas continuas de depuración extrarrenal.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline de artículos publicados en inglés hasta junio del 2011 sobre vancomicina,

teicoplanina, daptomicina, linezolid y cotrimoxazol (antibióticos empleados en el tratamiento del SARM) en pacientes sometidos a hemofiltración, hemodiafiltración o hemodiálisis venovenosa continua. Los términos de búsqueda usados fueron: (i) «hemofiltration», (ii) «hemodiafiltration», (iii) «hemodialysis» y (iv) «vancomycin», «teicoplanin», «daptomycin», «cotrimoxazole», «linezolid». Se consideraron los artículos disponibles a texto completo que aportaban alguna información sobre la farmacocinética de antibióticos por estas técnicas continuas de depuración en pacientes críticos con insuficiencia renal aguda. No se incluyeron estudios *in vitro* ni en animales. Se descartaron los artículos que aportaban datos en hemodiálisis intermitente y los artículos no escritos en inglés o español. También se excluyeron los artículos que incluían pacientes con insuficiencia renal crónica no críticos y los tratados con otros antibióticos activos frente a *S. aureus* resistente a meticilina, tales como: tigeciclina, clindamicina y quinupristina/dalfopristina. Tigeciclina no se incluyó en la revisión puesto que se elimina principalmente por heces; su eliminación por vía renal supone < 13%^{12,13}. Clindamicina también se elimina mayoritariamente por vía hepática, por lo que su farmacocinética no se ve afectada en pacientes con insuficiencia renal ni en sometidos a técnicas de depuración¹⁴. Del mismo modo, la eliminación principal de quinupristina/dalfopristina es por vía hepática (la excreción fecal constituye el 75–77% de la dosis). La excreción urinaria es de 15% de la dosis de quinupristina aproximadamente y un 19% de la de dalfopristina¹⁵.

A lo largo de la revisión se emplean las abreviaturas siguientes:

IRA: insuficiencia renal aguda; TCDE: técnicas continuas de depuración extrarrenal; HDFCVV: hemodiafiltración continua venovenosa; HFCVV: hemofiltración continua venovenosa; HDCVV: hemodiálisis continua venovenosa; $t_{1/2}$: semivida de eliminación; V_d : volumen aparente de distribución; V_{ss} : volumen aparente de distribución en estado de equilibrio estacionario; Cl_t : aclaramiento corporal total; Cl_r : aclaramiento renal; Cl_{nr} : aclaramiento no renal; Cl_{TCDE} : aclaramiento por la TCDE; Cl_{HDFCVV} : aclaramiento por la hemodiafiltración continua venovenosa; Cl_{HFCVV} : aclaramiento por la hemofiltración continua venovenosa; Cl_{cr} : aclaramiento de creatinina; UPP: unión a proteínas plasmáticas; Q_r : flujo de reposición; Q_D : flujo de diálisis; Q_e : flujo de efluente; Q_{UF} : flujo de ultrafiltrado; AUC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas; C_{min} : concentración plasmática mínima; C_{min}^{SS} : concentración plasmática mínima en estado de equilibrio estacionario; C_{max} : concentración plasmática máxima; C_{max}^{SS} : concentración plasmática máxima en estado de equilibrio estacionario; CMI: concentración mínima inhibitoria; Sc: coeficiente de Sieving; C_p : concentración plasmática; C_{ss} : concentración en estado de equilibrio estacionario.

Glicopéptidos

Los glicopéptidos teicoplanina y vancomicina son fármacos hidrófilos, con un volumen aparente de distribución bajo y eliminación fundamentalmente por vía renal (Cl_r aproximadamente el 70% del Cl_t). La $t_{1/2}$ de vancomicina en voluntarios sanos es aproximadamente 7–15 h, mientras que en pacientes con enfermedad renal terminal se alarga a 140–180 h. Se une en un 30% aproximadamente a proteínas plasmáticas y su eliminación es principalmente por vía renal, por lo que es susceptible de eliminarse por TCDE. Su V_d es aproximadamente 0,7 L/kg¹⁶. Teicoplanina es un glicopéptido con $t_{1/2}$ más larga (hasta 150 h) y mayor UPP respecto a vancomicina (unión aproximada del 90%). Se excreta principalmente en orina, por lo que la insuficiencia renal prolonga su semivida de eliminación y causa acúmulo del fármaco en sangre. Su volumen aparente de distribución y peso molecular son similares a vancomicina¹⁷. Son pocos los estudios realizados con

glicopéptidos en TCDE, por lo que es arriesgado dar una recomendación de ajuste de dosis, aunque su elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas hace suponer que su eliminación será escasa.

Vancomicina

Hemofiltración

El Cl_{TCDE} de vancomicina supuso aproximadamente el 70% del Cl_t en dos pacientes anúricos con shock séptico sometidos a HFCVV (Q_r : 1,60 L/h)¹⁸. La cantidad total de vancomicina eliminada por el hemofiltro fue aproximadamente de 250 mg en 12 horas. En base a estos resultados, los autores recomendaron una dosis de carga de 15–20 mg/kg y una dosis de mantenimiento entre 250–500 mg cada 12 horas, siendo la dosis de 250 mg/12 h necesaria para sustituir la cantidad eliminada por HFCVV y la dosis adicional de 250 mg/12 h necesaria para sustituir el aclaramiento no renal (dependiendo de factores relacionados con el paciente). Los autores propusieron que la dosis de mantenimiento debería ajustarse según monitorización farmacocinética (tabla 1).

Macias et al. determinaron de forma prospectiva el perfil farmacocinético de vancomicina en 10 pacientes anúricos con IRA sometidos a HFCVV¹⁹. Los parámetros farmacocinéticos de vancomicina tras la primera dosis fueron los siguientes: Cl_t 28,5 ± 6,4 mL/min (intervalo: 17,1–36,6 mL/min); Cl_{HFCVV} 6,7 mL/min (flujo de ultrafiltración de 0,5 L/h) o 13,3 mL/min (flujo de ultrafiltración de 1 L/h); Cl_{nr} 16,8 ± 6,8 mL/min; V_d 0,55 ± 0,12 L/kg (intervalo: 0,34–0,81 L/kg). En 3 pacientes se obtuvieron nuevas muestras 4–6 días tras las muestras iniciales y se observó que el Cl_{nr} disminuyó a 9,9 ± 9,3 mL/min (disminución significativa a medida que aumentaron los días en HFCVV). En base a los parámetros obtenidos y deseando unos valores de C_{max} entre 25–35 mg/L y C_{min} entre 8–12 mg/L, los autores recomendaron una dosis de 750 mg/24 h en 4 pacientes, 1 g/24 h en 4 pacientes y 1.500 mg/48 h en 2 pacientes.

Chaijamorn et al. obtuvieron resultados similares en 7 pacientes críticos con IRA en HFCVV (Cl_{HFCVV} 12,11 ± 3,5 mL/min con un flujo de ultrafiltración de 0,8–1,2 L/h; Cl_t 26,5 ± 7,8 mL/min; V_d 0,38 ± 0,18 L/kg)²⁰. Los valores de C_{min} objetivo fueron entre 15 y 20 mg/L (superiores a los deseados por Macias et al.), por lo que en intervalo posológico recomendado por los autores fue cada 12 horas (dosis recomendada 500–750 mg/12 h).

Uchino et al. determinaron la eliminación de vancomicina en 7 pacientes con shock séptico y disfunción multiorgánica sometidos a HFCVV de alto flujo (Q_r : 6 L/h, flujo sanguíneo: 300 mL/min)²¹. El Sc fue 0,76 ± 0,11 cuando todo el flujo de reposición se administró prefiltro y disminuyó a 0,57 ± 0,15 cuando toda la reposición se aplicó posfiltro. El Cl_{HFCVV} fue 53,9 ± 7,3 mL/min cuando toda la reposición se administró prefiltro y alcanzó un valor máximo de 67,2 ± 11,5 mL/min cuando 2 L/h de líquido de reposición se administraron prefiltro y 4 L/h posfiltro. Estos valores son cercanos al Cl_t de vancomicina en pacientes con función renal normal, por lo que los autores recomendaron dosis de 500 mg/6 h o 1 g/12 h en pacientes con shock séptico y HFCVV de alto flujo.

Hemodiafiltración

DeIDot et al. determinaron la farmacocinética de vancomicina, tras una dosis de 750 mg cada 12 horas, en diez pacientes críticos con IRA sometidos a HDFCVV²². La cantidad de vancomicina eliminada por HDFCVV durante un período de 12 horas fue 413 ± 191 mg, que representó el 55 ± 25% de la dosis administrada. La eliminación de vancomicina por HDFCVV fue 1,8 ± 0,4 L/h (30 ± 6,7 mL/min), que representó el 76 ± 16,5% de la eliminación corporal total (41,7 mL/min). De media, el 60 ± 10% de la primera dosis se eliminó durante un período de 12 horas. El Sc para

vancomicina fue 0,7 ± 0,10. Los autores propusieron la dosis de 450 mg/12 h para alcanzar concentraciones medias en plasma en equilibrio estacionario de 15 mg/L (tabla 1).

En otro estudio, tres pacientes críticos con IRA sometidos a HDFCVV recibieron una dosis de vancomicina de 7,5 mg/kg/24 h (infusión de 60 minutos)²³. La concentración de vancomicina 1 hora post infusión fue 27,3 mg/L (intervalo 15,6–45,6 mg/L). La C_{min} observada antes de la siguiente dosis fue 3,6 mg/L (intervalo 2,6–4,5 mg/L). La $t_{1/2}$ fue 13,9 ± 0,68 h. El V_d fue 47,4 ± 6,4 L. El Cl_t de vancomicina fue 38,9 ± 4,3 mL/min. El Cl_{HDFCVV} representó el 5–15% del Cl_t . En base a los resultados de este estudio, los autores propusieron una dosis de vancomicina de 7,5 mg/kg cada 12 h para alcanzar concentraciones plasmáticas medias en estado de equilibrio estacionario de aproximadamente 15 mg/L.

Teicoplanina

En tres pacientes anúricos sometidos a HDFCVV tratados con 400 mg/día de teicoplanina, los parámetros V_d y $t_{1/2}$ en estado de equilibrio estacionario fueron 1,23 ± 0,77 L/kg y 78,6 ± 12,6 h, respectivamente²⁴. La $t_{1/2}$ fue superior a la observada en voluntarios sanos (41–62 h), pero inferior a la observada en pacientes con insuficiencia renal crónica (157–567 h). La eliminación por hemodiafiltración supuso aproximadamente el 30% del Cl_t de teicoplanina (3,46 ± 1,1 mL/min respecto a 11,3 ± 9,1 mL/min). El Cl_t fue ligeramente inferior al observado en voluntarios sanos (11,3 vs. 14,7 mL/min). Las características de la TCDE fueron las siguientes: filtro FB-150 F 1,5 m² (triacetato de celulosa), flujo sanguíneo 105 ± 5 mL/min, Q_r 135 mL/h, Q_D 75 mL/h y reposición postfiltro. Los autores recomendaron la monitorización de las concentraciones plasmáticas de teicoplanina, puesto que en una simulación farmacocinética se recomendaron dosis muy variables para mantener C_{min} 10–20 mg/L (200 mg cada 48 h en dos casos, 400/24 h en otro caso).

Bellmann et al. obtuvieron resultados diferentes en 4 pacientes críticos con insuficiencia renal aguda o crónica sometidos a HFCVV (características de la técnica: filtro Aquamax® HF 12, 1,2 m² de polisulfona, flujo sanguíneo 180 mL/min, flujo de ultrafiltración 35 mL/kg/h, reposición pre y posfiltro)²⁵. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 1.200 mg, seguida de dosis diarias de mantenimiento de 1.200 ± 424 mg. Los valores de C_{max}^{SS} y C_{min}^{SS} de teicoplanina fueron 81,28 ± 28,55 mg/L y 21,3 ± 5,6 mg/L, respectivamente. El V_d fue 0,48 ± 0,09 L/kg y la $t_{1/2}$ 35,1 ± 12,3 h, valores similares a los descritos en voluntarios sanos. La eliminación de teicoplanina por hemofiltración (7,07 ± 4,6 mL/min) supuso el 54,7 ± 26,5% del Cl_t de teicoplanina. El Sc de teicoplanina fue 0,17 ± 0,07. Los autores concluyeron que son necesarias dosis diarias de mantenimiento elevadas similares a pacientes sin fallo renal para alcanzar C_{min} de 15–25 mg/L. No obstante, ante la elevada variabilidad interindividual, recomendaron realizar monitorización de las concentraciones plasmáticas de teicoplanina en pacientes sometidos a TCDE.

Pea et al. estudiaron la eliminación de teicoplanina durante HFCVV en un paciente con sepsis de origen abdominal y fallo multiorgánico (características de la técnica: filtro AN69® HF, 0,9 m² de acrilonitrilo y sulfonato metalil sódico, Q_r 2 L/h, reposición prefiltro, flujo sanguíneo 150 mL/min)²⁶. La dosis recibida inicialmente por el paciente fue 11,42 mg/kg. El paciente inició HFCVV el día 9 de tratamiento con teicoplanina debido a fallo renal. La C_{min} de teicoplanina determinada el día 6 fue de 22,79 mg/L. La C_{min} de teicoplanina determinada el primer día de hemofiltración fue 18,52 mg/L, menor que la determinada antes de iniciar la técnica. A partir del segundo día de hemodiafiltración, la velocidad del líquido de reposición (prefiltro) y el flujo sanguíneo se modificaron a 1 L/h y 100 mL/min, respectivamente. La C_{min} al

Tabla 1
Vancomicina: estudios en TCDE

Estudios en TCDE	Características TCDE	Parámetros farmacocinéticos en TCDE	Función renal residual	Dosis recomendada
Boereboom et al. ¹⁸ (2 pacientes) Paciente 1: dosis única 1 g Paciente 2: 500 mg/12 h, stop durante 24 h + 250 mg/12 h x 2 dosis	HFCVV -Flujo sangre: 200 mL/min - Q_{ef} : 1,6 L/h -Reposición posfiltro -Filtro: PAN 06 (0,6 m ²) (poliacrilonitrilo)	Paciente 1 V_{ss} : 55,8 L $t_{1/2}$: 15,4 h Cl_t : 2,5 L/h Cl_{TCDE} : 1,4 L/h Vancomicina eliminada por TCDE: 245 mg en 12 h Sc : 0,89 ± 0,03 Paciente 2 V_{ss} : 41,7 L $t_{1/2}$: 20,3 h Cl_t : 1,4 L/h Cl_{CVVHF} : 1,4 L/h Vancomicina eliminada por TCDE: 228 mg en 12 h. Sc : 0,88 ± 0,03	Anúricos	Dosis de carga: 15–20 mg/kg Dosis mantenimiento: 250–500 mg/12 h
Macias et al. ¹⁹	HFCVV - Flujo sangre: 150 mL/min - Q_r : 0,5–1 L/h - Reposición prefiltro - Filtro Amicon-20 (0,4 m ²) (polisulfona)	V_d : 0,55 ± 0,12 L/kg (rango 0,34–0,81 L/kg) Cl_t : 28,5 ± 6,4 mL/min (rango 17,1–36,6 mL/min) Cl_{TCDE} : 6,7 mL/min (Q_r 0,5 L/h)/13,3 mL/min (Q_r 1L/h) Cl_{nr} : 16,8 ± 6,8 mL/min (primer día), 9,9 ± 9,3 mL/min tras 4–6 días.	Anúricos	750–1.000 mg/24 h
Uchino et al. ²¹	HFCVV - Flujo sangre: 300 mL/min - Q_r : 6L/h - Filtro AN69HF (1,6m ²) (copolímero de acrilonitrilo y sulfonato metalil sódico)	Cl_t : 53,9 ± 7,3 mL/min y 67,2 ± 11,5 mL/min Sc : 0,57–0,76		500 mg/6 h o 1 g/12 h
Chaijamorn et al. ²⁰ (7 pacientes)	HFCVV - Flujo sangre: 200–250 mL/min - Q_r : 0,8–1,2 L/h - Reposición prefiltro - Filtro Sureflux-F 150E (1,5 m ²) (triacetato de celulosa)	$t_{1/2}$: 12,02 ± 7 h; V_d : 2469 ± 1,1 L Cl_{HDFCVV} : 0,73 ± 0,21 L/h (49,4 ± 20,8% del Cl_t) Cl_t : 1,59 ± 0,47 L/h Vancomicina eliminada por HDFCVV durante 12 h: 213,9 ± 104 mg (20% de la dosis administrada) Sc : 0,71 ± 0,13		500–750 mg/12 h para alcanzar C_{min}^{ss} 15–20 mg/L.
DelDot et al. ²² (10 pacientes) 750 mg/12 h	HDFCVV - Flujo sangre: 200 mL/min. - Q_D : 1 L/h - Q_r : 2 L/h - Reposición prefiltro - Filtro AN69HF (0,9 m ²) (copolímero de acrilonitrilo y sulfonato metalil sódico)	$t_{1/2}$: 15,6 ± 8,7 h Cl_{HDFCVV} : 1,8 ± 0,4 L/h (30 ± 6,7 mL/min, 76 ± 16,5% del Cl_t) Cl_t : 2,5 ± 0,7 L/h (41,7 ± 11,7 mL/min) Vancomicina eliminada por HDFCVV durante 12 h: 413 ± 191 mg (55 ± 25% de la dosis administrada) Sc : 0,7 ± 0,10		450 mg/12 h para alcanzar C_{ss} 15 mg/L.
Santre et al. ²³ (3 pacientes) 7,5 mg/kg/24 h	HDFCVV - Flujo sangre: 100–150 mL/min - Q_D : 1 L/h - Flujo de ultrafiltración 10 mL/min (470 mL/h) - Filtro AN69S (0,6m ²) (copolímero de acrilonitrilo y sulfonato metalil sódico)	C_{max} : 27,3 mg/L (15,6–45,6 mg/L) C_{min} : 3,6 mg/L (2,6–4,5 mg/L) $t_{1/2}$: 13,9 ± 0,68 h V_{ss} : 47,3 ± 6,4 L Cl_t : 38,9 ± 4,3 mL/min Cl_{TCDE} : 4,2 ± 1,3 mL/min (5–15% del Cl_t)	0 mL/24 h (n = 1) 146 mL/24 h (n = 1) 4560 mL/24 h (n = 1)	7,5 mg/kg/12 h

tercer día fue elevada (26,17 mg/L), por lo que se disminuyó la dosis de teicoplanina a la mitad de forma empírica (5,71 mg/kg). Se observó una disminución del 40% en las concentraciones séricas mínimas al quinto día (15,69 mg/L). El Sc varió entre 0,13 y 0,17. El paciente presentó una evidente hipoalbuminemia (2,12–2,43 g/L). Para evitar una posible infradosificación, se aumentó de nuevo la dosis a 8,57 mg/kg/día, pero la C_{min}^{SS} continuó disminuyendo hasta que se paró la hemofiltración el séptimo día, probablemente como consecuencia de la hipoalbuminemia (mayor cantidad de teicoplanina libre en plasma por lo que está disponible para eliminarse por el hemofiltro). Tras interrumpir la hemofiltración, la C_{min} aumentó. En este estudio, no se determinó directamente el Cl_{TCDE} . Los autores recomendaron la monitorización de concentraciones plasmáticas de teicoplanina en pacientes sometidos a hemofiltración.

Daptomicina

Por sus características (peso molecular de 1.620,67 daltons, V_d bajo 0,06–0,15 L/kg y excreción del 54% por vía renal de forma inalterada), daptomicina es susceptible de eliminarse por TCDE, a pesar de que su UPP es elevada (92%).

En un estudio en 15 voluntarios sanos, la C_{max} de daptomicina tras una dosis de 6 mg/kg administrada en infusión de 30 minutos fue de 88,4 mg/L. Esta concentración aumentó a 94,7 mg/L cuando el antibiótico se administró en forma de bolus de 2 minutos²⁷. El valor medio de $t_{1/2}$ fue 8,7 h en ambos grupos. El Cl_t de daptomicina fue aproximadamente 7–9 mL/h/kg y su Cl_r 4–7 mL/h/kg.

En una sesión de hemodiálisis convencional, se eliminó el 15% de la dosis. Tras 48 h de diálisis peritoneal continua se eliminó un 11% de la dosis²⁸.

Kielstein et al. estudiaron la farmacocinética de daptomicina en diez pacientes críticos anúricos con IRA sometidos a diálisis extendida (diálisis de alto flujo con filtro F60S de polisulfona y superficie 1,3 m², flujo de sangre y de dializado 160 mL/min, duración media 456 ± 13 minutos)²⁹. Los pacientes recibieron una dosis única de daptomicina (6 mg/kg, infusión de 30 minutos, 8 horas antes del inicio de la hemodiálisis extendida). El aclaramiento plasmático de daptomicina por hemodiálisis fue 63 ± 9 mL/min. La $t_{1/2}$ de daptomicina durante la diálisis extendida fue comparable a la presentada por individuos sanos (8 ± 1,8 h período diálisis vs. 7,8 ± 1 h en voluntarios sanos). La cantidad total de daptomicina recogida en el dializado fue 116 ± 27 mg, que equivale a 23,3% de la dosis total de la daptomicina administrada. La concentración plasmática de daptomicina 30 minutos después de finalizar la hemodiálisis aumentó un 31% respecto a los valores al final de la hemodiálisis. Los autores concluyeron que este aumento podría deberse a un desequilibrio en la distribución del antibiótico entre diferentes compartimientos corporales (desde el espacio intracelular al extracelular).

Vilay et al. determinaron la farmacocinética de daptomicina en ocho pacientes críticos anúricos en tratamiento con hemodiálisis continua venovenosa (8 mg/kg/48 h en seis pacientes, 7 mg/kg/48 h en dos pacientes)³⁰. Las características de la TCDE fueron las siguientes: filtro Optiflux F160 NR de polisulfona, superficie 1,5 m², Q_D 26 ± 4 mL/kg/h, Q_r 4–9 mL/kg/h, Q_{ef} 33 ± 5 mL/kg/h. La C_{max}^{SS} de daptomicina fue 93 mg/L y la C_{min}^{SS} 5 mg/L. El V_{ss} fue 0,23 ± 0,14 L/kg, superior al presentado por voluntarios sanos. La fracción libre de daptomicina fue 17,5 ± 5%, también ligeramente superior a la descrita en voluntarios sanos. El Sc fue 0,14 ± 0,05, similar a la fracción no unida a proteínas plasmáticas. El Cl_{TCDE} fue 6,3 ± 2,9 mL/min, y el Cl_t 11,3 ± 4,7 mL/min. No se observaron efectos adversos asociados a daptomicina. Los autores concluyeron que dosis de 8 mg/kg/48 h en pacientes críticos sometidos a hemodiálisis continua proporcionaban una buena exposición del fármaco, con C_{max}^{SS} de aproximadamente 100 mg/L, suficientemente altas para

maximizar la actividad concentración dependiente de daptomicina y sin causar toxicidad.

Linezolid

Linezolid es un antibiótico bacteriostático con efecto antibacteriano significativo frente a la mayoría de patógenos gram-positivos.

Tras la administración intravenosa de 600 mg dos veces al día, las C_{max}^{SS} y C_{min}^{SS} plasmáticas medias de linezolid en voluntarios sanos determinadas en estado de equilibrio estacionario fueron de 15,1 y 3,6 mg/L, respectivamente. Su V_{ss} en adultos sanos es de 40–50 L y se aproxima al agua corporal total. Su UPP es aproximadamente del 31%³¹.

La eliminación extrarenal representa aproximadamente el 65% de la eliminación total de linezolid³². No obstante, debido a sus propiedades farmacocinéticas (distribución limitada al espacio extracelular, baja UPP y bajo peso molecular), linezolid es susceptible de eliminarse por TCDE. En la [tabla 2](#) se resumen los estudios realizados con linezolid en TCDE.

Hemofiltración

Meyer et al. estudiaron la farmacocinética de linezolid en veinte pacientes críticos anúricos con IRA sometidos a HFCVV (reposición posfiltro) y tratados con 600 mg/12 h³³. Aproximadamente un 20% de la dosis de linezolid se eliminó en gran medida por la HFCVV. Los valores de C_{max}^{SS} de linezolid fueron comparables a las concentraciones observadas en pacientes sanos y en pacientes sometidos a hemodiálisis. Los valores de $t_{1/2}$, AUC y V_d también fueron comparables a los descritos en voluntarios sanos (4,3 ± 1,7 h, 79,4 ± 47,9 mg h/L y 51,3 ± 12,3 L, respectivamente). Sin embargo, los valores de C_{min}^{SS} fueron un 50% menores que en condiciones normales. El Cl_t de linezolid fue 9,3 ± 3,5 L/h (25% mayor que en pacientes con función renal normal) y el Cl_{TCDE} fue 1,9 ± 0,8 L/h. El Sc fue 0,72 ± 0,12. La eliminación total del antibiótico durante la hemofiltración fue del 87,4 ± 10,7%. Ante esta elevada eliminación de fármaco los autores concluyeron que podría ser necesario aumentar la dosis en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias con sensibilidad reducida a linezolid.

En otro estudio, dos pacientes críticos con IRA e infección intraabdominal grave sometidos a HFCVV recibieron linezolid 600 mg/12 h³⁴. El Cl_{TCDE} fue 23,4 mL/min (similar al Cl_r en voluntarios sanos) y el Sc fue alto (0,84). Los valores de C_{max} mostraron una alta variabilidad, ya que fueron muy diferentes entre los dos pacientes estudiados (40,26 y 17,08 mg/L). Los autores afirmaron que esta diferencia podría explicarse porque la HFCVV se aplicó en el primer paciente solo durante 24 h antes del estudio, mientras que el segundo paciente llevaba 27 días en hemodilafiltración. La cantidad de linezolid eliminada durante 12 horas también varió de manera significativa entre los dos pacientes (314 mg y 160 mg). La $t_{1/2}$ (paciente 1: 18,48 h; paciente 2: 12,54 h) fue mayor que la descrita en el estudio de Meyer et al. en pacientes sometidos a HFCVV. Los autores concluyeron que 600 mg/12 h es la dosis adecuada en pacientes sometidos a HFCVV.

Fiaccadori et al. estudiaron la farmacocinética de linezolid en dos pacientes críticos con IRA sometidos a HFCVV durante 10,5 y 12 h³⁵. Los pacientes recibieron una dosis de linezolid una hora antes de iniciar el tratamiento de soporte renal. Las concentraciones plasmáticas al final de la hemofiltración (10,5 y 12 h) fueron 1,35 y 3,98 mg/L, respectivamente. En 12 horas se eliminó el 17,5% de la dosis (105,1 mg) y en 10,5 h se eliminó el 12,4% de la dosis (74,8 mg). La $t_{1/2}$ de linezolid durante la hemofiltración en los dos pacientes estudiados fue 6,5 y 2,6 h, respectivamente. Estos valores son muy similares a los valores observados en pacientes con función renal normal.

Tabla 2

Linezolid: estudios en TCDE

Estudios en TCDE	Características TCDE	Parámetros farmacocinéticos en TCDE	Función renal residual	Dosis recomendada
Meyer et al. ³³ (20 pacientes) 600 mg/12 h	HFCVV - Flujo sangre: 186 ± 15 mL/min - Q _{ef} : 40 ± 8 mL/min - Reposición postfiltro - Filtro: PSHF (1,2m ²) o AV 400 (0,9m ²) (polisulfona)	AUC _{0-∞} : 79,4 ± 47,9 mg h/L V _d : 51,3 ± 12,3 L; t _{1/2} : 4,3 ± 1,7 h Cl _t : 9,3 ± 3,5 L/h; Cl _{TCDE} : 1,9 ± 0,8 L/h Sc: 0,72 ± 0,12 Eliminación linezolid por hemofiltración: 87,4 ± 10,7%	Anúricos	600 mg/12 h
Fiaccadori et al. ³⁵ 2 pacientes 600 mg dosis única	HFCVV (una única sesión de 10,5 y 12 h) - Flujo sangre: 150 mL/min - Q _t : 35 mL/kg/h - Reposición prefiltro - Filtro: AN69XT (1,65m ²) (copolímero de acrilonitrilo y sulfonato metalil sódico)	C _p al final de la TCDE (10,5 y 12 h): 1,35 y 3,98 mg/L V _d : 25,13 L (0,445 L/kg); 37,57 L (0,525 L/kg) t _{1/2} : 6,5 h; 2,6 h Cl _{TCDE} : 21,4 mL/min; 19,3 mL/min Eliminación de fármaco: 105,1 mg (17,5% de la dosis)/74,8 mg (12,4% de la dosis). Sc: 0,57/0,56 (inicio TCDE) 0,536/0,665 (final TCDE).	<200 mL/día	Sin recomendación
Mauro et al. ³⁶ (1 paciente) 600 mg/12 h	HDFCVV - Flujo sangre: 200 mL/min - Q _D : 1,2 L/h - Q _t : 0,2 L/h - Hemofiltro PAN-10 (1m ²) (poliacrilonitrilo)	C _{max} ^{ss} : 15,3 mg/L; C _{min} ^{ss} : 0,2-0,3 mg/L AUC ₀₋₁₂ : 52,9 mg/L·h Cl _{TCDE} : 15,6-21,6 mL/min Cl _t : 189 mL/min Linezolid recuperado en diafiltrado: 50 mg (8,3% de la dosis).		600 mg/12 h
Kraft et al. ³⁷ 1 paciente 600 mg/12 h	HDFCVV - Flujo sangre: 200 mL/min - Q _D : 2 L/h - Q _t : 775 mL/h - Q _{ef} : 2,775 L/h - Filtro F70 NR (1,6 m ²) (polisulfona)	C _{max} ^{ss} : 16,4 mg/L; C _{min} ^{ss} : 6,2 mg/L Cl _t : 84,7 mL/min; Cl _{TCDE} : 36,5 mL/min V _d : 49 L; t _{1/2} : 7,5 h Sc de linezolid: 0,77-0,81	Anúrico	600 mg/12 h
Carcelero et al. ³⁸ 2 pacientes 600 mg/12 h	HDFCVV - Flujo sangre: 150 mL/min (pac.1); 180 mL/min (pac. 2) - Q _t : L/h (pac. 1); 2 L/h (pac. 2) - Q _D : 1L/h - Reposición prefiltro - Filtro: AN69HF (0,9m ²) (copolímero de acrilonitrilo y sulfonato metalil sódico)	C _{max} ^{ss} : 16,5 mg/L (pac. 1); 21,2 mg/L (pac.2) C _{min} ^{ss} : 5,2 mg/L (pac. 1); 5,6 mg/L (pac. 2) V _d : 58,8 L (0,74 L/kg) pac. 1; 29,2 L (0,53 L/kg) pac. 2 t _{1/2} : 7,4 h (pac. 1); 4,9 h (pac.2) Cl _{TCDE} : 1,8 L/h (pac. 1); 2,3 L/h (pac. 2) Cl _t : 5,3 L/h (pac. 1); 3,7 L/h (pac. 2) LNZ recuperado en diafiltrado: 154,8 mg (25,8% de la dosis) pac. 1; 282,9 mg (47,2% de la dosis) pac. 2 Sc: 0,82 (pac.1); 0,74 (pac. 2).	Anúricos	600 mg/12 h

Hemodiafiltración

Mauro et al. estudiaron la eliminación de linezolid por HDFCVV en un paciente de 33 años con fascitis necrotizante e insuficiencia renal crónica agudizada³⁶. El paciente recibió linezolid 600 mg/12 h por una infección urinaria causada por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. No se determinó la CMI de la bacteria para linezolid. El Cl_t (180 mL/min) fue mayor que en voluntarios sanos (123 mL/min), probablemente debido al peso corporal elevado del paciente (125 kg). La C_{max}^{SS} (15,3 mg/L) fue similar a la presentada por voluntarios sanos (aproximadamente 15 mg/L), pero la C_{min}^{SS} (0,2–0,3 mg/L) fue inferior (valor en voluntarios sanos 3,6 mg/L). El AUC_{0-12} fue 52,9 mg/L·h. La eliminación de linezolid por HDFCVV supuso solo el 8% de la eliminación total del fármaco. La cantidad de linezolid recuperada en el diafiltrado fue de 50 mg. El flujo de efluente fue bajo (1,4 L/h), lo que puede explicar la baja eliminación por hemodiafiltración. Ante la baja eliminación de linezolid por el hemofiltro los autores concluyeron que no son necesarias dosis extras de linezolid en pacientes sometidos a HDFCVV.

Kraft et al. hallaron resultados diferentes en un paciente crítico de 85 años con IRA anúrico sometido a HDFCVV³⁷. La C_{max}^{SS} fue 16,4 mg/L y la C_{min}^{SS} 6,2 mg/L. En base a estos resultados los autores concluyeron que no es necesario modificar la dosis de linezolid en HDFCVV.

Carcelero et al. determinaron la farmacocinética de linezolid en dos pacientes críticos con anuria por IRA sometidos a HDFCVV³⁸. Los valores de C_{max} en ambos pacientes fueron similares a los descritos en voluntarios sanos y a los descritos por Mauro et al. y Kraft et al. en pacientes con hemodiafiltración. No obstante, los valores de C_{min} en ambos pacientes fueron mayores a los descritos en voluntarios sanos, probablemente debido a la insuficiencia renal. La cantidad total de linezolid eliminada por hemodiafiltración fue 154,8 mg en el primer paciente (25,8% de la dosis) y 282,9 mg en el segundo (47,2% de la dosis). La diferencia entre los dos pacientes probablemente se debe al mayor flujo de efluente en el segundo paciente (3 L/h vs. 2 L/h). La eliminación por hemodiafiltración (Cl_{HDF}) supuso el 34 y el 63% de la eliminación total del antibiótico en los pacientes 1 y 2, respectivamente, valores similares al descrito por Kraft et al. (43%) y al Cl_r de linezolid observado en pacientes con función renal normal (35–40% del Cl_t). El coeficiente de sieving (Sc) fue alto y similar en ambos pacientes (0,82 y 0,74).

Cotrimoxazol

Un 10–30% de sulfametoazol (SMX) y un 50–70% de trimetoprim (TMP) se eliminan por el riñón como fármacos inalterados. En pacientes con insuficiencia renal se recomienda reducir la dosis de estos fármacos y/o prolongar el intervalo posológico. En un estudio en dos pacientes con insuficiencia renal aguda sometidos a HDFCVV los dos fármacos se eliminaron de forma significativa por hemodiafiltración³⁹. El Cl_{HDFCVV} de TMP (21,5–28,9 mL/min) estaba en el límite bajo del Cl_r descrito para pacientes con función renal normal (20–80 mL/min); el Cl_{HDFCVV} de SMX (42,6 mL/min; 26,7 mL/min) excedió el Cl_r en pacientes con función renal normal (1–5 mL/min). Así pues, en pacientes críticos sometidos a HDFCVV, probablemente sean necesarias dosis plenas de SMX/TMP para asegurar concentraciones terapéuticas.

Discusión

Son muchos los factores a tener en cuenta al analizar este tipo de estudios para poder evaluar su comparabilidad. A menudo pueden encontrarse resultados diferentes en dos estudios con la misma técnica, y ello es debido a variaciones en los filtros empleados,

en los flujos, en el modo de administración del líquido de reposición (pre o posfiltro), en la diuresis residual del paciente, etc. En general, la eliminación de fármacos susceptibles de ser eliminados por TCDE es mayor cuanto mayor es el flujo de líquido de diálisis y/o reposición; también es mayor a mayor superficie de hemodiafiltración y a mayor flujo sanguíneo.

En relación a vancomicina, los valores de Cl_{TCDE} y Cl_t en el estudio de Boereboom et al. (HFCVV) fueron menores (23,3 y 32,5 mL/min, respectivamente) a los hallados por DelDot et al. (HDFCVV; 30 y 41,7 mL/min), mientras que las características de la técnica de depuración (hemofiltro, flujos) fueron similares^{18,22}. En el estudio de Chaijamorn et al. (HFCVV) estos valores fueron también menores (12,11 y 26,5 mL/min)²⁰. En el estudio de DelDot et al., aproximadamente el 60% de la dosis se eliminó por la TCDE, este porcentaje se redujo al 20% en el estudio de Chaijamorn et al. De esta comparación podría concluirse que la hemodiafiltración es una técnica más eficaz que la hemofiltración en la eliminación de vancomicina. En el estudio de Sante et al. el flujo de ultrafiltración fue muy inferior al flujo del estudio de DelDot et al. (470 mL/h vs. 2.000 mL/h), hecho que puede explicar el menor Cl_{TCDE} (4,17 mL/min vs. 30 mL/min)^{22,23}.

Respecto a las dosis de vancomicina recomendadas en TCDE, estas fueron inferiores a las dosis empleadas en pacientes con función renal normal; no obstante variaron entre estudios (500 mg/12 h, 750 mg/12 h, 750–1.000 mg/24 h), debido a las diferencias entre las técnicas y a las diferentes concentraciones objetivo. Así pues, es difícil dar una recomendación. Podría recomendarse un intervalo posológico de 12 horas si se pretende alcanzar C_{min}^{SS} de 15–20 mg/L, mientras que el intervalo de 24 horas se recomendaría para obtener C_{min}^{SS} inferiores. La monitorización de concentraciones plasmáticas es útil para garantizar las concentraciones óptimas.

En los estudios realizados con teicoplanina, el flujo de efluente fue mucho mayor en el estudio de Bellmann et al. (2,5 L/h) respecto al estudio de Yagasaki et al. (0,2 L/h), por lo que puede explicar la mayor eliminación de antibiótico por la TCDE (54,7 ± 26,5% del Cl_t de teicoplanina respecto al 30% del Cl_t)^{24,25}. Los flujos de efluente empleados actualmente son mucho mayores a los del estudio de Yagasaki et al., por lo que hoy por hoy sus resultados son de poca aplicabilidad. Tan solo se dispone de un artículo donde las condiciones de la TCDE son iguales o similares a las empleadas en nuestro medio, por lo que no pueden darse recomendaciones generales de dosis. La monitorización de las concentraciones plasmáticas de teicoplanina en pacientes sometidos a TCDE sería adecuada para asegurar su eficacia terapéutica.

Son necesarios más estudios de daptomicina en pacientes sometidos a TCDE, puesto que tan solo se ha publicado un estudio en hemodiafiltración continua³⁰. Según dicho estudio, 8 mg/kg/48 h proporciona C_{max}^{SS} de aproximadamente 100 mg/L suficientemente altas para maximizar la actividad concentración dependiente de daptomicina y C_{min}^{SS} inferiores a 10 mg/L (7,2 ± 5,2 mg/L), que evitarían toxicidad muscular. No se han encontrado en la literatura estudios realizados en pacientes sometidos a hemodiafiltración ni hemofiltración.

Se han realizado pocos estudios farmacocinéticos de linezolid en pacientes sometidos a TCDE. Los resultados obtenidos hasta el momento sugieren que no es necesario modificar la dosis de 600 mg/12 h. Estos datos han sido corroborados en dos casos clínicos evaluados por nuestro grupo, en los que se observó que no era preciso modificar la dosis de fármaco en pacientes críticos sometidos a HDFCVV³⁸.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR, Johnson JP. Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int.* 2002;62:986–96.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813–8.
- Joy M, Matzke G, Amstrong D, Marx MA, Zarowitz BJ. A primer on continuous renal replacement therapy for critically ill patients. *Ann Pharmacother.* 1998;32:362–75.
- Zucchelli P, Santoro A. Dialysis-induced hypotension. A fresh look at pathophysiology. *Blood Purif.* 1993;11:85–98.
- Chen YY, Wang FD, Liu CY, Chou P. Incidence rate and variable cost of nosocomial infections in different types of intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:39–46.
- Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, López-Luque A, Schaffino-Cano S, Gálvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 1994;22:55–60.
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al., EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302:2323–9.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–77.
- Rodríguez-Baño J, Millán AB, Domínguez MA, Borraz C, González MP, Almirante B, et al. GEIH/GEMARA/REIPI. Impact of inappropriate empirical therapy for sepsis due to health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect.* 2009;58:131–7.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003;36:53–9.
- Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:997–1038.
- Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *CID.* 2005;41 Suppl 5:S333–40.
- Troy SM, Muralidharan G, Micalizzi M, Mojavarian P, Salacinski L, Raible D. The effects of renal disease on the pharmacokinetics of tigecycline (GAR-936) [abstract A-43]. In: Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago). Washington, DC: American Society for Microbiology; 2003. p. 5.
- Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic Dosing in Critically Ill Adult Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1159–66.
- Bearden DT. Clinical pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristin. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:239–52.
- Matzke GR, Zhanel GG, Guay DRP. Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11:257–82.
- Rowland M. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet.* 1990;18:184–209.
- Boereboom FT, Ververs FF, Blankstijn PJ, Savelkoul TJ, van Dijk A. Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1999;25:1100–4.
- Macias WL, Mueller BA, Scarim SK. Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of nonrenal clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50:688–94.
- Chaijamorn W, Jitsurong A, Wiwattanawongsa K, Wanakamane U, Dandecha P. Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38:152–6.
- Uchino S, Cole L, Morimatsu H, Goldsmith D, Bellomo R. Clearance of vancomycin during high-volume haemofiltration: impact of pre-dilution. *Intensive Care Med.* 2002;28:1664–7.
- DeI Dot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58:259–68.
- Santré C, Leroy O, Simon M, Georges H, Guery B, Beuscart C, et al. Pharmacokinetics of vancomycin during continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med.* 1993;19:347–50.
- Yagasaki K, Gando S, Matsuda N, Kameue T, Ishitani T, Hirano T, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in critically ill patients undergoing continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med.* 2003;29:2094–5.
- Bellmann R, Falkensammer G, Seger C, Weiler S, Kountchev J, Joannidis M. Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill patients on continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48:243–9.
- Pea F, Brollo L, Lugano M, Dal Pos L, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring-guided high teicoplanin dosage regimen required to treat a hypoalbuminemic renal transplant patient undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Ther Drug Monit.* 2001;23:587–8.
- Chakraborty A, Roy S, Loeffler J, Chaves RL. Comparison of the pharmacokinetics, safety and tolerability of daptomycin in healthy adult volunteers following intravenous administration by 30 min infusion or 2 min injection. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:151–8.
- Khadzhynov D, Joukhadar C, Peters H. Plasma and peritoneal dialysate levels during daptomycin therapy for peritonitis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:911–2.
- Kielstein JT, Eugbers C, Bode-Boeger SM, Martens-Lobenhoffer J, Haller H, Joukhadar C, et al. Dosing of daptomycin in intensive care unit patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis—a pharmacokinetic study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1537–41.
- Vilay AM, Grio M, Depestel DD, Sowinski KM, Gao L, Heung M, et al. Daptomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis. *Crit Care Med.* 2011;39:19–25.
- Stalker DJ, Jungbluth GL, Hopkins NK, Batts DH. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:1239–46.
- Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:1129–40.
- Meyer B, Kornek GV, Nikfardjam M, Karth GD, Heinz G, Locker GJ, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of linezolid during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:172–9.
- Pea F, Viale P, Lugano M, Pavan F, Scudeller L, Della Rocca G, et al. Linezolid disposition after standard dosages in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration: a report of 2 cases. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:1097–102.
- Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Parenti E, Picetti E, et al. Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit Care Med.* 2004;32:2437–42.
- Mauro LS, Peloquin CA, Schmude K, Assaly R, Malhotra D. Clearance of linezolid via continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:e83–6.
- Kraft MD, Pasko DA, DePestel DD, Ellis JJ, Peloquin CA, Mueller BA. Linezolid clearance during continuous venovenous hemodiafiltration: a case report. *Pharmacotherapy.* 2003;23:1071–5.
- Carcelero E, Soy D, Guerrero L, Poch E, Fernández J, Castro P, et al. Linezolid pharmacokinetics in patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *J Clin Pharmacol.* 2011. (en prensa).
- Curkovic I, Lüthi B, Franzen D, Ceschi A, Rudiger A, Corti N. Trimethoprim/Sulfamethoxazole pharmacokinetics in two patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Ann Pharmacother.* 2010;44:1669–72.