

Consenso de uso de antimicrobianos en pacientes críticamente enfermos con falla renal o en riesgo de padecerla

Consensus for antimicrobial use in critically ill patients with renal failure or at risk of suffering it

Jorge Alberto Cortés¹, Rodolfo Soto², Carlos Arturo Álvarez³, Giancarlo Buitrago¹, Rubén Darío Camargo⁴, Juan Carlos Cataño⁵, Carlos Hernando Gómez³, Erwin Otero⁶, Patricia Reyes⁷, Gustavo Roncancio⁸, Juan Guillermo Vargas⁹

Resumen

Un número creciente de pacientes críticamente enfermos son atendidos por sepsis secundaria a infecciones bacterianas o micóticas. En este grupo de pacientes la sepsis *per se* es un factor de riesgo para el desarrollo de falla renal, la cual implica un mayor riesgo de mortalidad. Un panel de expertos en las áreas de infectología, cuidado crítico y nefrología prepararon un consenso basado en la información actual ("evidencia") sobre el uso de antimicrobianos (antibióticos y antifúngicos) en pacientes críticamente enfermos con falla renal o en riesgo de padecerla. Se identificó la literatura científica relevante mediante un proceso de búsqueda sistemática y se generaron recomendaciones por medio del método presencial Delphi. Se propone que las recomendaciones de este consenso sean utilizadas por los trabajadores de la salud que manejen este grupo de pacientes, con el fin de identificar aquellos en mayor riesgo de progresión a falla renal y establecer las estrategias terapéuticas que tengan el mayor beneficio con la menor probabilidad de efectos secundarios serios sobre la función renal. Se adicionó una estrategia para la implementación de estas recomendaciones.

Palabras clave: Agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, insuficiencia renal, lesión renal aguda, consenso, toxicidad de drogas

Abstract

A growing number of critically ill patients are being taken care with sepsis secondary to bacterial or mycotic infections. In this group of patients, sepsis *per se* is a risk factor for the development of renal failure, which has been related to an increased risk of hospital mortality. An expert panel in infectious diseases, critical care and renal diseases prepared an evidence based consensus over the use of antimicrobials (antibacterial and antifungal agents) in critically ill patients with renal failure or at risk of suffering it. A systematic review of the scientific literature was performed and recommendations were established by means of a consensus using the Delphi method. Recommendations proposed by this consensus are intended to be used by healthcare workers who are in charge of this kind of patients with the aim to identify the group of patients with higher risk of developing renal failure and to establish the therapeutic measures that have the best outcome and lower frequency of severe side effects in renal function. An implementation strategy was added with the recommendations.

Key words: Antibacterial agents, antifungal agents, acute renal failure, acute renal injury, consensus, drug toxicity

Introducción

Se ha observado un incremento del número de camas disponibles para cuidados intensivos en nuestro medio, satisfaciendo así las necesidades de una sociedad creciente. En Colombia, la sepsis representa la tercera causa de ingreso a las unidades de cuidados intensivos y explica el 9 % de las hospitalizaciones, después de la enfermedad cardiovascular y la cirugía⁽¹⁾. Además, en nuestro medio la frecuencia de infecciones in-

trahospitalarias es comparable a la de los países en desarrollo y mucho más elevada que la de los países desarrollados⁽²⁾.

Una complicación frecuente en este grupo de pacientes es la falla renal, la cual, a su vez, aumenta las probabilidades de desenlaces adversos (mortalidad, estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos, altos costos)⁽³⁾. De hecho, uno de los factores de riesgo para la falla renal es la sepsis⁽⁴⁾. Por ello, el uso de me-

1 Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

2 Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

3 Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

4 Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia

5 Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

6 Programa de Terapias Extracorpóreas en UCI, Fresenius

Medical Care, Bogotá, D.C., Colombia

7 Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

8 Pontificia Universidad Bolivariana, Medellín, Colombia

9 Hospital Universitario Mayor Méderi, Bogotá, D.C., Colombia

Correspondencia: Jorge A. Cortés, oficina 510, Departamento de Medicina Interna, Edificio Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia. Teléfono: (571) 316-5000, extensión 15011. jorgecortes@yahoo.com

dicamentos antimicrobianos adquiere una gran importancia en el contexto de las posibilidades de falla renal en los pacientes críticamente enfermos con sepsis.

Objetivo

El objetivo de este consenso fue formular recomendaciones para el uso de antibióticos y antifúngicos en pacientes adultos críticamente enfermos con falla renal aguda o en riesgo de padecerla.

Aspectos clínicos y población objetivo

Las recomendaciones se refieren al uso de antibióticos y antifúngicos disponibles en la práctica clínica para su uso en adultos con sepsis (sospechada o confirmada) que se encuentren críticamente enfermos. Se refiere a aquellos pacientes con sepsis en la unidad de cuidados intensivos o que, fuera de ella, tengan indicación para su ingreso o se encuentren en sepsis grave (sepsis más disfunción de un órgano), falla multiorgánica (sepsis más disfunción de dos o más órganos) o choque séptico. El aspecto más importante que se debe tener en cuenta para estas recomendaciones es el impacto del uso del medicamento sobre aspectos de la seguridad renal del paciente, es decir, la posibilidad de desarrollar falla renal (cuando esté ausente) o de su progresión (cuando se encuentre en la evaluación inicial del paciente).

Estas recomendaciones no modifican las indicaciones de los medicamentos, solamente afectan las decisiones en las que hay otras opciones terapéuticas. En ausencia de este tipo de alternativas, se debe buscar minimizar el efecto nefrotóxico de los medicamentos y disminuir el uso concomitante de otros fármacos con efectos deletéreos sobre la función renal.

Los usuarios de estas recomendaciones incluyen médicos generales o especialistas (urgencias, medicina interna, cuidado crítico, cardiología, cirugía, anestesiología, infectología) que valoren y mane-

jen pacientes con sepsis (sospechada o confirmada), así como quienes trabajan en urgencias, salas de hospitalización y de cuidados intensivos.

Métodos

Las recomendaciones se formularon mediante dos procesos:

- revisión sistemática de la bibliografía, y
- consenso Delphi en tiempo real.

Revisión sistemática de la bibliografía

Se hizo una revisión sistemática de la bibliografía, en la que se sintetizó la información correspondiente a estudios experimentales y observacionales analíticos, relacionados con la evaluación del daño renal secundario al tratamiento antibiótico y antifúngico en pacientes críticamente enfermos.

Se diseñó una estrategia sensible de búsqueda para tratar de identificar todos los estudios relevantes publicados en inglés o en español. Para la base de datos Medline (enero de 1966 a mayo de 2010), se empleó la estructura reportada en el anexo 1. Estos términos fueron adaptados a las bases de datos Embase (de enero de 1980 a mayo de 2010), Lilacs (enero de 1982 a mayo de 2010) y Cinahl (enero de 1960 a mayo de 2010). De igual manera, dos de los colaboradores seleccionaron los reportes en dos etapas, así: selección de títulos a partir de las referencias de las búsquedas para evaluar la publicación en su totalidad, e inclusión de reportes usando los criterios preestablecidos de selección.

Se eliminaron las duplicaciones de estudios entre las bases de datos.

Las diferencias entre los evaluadores fueron dirimidas por un tercer revisor.

Criterios de inclusión

Se seleccionaron todos los reportes que hubieran comparado adultos críticamente enfermos (pacientes de unidades de cuidados especiales o con

necesidad de soporte vital avanzado, según los autores), con infecciones sistémicas o localizadas por bacterias u hongos –confirmadas clínica y microbiológicamente–, sin importar el origen hospitalario o extrahospitalario de la infección.

Se excluyó la población neonatal e infantil debido a las particularidades biológicas, farmacológicas y epidemiológicas de este grupo etario. No se descartaron reportes que incluían pacientes inmunosuprimidos o con daño renal registrado antes del inicio del tratamiento, mientras se pudiera evaluar el efecto del tratamiento en el daño posterior.

Se consideraron las intervenciones terapéuticas con los siguientes grupos de antimicrobianos: aminoglucósidos, betalactámicos, glucopeptidos, polimixinas, lipopéptidos, anfotericina B, azoles y equinocandinas.

Desenlaces

Como desenlace principal, se evaluó el daño renal, o nefrotoxicidad, atribuible al uso del tratamiento antimicrobiano.

Se identificaron de manera cruzada otros estudios usando la lista de referencias de los seleccionados. Se hizo una búsqueda de referencias secundarias que condujeran a guías o revisiones de la literatura que pudieran remitir reportes primarios relacionados a través del sitio web www.tripdatabase.com. Se indagó a expertos en el tema que eran participantes en el estudio, sobre otras referencias o fuentes de información que no se habían incluido.

Evaluación de calidad

Se evaluó la calidad de los artículos seleccionados por medio de las herramientas de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* ⁽⁵⁾. El grupo revisor se encargó de evaluar la información usando las plantillas disponibles.

Extracción y síntesis de información

La información se consolidó en tablas de resumen, que incluían las características del reporte (autores, fecha de publicación, lugar de realización, país de origen, diseño de estudio calidad, según SIGN o autores) de los sujetos de investigación (número de pacientes, desenlaces de interés, gravedad de la condición de base, estrategias de diagnóstico, efectos secundarios, en especial el daño renal), tipo de infección (estrategias de diagnóstico de la infección, tipo de microorganismo causante, otras infecciones, gravedad y afectación multisistémica) y características de tratamiento antimicrobiano (tipo de antibiótico o antifúngico y posología, duración promedio, intervenciones simultáneas).

Los autores evaluaron diferencias y similitudes acordes con el tipo de intervención, el tipo de infección y los desenlaces. Se evaluó la presencia de daño renal relacionado con el tratamiento y se resumieron las medidas de efecto cuando éstas estuvieron disponibles, especificando el grupo de comparación del que partía la estimación. Una síntesis narrativa de información se construyó a partir de los resultados principales.

Para la preparación de este reporte, se adaptaron los estándares de reporte de revisiones sistemáticas PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) ⁽⁶⁾. Además, se dio la opción a los expertos de identificar en la bibliografía otros artículos que hicieran evaluaciones de seguridad de los medicamentos utilizados, así como exploraciones de los resultados de seguridad de los estudios clínicos de fase 3 con los que se llevó a cabo la aprobación de las indicaciones de uso de los antimicrobianos, siempre y cuando refirieran o identificaran el grado de gravedad del paciente incluido en el estudio.

Consenso Delphi en tiempo real

En un segundo momento, y con base en los resultados de la revisión sistemática, se desarrolló el método Delphi en tiempo real ⁽⁷⁾, en dos etapas:

1. Conformación y preparación del grupo de expertos y
2. Reunión de los expertos.

Los objetivos de la conformación del grupo fueron los siguientes: garantizar la presencia de todos los profesionales involucrados en la toma de decisiones; identificar los problemas en la práctica clínica de las recomendaciones emitidas por la revisión de la literatura científica, e identificar los problemas de la puesta en práctica de las indicaciones derivadas de la revisión.

El grupo elaborador, liderado por un especialista en enfermedades infecciosas y un médico cirujano epidemiólogo con experiencia en cuidado crítico, seleccionó e invitó a los infectólogos a participar en la reunión de consenso.

Por intermedio de la Asociación Colombiana de Infectología (Capítulo Central) se invitó, externamente, a la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo a enviar cuatro representantes, y a la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial a enviar un representante.

El grupo elaborador formuló las preguntas que fueron puestas a consideración del grupo de expertos como la base de las recomendaciones.

El método Delphi en tiempo real se llevó a cabo en la fecha acordada por el grupo elaborador. Conforme a las indicaciones de RAND/UCLA, se utilizó una escala ordinal de nueve categorías para calificar cada una de las preguntas (figura 1).⁽⁸⁾ Teniendo en cuenta lo anterior, cada una

de las preguntas propuestas se calificó como recomendada (apropiada), contraindicada (inapropiada) o dentro de un nivel de incertidumbre, según el valor de la mediana de las respuestas de los expertos. Además, se presentó la información del grado de concordancia (consenso) con los resultados de los rangos de respuesta a cada una de las preguntas.

Esta calificación se basó en el método descriptivo propuesto por Sánchez *et al.*⁽⁸⁾. De acuerdo con este método, primero se recopilaron cada una de las respuestas de los expertos de forma anónima, se calcularon las medianas y se ubicaron los puntos extremos del rango de respuestas. Si estos últimos se ubicaban dentro de alguna de las tres regiones de la zona de escala (1 a 3; 4 a 6, o 7 a 9), se consideró que existía concordancia fuerte y se declaraba que había consenso. Si los puntos extremos del rango se ubicaban dentro de dos regiones consecutivas (1 a 3 y 4 a 6, por ejemplo), se consideraba que había concordancia relativa. Si los puntos extremos del rango se encontraban dispersos entre dos regiones no consecutivas (1 a 3 y 7 a 9), se consideraba que no había consenso. En los casos en que no hubo consenso o había una concordancia relativa, se realizó una segunda ronda de calificación, durante la cual se formularon preguntas con la estructura que se presenta en la figura 2.

Finalmente, si después de tres rondas no existía consenso, se determinó la recomendación según el resultado de la última ronda. Al final, se enunciaron las recomendaciones correspondientes con los resultados del consenso.

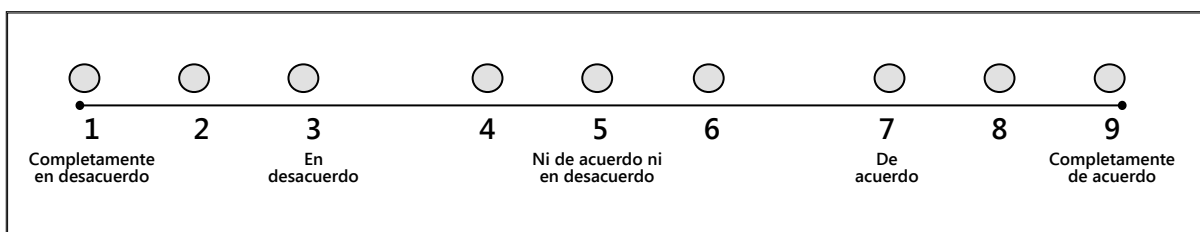


Figura 1. Escala para calificación utilizada en el Delphi en tiempo real.

Publicado con autorización de la Revista Colombiana de Psiquiatría: Sánchez Pedraza R, Jaramillo González LE. Rev Colomb Psiquiat. 2009;38:777-85.

¿Esta Ud. de acuerdo con el valor medio (mediana) obtenido por el conjunto de los expertos consultado?

Sí No

En caso de que no esté de acuerdo, ¿cuál es el nuevo valor que propone?

1 2 3 4 5 6 7 8 9

Completamente En Ni de acuerdo De Completamente

en desacuerdo desacuerdo ni en desacuerdo acuerdo de acuerdo

En caso de que no esté de acuerdo y proponga un nuevo valor, ¿podría justificar su respuesta?

Figura 2. Segunda ronda desarrollada en Delphi
Publicado con autorización de la Revista Colombiana de Psiquiatría: Sánchez Pedraza R, Jaramillo González LE. Rev Colomb Psiquiat. 2009;38:777-85.

Revisión de los resultados y recomendaciones

En la figura 3 se presentan los resultados de la búsqueda sistemática de la bibliografía.

Resultados del consenso

La figura 4 muestra los resultados del consenso para las preguntas formuladas.

- *Factores de riesgo y clasificación de la falla renal*
¿Considera usted necesaria la evaluación de factores de riesgo para la presentación de falla renal en pacientes críticamente enfermos que requieran tratamiento antimicrobiano?
- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto a la definición de nefrotoxicidad, **¿cuáles de las siguientes recomendaciones aconseja usted utilizar para determinar la falla renal?**
 - Propuesta de la red de daño renal agudo (AKIN, *Acute Kidney Injury Network*).
 - Propuesta de la conferencia de consenso de ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) (criterios RIFLE, *Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage Kidney Disease*).

Se hizo una revisión de las diferentes clasificaciones disponibles para la evaluación de la falla renal aguda ⁽⁹⁾, su relación con la mortalidad ⁽¹⁰⁾ y

las definiciones actuales ⁽¹¹⁾. Las más importantes son el sistema de criterios RIFLE ^(12, 13) y el sistema AKIN ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. La escala se muestra en la tabla 1.

Los estudios epidemiológicos han identificado múltiples factores de riesgo para insuficiencia renal aguda, los cuales están relacionados con las condiciones de salud previa del paciente, las situaciones clínicas agudas y el uso de fármacos, sea para fines diagnósticos o terapéuticos (tabla 2).

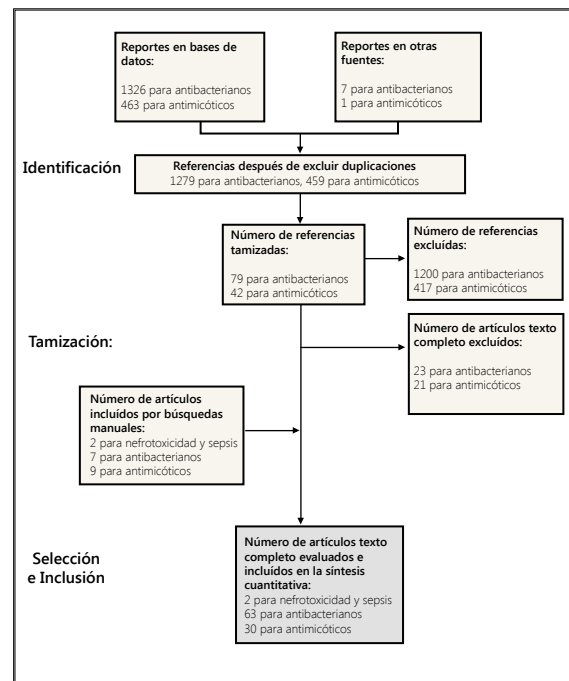


Figura 3. Flujograma de información de la revisión
Adaptado de los estándares de reporte Prisma ⁽⁶⁾.

Figura 4. Votación del consenso para uso de antimicrobianos en pacientes críticamente enfermos con falla renal o en riesgo de padecerla

Tabla 1. Sistema de clasificación y estadificación de la falla renal aguda. Traducido con permiso de: Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. Crit Care Med. 2010;38: 261-75.

Incremento en la gravedad del AKI ↓	RIFLE	Criterios de Crs	Criterios de UOP	Etapa AKIN	Criterios de Crs	Criterios de UOP
	R	↑ SCr x 1.5	<0.5 mL/kg/hr x 6 horas	1	↑ en CRs ≥ 0.3 mg/dL o ↑ ≥ 150% a 200% desde línea de base (1.5- a 2- veces)	<0.5 mL/kg/hr por > 8 horas
	I	↑ SCr x 2	<0.5 mL/kg/hr x 12 horas	2	↑ en CRs a >150% a 300% desde línea de base (>2- a 3- veces)	<0.5 mL/kg/hr por > 12 horas
	F	↑ SCr x 3, 0 ≥ 4 mg/dL con un agudo aumento de por lo menos 0.5 mg/dL	<0.5 mL/kg/hr x 24 horas o anuria x 12 horas	3	↑ en CRs a 300% (3 veces) desde línea de base o SCr ≥ 4 mg/dL con un agudo aumento de por lo menos 0.5 mg/dL	<0.5 mL/kg/hr por > 24 horas o anuria x 12 horas
	L	Pérdida persistente de la función renal por 4 >semanas				
E	Pérdida persistente de la función renal por 3 >meses					

RIFLE, riesgo, injuria fracaso, pérdida, etapa final de enfermedad renal; **AKIN**, red de insuficiencias renales agudas; **SCr**, creatina sérica; **UOP**, Guri, gasto urinario.

Recomendaciones

- Evaluar el riesgo de falla renal en pacientes críticamente enfermos para quienes se considera el uso de antibióticos o antifúngicos (B2+).
- Usar la clasificación de la AKIN para la clasificación de la falla renal en pacientes críticamente enfermos (C2+).

ANTIBIÓTICOS

Aminoglucósidos

- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto al riesgo de falla renal, **¿recomendaría usted los aminoglucósidos para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos?**

Con la estrategia de búsqueda se seleccionaron veinte estudios, de los cuales se excluyeron once: ocho por no cumplir con los requisitos de inclusión, dado que no contaban con diseños metodológicos adecuados para responder a la pregunta planteada (estudios de casos y controles, cohortes o experimentos clínicos), un estudio por estar duplicado, y dos por no responder directamente a la pregunta propuesta, cuyo objetivo era diferente de evaluar la nefrotoxicidad.

Los estudios realizados con diversos aminoglucósidos coinciden en mostrar una gran frecuencia de nefrotoxicidad en pacientes tratados con gentamicina, amikacina o tobramicina (17-21). Se utiliza-

ron diversas definiciones de falla renal y diferentes planteamientos metodológicos. La frecuencia de falla renal puede superar el 30 % de los pacientes expuestos a estos antibióticos. También se evidencia una menor frecuencia de falla renal con dosis administradas una vez al día (22, 23). Los estudios sugieren que la frecuencia de falla renal es inferior con tobramicina frente a amikacina y gentamicina (24), y que se requieren otros factores nefrotóxicos para favorecer el desarrollo de insuficiencia renal aguda (25, 26). El uso de aminoglucósidos se ha correlacionado con una mayor probabilidad de nefrotoxicidad, especialmente cuando se asocia con otros factores de nefrotoxicidad. El uso de dosis diarias únicas podría disminuir la nefrotoxicidad, aunque no es claro su impacto sobre la eficacia. A pesar de esto, parece haber menor nefrotoxicidad asociada con el uso de tobramicina, en comparación con el de gentamicina y amikacina.

Recomendación

Evitar el uso de aminoglucósidos en pacientes con falla renal o riesgo de falla renal en presencia de otras opciones (A1+).

Glucopéptidos

- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto al riesgo de falla renal, **¿recomendaría usted los glucopéptidos para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos?**

Tabla 2. Plantilla para la prevención de nefrotoxicidad por antibióticos y antifúngicos en pacientes con sepsis grave, falla multiorgánica o choque séptico.

Factor	Presencia
Su paciente tiene falla renal (AKIN 1 o superior): <ul style="list-style-type: none"> • Creatinina al ingreso, superior a 1,3 mg/dl • Elevación de la creatinina igual o superior a 0,3 mg/dl con respecto a la basal • Elevación de 1,5 veces la creatinina basal (incremento de 50 %) • Disminución del gasto urinario a menos de 0,5 mg/kg por hora por más de 8 horas 	
Cirugía mayor	
Bajo gasto	
Hipovolemia	
Medicamentos AINE Medios de contraste Ciclosporina Furosemida	
Trauma mayor	
Revascularización miocárdica con puentes coronarios con bomba de circulación extracorpórea	
Síndrome de los compartimentos abdominales	
Rabdomiólisis	
Hemólisis	
Síndrome de lisis tumoral	

Marque con un punto la presencia de los siguientes factores de falla renal o de riesgo de falla renal. Si el puntaje es igual o superior de 1, considere las recomendaciones de las tablas 3 y 4.

- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto al riesgo de falla renal, **¿recomendaría usted las mediciones de los niveles de vancomicina en el manejo de pacientes críticamente enfermos?**

La tasa reportada de nefrotoxicidad por vancomicina oscila entre 7 y 16 % ⁽²⁷⁾, pero puede llegar a ser tan alta como 35 % si este antibiótico se combina con aminoglicósidos u otros medicamentos, principalmente cuando los niveles de vancomicina superan los 30 µg/ml ^(28, 29).

Teniendo en cuenta el mecanismo farmacodinámico de acción de la vancomicina, y que los valores de la concentración inhibitoria mínima (CIM) parecen haberse incrementado, requeriríamos dosis nefrotóxicas para lograr los niveles necesarios para tratar este tipo de bacterias ⁽³⁰⁻³²⁾.

Se dispone de información que sugiere una menor nefrotoxicidad de la teicoplanina, en comparación con la vancomicina ⁽³³⁻³⁵⁾.

Los niveles de vancomicina se pueden medir en el suero; sin embargo, la mayoría de las metodologías no diferencia entre la forma activa (factor B) y la forma inactiva (CDP-1) ^(36, 37). Se han intentado diferentes estrategias de dosificación para disminuir el riesgo de nefrotoxicidad ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ y se ha evaluado la cinética de la vancomicina en pacientes en hemofiltración ⁽⁴¹⁾ y otras formas de reemplazo renal ^(42, 43), lo que ha mostrado tener limitaciones para identificar la mejor forma de administración, especialmente en pacientes con falla renal grave.

De acuerdo con los resultados, es claro que los glucopéptidos siguen siendo herramientas valiosas para tratar diversas infecciones en pacientes críticos. Los estudios corroboran que la nefrotoxicidad por vancomicina oscila entre 5 y 15 % según la dosis, y que esta toxicidad es independiente de si administra en infusiones o en bolos; además, se resalta la utilidad de tener en cuenta el factor B, así como los CDP-1, los cuales pueden falsear las mediciones séricas de los niveles de vancomicina, sobrestimarlas y llevar a subdosificar a los pacientes, con las consecuencias obvias que esto puede acarrear en cuanto a morbimortalidad y selección de resistencia.

Por otro lado, se evaluó también la forma como la hemofiltración venovenosa afecta los niveles de vancomicina y logra determinar la disminución de sus niveles hasta en 60 %, lo que haría necesario utilizar mayores dosis que las que usualmente se usan en pacientes críticos con falla renal. Se identificaron varios artículos sobre teicoplanina, que demuestran que es un antibiótico igualmente efectivo, menos depurado por la hemofiltración venovenosa y, al parecer, menos nefrotóxico, todo esto en comparación con la vancomicina.

Recomendaciones

Evitar el uso de vancomicina en pacientes con falla renal o riesgo de falla renal en presencia de otras opciones (A1+).

Disponer de niveles séricos basales de vancomicina para seguimiento (C2+), en caso de usar vancomicina.

Polimixinas

- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto al riesgo de falla renal, **¿recomendaría usted la polimixina para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos?**

Esta clase de antibióticos consiste en cinco compuestos químicamente diferentes, polimixinas A, B, C, D y E (colistina). Solamente las polimixinas B y E son utilizadas en la práctica clínica. Su efectividad en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram negativas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, no ha sido cuestionada. Sin embargo, su uso fue abandonado debido a los reportes de nefrotoxicidad y neurotoxicidad asociadas.

Debido a la emergencia de bacterias Gram negativas resistentes a casi todos los antibióticos disponibles, especialmente *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, y a la falta de disponibilidad de nuevos antibióticos con actividad contra estas bacterias, se está utilizando de nuevo esta clase de antibióticos.

De los artículos encontrados, se seleccionaron aquellos que reportaban el riesgo de falla renal asociado a la utilización de las polimixinas. Después de revisar los resúmenes, se seleccionaron nueve artículos. En una revisión sistemática de la toxicidad de las polimixinas⁽⁴⁴⁾, se concluyó que los datos de los últimos estudios publicados sugieren que la incidencia de toxicidad asociada con las polimixinas es menor que la reportada en los estudios antiguos. Se consideró que estas diferencias pueden deberse a que, antaño, la

fórmula disponible de colistimetato sódico para uso intramuscular se administró por vía intravenosa antes de prepararse una nueva fórmula.

Los estudios muestran un incremento en el riesgo de falla renal (razón de probabilidades (OR) de 3,3)⁽⁴⁵⁾ y riesgos de falla renal cercanos a 15 %⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾, aunque también se han identificado frecuencias mayores⁽⁵¹⁾.

Recomendaciones

Evitar el uso de polimixinas en pacientes con falla renal o riesgo de falla renal en presencia de otras opciones (B2+).

Betalactámicos

- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto al riesgo de falla renal, **¿recomendaría usted los carbapenémicos para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos?**

En la búsqueda del compromiso renal asociado a carbapenémicos, los tres estudios seleccionados no fueron útiles para responder esta pregunta. El primero⁽⁵²⁾ correspondía a una revisión de tema, mientras que el segundo estaba relacionado con el riesgo de neurotoxicidad asociada a imipenem⁽⁵³⁾ y, el tercero, al ajuste de dosis de ertapenem en pacientes sometidos a diálisis⁽⁵⁴⁾. No había suficiente información de que los carbapenémicos se asociaran con mayor o menor riesgo de falla renal en pacientes críticamente enfermos^(55, 56).

Recomendaciones

Usar carbapenémicos en pacientes con falla renal o riesgo de falla renal en presencia de otras opciones.

- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto al riesgo de falla renal, **¿recomendaría usted el cefepime para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos sin falla renal establecida?**
- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto al riesgo de falla

renal, ¿recomendaría usted el cefepime para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos con falla renal establecida?

Hay información limitada sobre la nefrotoxicidad asociada a este medicamento ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾; sin embargo, sí se documentó ⁽⁶⁰⁾ una serie de casos relacionados con la neurotoxicidad del cefepime.

En conclusión, no se ha observado una mayor frecuencia de progresión de la falla renal con el uso de cefalosporinas. El uso de cefepime en pacientes con falla renal parece asociarse con una mayor probabilidad de neurotoxicidad asociada a los niveles del medicamento.

Recomendaciones

Usar cefepime en pacientes sin falla renal (a pesar de tener riesgo) en presencia de otras opciones (B1-).

Evitar el uso de cefepime en pacientes con falla renal en presencia de otras opciones (D3).

- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto al riesgo de falla renal, **¿recomendaría usted la piperacilina-tazobactam u otros betalactámicos no mencionados previamente para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos?**

Los estudios encontrados no respondieron la pregunta planteada con respecto a la toxicidad renal relacionada con el uso de piperacilina-tazobactam o factores de riesgo relacionados con este desenlace ^(61, 62, 63, 64).

Otros betalactámicos

Los pacientes con falla renal aguda tenían una mayor probabilidad de haber recibido posteriormente el tratamiento antimicrobiano que aquellos que no presentaron falla renal aguda y, a su vez, la presencia de choque séptico se asoció con la mayor probabilidad de desarrollar falla re-

nal ⁽⁶⁵⁾. No hubo datos que mostraran asociación de piperacilina-tazobactam u otros betalactámicos con el desarrollo de falla renal.

Recomendaciones

Usar piperacilina-tazobactam en pacientes con falla renal o riesgo de falla renal en presencia de otras opciones (D4).

Lipopéptidos

- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto al riesgo de falla renal, **¿recomendaría usted los lipopéptidos para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos?**

La información encontrada no permitió relacionar el uso de daptomicina con una mayor frecuencia de falla renal ⁽⁶⁶⁻⁷¹⁾. En el estudio de endocarditis ⁽⁶⁹⁾ (SIGN 1+), se observó una disminución de la función renal, considerada superior a 10 ml por minuto durante el tratamiento, de 11% en el grupo de daptomicina frente a 26% en el grupo de comparación.

Recomendaciones

Usar lipopéptidos para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos (B1+).

Otros antibióticos

- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto al riesgo de falla renal, **¿recomendaría usted el linezolid, el trimetoprim-sulfametoxazol, la tigeciclina o las quinolonas para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos?**

En general, no se encontró información específica sobre la seguridad de estos medicamentos en pacientes con falla renal. En un metanálisis se encontró que el uso de linezolid frente a vancomicina se asociaba con un riesgo reducido de falla renal (OR=0,31; IC_{95%}: 0,13-0,94) ⁽⁷²⁾. Sin embargo,

no se encontraron marcadores de la gravedad de la infección que permitieran extrapolar esta información a los pacientes críticamente enfermos.

En la búsqueda realizada no se encontraron pruebas de falla renal con otros antibióticos. Se encontró que el trimetoprim-sulfametoxazol puede asociarse con una elevación en los valores de creatinina no asociada con una disminución de la tasa de filtración glomerular, especialmente en individuos con falla renal crónica ⁽⁷³⁾.

Recomendaciones

- Utilizar linezolid para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos (B1+).
- Usar trimetoprim/sulfametoxazol para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos (D3).
- Utilizar tigeciclina para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos (D4).
- Usar quinolonas para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos (D4).

ANTIFÚNGICOS

Anfotericina B

- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto al riesgo de falla renal, **¿recomendaría usted la anfotericina B para el tratamiento de infecciones micóticas en pacientes críticamente enfermos?**

Las definiciones de nefrotoxicidad en los estudios de anfotericina B son múltiples; la más utilizada es la duplicación del valor basal de la creatinina sérica. La incidencia de nefrotoxicidad de la anfotericina B depende de la definición utilizada. La frecuencia de nefrotoxicidad por el deoxicolato de anfotericina B varía de 8 a 80 % en pacientes de alto riesgo ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. El tiempo promedio para desarrollar nefrotoxicidad desde

el inicio del tratamiento hasta la elevación de la creatinina es de siete días ⁽⁷⁷⁾. El uso simultáneo de otros nefrotóxicos aumenta el riesgo de presentar falla renal aguda ^(74, 78), así como la estancia en la unidad de cuidado intensivo. La necesidad de hemodiálisis por la nefrotoxicidad de la anfotericina B puede ser superior a 10 % y depende de la población estudiada ^(75, 76, 77). Las presentaciones liposómicas se asocian con menor frecuencia de nefrotoxicidad ⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾.

Recomendaciones

No usar deoxicolato de anfotericina B para el tratamiento de infecciones micóticas en pacientes críticamente enfermos cuando haya otras alternativas (B2+).

Azoles

- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto al riesgo de falla renal, **¿recomendaría usted los azoles para el tratamiento de infecciones micóticas en pacientes críticamente enfermos?**

La información disponible puede ser difícil de interpretar debido a la gran frecuencia de uso previo o concomitante de anfotericina B ⁽⁸²⁾. Sin embargo, los estudios que comparan períodos diferentes y estudios de asignación aleatoria han demostrado que el cambio de anfotericina B por voriconazol, se asocia con una menor frecuencia de falla renal ^(83, 84). En varios estudios de asignación aleatoria en los que se comparó el fluconazol con la anfotericina, se observó una baja frecuencia de falla renal ^(79, 85).

No es claro si hay diferencias entre los diferentes azoles en la presentación de falla renal en pacientes críticamente enfermos ⁽⁸⁶⁾. Se ha observado que la presencia previa de falla renal en pacientes a los cuales se les administran este grupo de medicamentos es un factor importante ⁽⁸⁷⁾. Los fabricantes no recomiendan el uso de

infusiones intravenosas de itraconazol o voriconazol en caso de falla renal, debido al riesgo de toxicidad por el vehículo (ciclodextrina).

Recomendaciones

Abstenerse de recomendar o no recomendar la administración de azoles en pacientes con falla renal o riesgo de falla renal, para el tratamiento de infecciones micóticas invasivas, en los cuales existen otras opciones.

No utilizar voriconazol o itraconazol en casos de infección fúngica invasiva por vía parenteral, en pacientes con falla renal aguda instaurada, por el riesgo de nefrotoxicidad relacionado con la acumulación del vehículo de dichas presentaciones, que sirve como solvente para la administración por vía endovenosa (sulfobutil éter beta-ciclodextrina) (D4).

Equinocandinas

- Teniendo en cuenta los resultados y su propia experiencia en cuanto al riesgo de falla renal, **¿recomendaría usted las equinocandinas para el tratamiento de infecciones micóticas en pacientes críticamente enfermos?**

Las equinocandinas han sido usadas con éxito en pacientes con falla renal, en los que se ve disminución de la creatinina sérica ^(80, 81), en tanto que, en los estudios clínicos de asignación aleatoria se ha observado una frecuencia menor de elevación de la creatinina, que puede encontrarse entre 2 y 5 %, dependiendo del producto utilizado y de los criterios de falla renal ⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾.

Recomendaciones

Utilizar equinocandinas en pacientes con falla renal o riesgo de falla renal para el tratamiento de infecciones micóticas invasivas en los cuales existen otras opciones (A1+).

Actualización

Se plantea actualizar las recomendaciones cada tres años.

Barreras para la implementación de las recomendaciones

¿Considera usted necesario hacer estudios de costo-efectividad para determinar la utilidad de diferentes moléculas antimicrobianas en pacientes con falla renal o en riesgo de padecerla?

Existe información limitada sobre la relación costo-efectividad de las alternativas disponibles para el uso de antibióticos y antifúngicos. Un análisis del uso de linezolid frente a la vancomicina en nuestro medio en pacientes con neumonía asociada a la asistencia respiratoria mecánica ⁽⁹²⁾, recientemente actualizado ⁽⁹³⁾, demostró que el uso de linezolid es costo-efectivo. De igual forma, la administración de anidulafungina parece ser costo-efectiva al compararla con la de caspofungina y anfotericina en el caso colombiano ⁽⁹⁴⁾.

El panel consideró que era importante hacer estudios farmacoeconómicos en nuestro medio, para tomar decisiones económicas en relación con las recomendaciones. De acuerdo con los datos mostrados, el uso de productos con menor incidencia de falla renal es costo-efectivo.

Tabla 3. Recomendaciones para uso de antibióticos en pacientes con sepsis en riesgo o en falla renal

Antibióticos recomendados	Antibióticos no recomendados
Betalactámicos* Daptomicina Linezolid Quinolonas Tigeciclina Trimetoprim/sulfametoxazol	Aminoglucósidos Polimixina Vancomicina

*No se recomienda el uso de cefepime en pacientes con falla renal instaurada.

Tabla 4. Recomendaciones para el uso de antifúngicos en pacientes con sepsis en riesgo o en falla renal

Antifúngicos recomendados	Antibióticos sin recomendación explícita	Antibióticos no recomendados
Equinocandinas	Azoles	Anfotericina B Itraconazol IV* Voriconazol IV*

* Riesgo de toxicidad por el vehículo (ciclodextrina)

Recomendaciones

Hacer estudios de costo-efectividad para determinar la utilidad de diferentes moléculas antimicrobianas en pacientes con sepsis y con falla renal o en riesgo de padecerla (D3).

Formato para aplicación de recomendaciones y auditoría

Se desarrolló un formato para implementar las recomendaciones. Está basado en los factores de riesgo para el desarrollo de falla renal más frecuentemente identificados en pacientes en la unidad de cuidado intensivo⁽⁹⁵⁾, y en la clasificación AKIN de falla renal. En la tabla 2 se muestra el formato propuesto y, en las tablas 3 y 4, el manejo de acuerdo con los hallazgos de la tabla. Se propone también un indicador de evaluación de los pacientes en la unidad de cuidado intensivo y una tasa de incidencia de aquéllos con falla renal asociada a medicamentos:

Indicador de pacientes en riesgo de falla renal (PRIFAR).

Número de pacientes evaluados con el formato (n)	
PRIFAR =	$\frac{n \times 100}{\text{Número de pacientes en sepsis} \times \text{Incidencia de n de pacientes con falla renal asociada a medicamentos}}$
Incidencia de falla renal =	$\frac{n \text{ con falla renal} \times 1.000}{\text{Número de pacientes en la unidad de cuidados intensivos}}$

Conflicto de interés e independencia editorial

El desarrollo del consenso contó con un apoyo educativo de laboratorios Pfizer hecho al Capítulo Central de la Asociación Colombiana de Infectología, sin apoyo directo a ninguno de los

participantes. Los intereses o puntos de vista del patrocinador no influyeron en las recomendaciones aquí plasmadas.

Se hizo una declaración de conflicto de interés por charlas, asesorías, apoyo educativo o proyectos de investigación, de cada uno de los miembros participantes. Rubén Darío Camargo, Carlos Hernando Gómez, Gustavo Roncancio y Juan Guillermo Vargas, declararon no tener conflictos de interés. Los siguientes participantes declararon conflictos de interés: Jorge Alberto Cortés, Pfizer, Merck, Abbott y Janssen; Rodolfo Soto, Pfizer y Novartis; Carlos Arturo Álvarez, Novartis, Merck, Pfizer y AstraZeneca; Giancarlo Buitrago, Wyeth; Juan Carlos Cataño, Bristol Myers Squibb, Janssen, Bayer, Merck; Patricia Reyes, Abbott.

Referencias

- Molina F, Fonseca N, Jaramillo C, Mejía S, Arango J, Benitez F, *et al*. Epidemiología de las infecciones nosocomiales asociadas a dispositivos en 35 unidades de cuidados intensivos de Colombia (2007-2008). *Acta Col Cuid Intens*. 2009;9:15.
- Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi SK, Gómez DY, *et al*. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control*. 2010;38:95-104e2.
- Nin N, Lombardi R, Frutos-Vivar F, Esteban A, Lorente JA, Ferguson ND, *et al*. Early and small changes in serum creatinine concentrations are associated with mortality in mechanically ventilated patients. *Shock*. 2010;34:109-16.
- Fonseca NJ, Castro DP, Guerra AM, Saldarriaga FM, Hernández JD. Renal injury study in critical ill patients in accordance with the new definition given by the Acute Kidney Injury Network. *J Crit Care*. 2011; 26: 206-12.
- SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Critical Appraisal: Notes and Checklists, 2010. Fecha de consulta: 1 diciembre de 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010; 8:336-41.
- Astigarraga E. El método Delphi. San Sebastián: Universidad de Deusto; 2003.
- de Meyrick J. The Delphi method and health research. *Health Education*. 2003;103:7-16.
- Elliot J, Heesterbeek S, Lukensmeyer C, Slocum N. Participatory Methods Toolkit. A practitioner's manual. Bruselas: King Baudouin Foundation y Flemish Institute for Science and Technology Assessment; 2005.
- Linstone H, Turoff M. Delphi method: Techniques and applications. Reading (Mass): Addison-Wesley Educational Publishers Inc.; 1975.
- Sánchez R, Jaramillo L. Methodology of qualification and summary of the opinions in formal consensus. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2009;38:777-86.
- Smith HW. The kidney: Structure and function in health and disease. London: Oxford University Press; 1951.
- Bellomo R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin*. 2005;21:223-37.

14. 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.
15. Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36:S141-5.
16. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:R204-12.
17. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, *et al.* Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
18. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1569-74.
19. Hoste EA, Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol*. 2007;156:32-8.
20. Plaut ME, Schentag JJ, Jusko WJ. Aminoglycoside nephrotoxicity: Comparative assessment in critically ill patients. *J Med*. 1979;10:257-66.
21. French MA, Cerra FB, Plaut ME, Schentag JJ. Amikacin and gentamicin accumulation pharmacokinetics and nephrotoxicity in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981;19:147-52.
22. Schentag JJ, Plaut ME, Cerra FB. Comparative nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin: Pharmacokinetic and clinical studies in 201 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981;19:859-66.
23. Schentag JJ, Cerra FB, Plaut ME. Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;21:721-6.
24. Schentag JJ. Specificity of renal tubular damage criteria for aminoglycoside nephrotoxicity in critically ill patients. *J Clin Pharmacol*. 1983;23:473-83.
25. Marik PE, Lipman J, Kobalski S, Scribante J. A prospective randomized study comparing once- versus twice-daily amikacin dosing in critically ill adult and paediatric patients. *J Antimicrob Chemother*. 1991;28:753-64.
26. Beaucaire G, Leroy O, Beuscart C, Karp P, Chidiac C, Caillaux M. Clinical and bacteriological efficacy, and practical aspects of amikacin given once daily for severe infections. *J Antimicrob Chemother*. 1991;27(Suppl.C):91-103.
27. Bertino JS, Jr, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis*. 1993;167:173-9.
28. Olsen KM, Rudis MI, Rebeck JA, Hara J, Gelmont D, Mehđian R, *et al.* Effect of once-daily dosing Vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. *Crit Care Med*. 2004;32:1678-82.
29. Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DM, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:2887-91.
30. Farber BF, Moellering RC, Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983;23:138-41.
31. Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull*. 2003;26:876-9.
32. Martin JH, Norris R, Barras M, Roberts J, Morris R, Doogue M, *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Biochem Rev*. 2010;31:21-4.
33. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr, Craig W, Billeter M, *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:82-98.
34. Rodríguez Colomo Ó, Álvarez Lerma F, Álvarez Sanchez B, Oltra Chorda R, Barcenilla Gaité F, Cereijo Martín-Grande E, *et al.* Use of antibiotics for the treatment of multiresistant Gram positive cocci infections in critical patients. *Med Intensiva*. 2008;32:263-71.
35. Somerville AL, Wright DH, Rotschafer JC. Implications of vancomycin degradation products on therapeutic drug monitoring in patients with end-stage renal disease. *Pharmacotherapy*. 1999;19:702-7.
36. Smith PF, Morse GD. Accuracy of measured vancomycin serum concentrations in patients with end-stage renal disease. *Ann Pharmacother*. 1999;33:1329-35.
37. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1330-6.
38. Malacarne P, Bergamasco S, Donadio C. Nephrotoxicity due to combination antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycosides in septic critically ill patients. *Chemotherapy*. 2006;52:178-84.
39. Hutschala D, Kinstner C, Skhirdladze K, Thalhammer F, Muller M, Tschernko E. Influence of vancomycin on renal function in critically ill patients after cardiac surgery: Continuous versus intermittent infusion. *Anesthesiology*. 2009;111:356-65.
40. DelDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58:259-68.
41. Fiaccadori E, Maggiore U, Arisi A, Cabassi A, Beghi C, Campodonico R, *et al.* Outbreak of acute renal failure due to cefodizime-vancomycin association in a heart surgery unit. *Intensive Care Med*. 2001;27:1819-22.
42. Charbonneau P, Harding I, Garaud JJ, Aubertin J, Brunet F, Domart Y. Teicoplanin: A well-tolerated and easily administered alternative to vancomycin for gram-positive infections in intensive care patients. *Intensive Care Med*. 1994;20(Suppl.4):S35-42.
43. Choufane S, Lobjoie E, Tinturier F. Influence of arteriovenous hemofiltration on teicoplanin pharmacokinetics. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1996;15:1168-72.
44. Reed RL, 2nd, Wu AH, Miller-Crotchett P, Crotchett J, Fischer RP. Pharmacokinetic monitoring of nephrotoxic antibiotics in surgical intensive care patients. *J Trauma*. 1989;29:1462-70.
45. Boereboom FT, Ververs FF, Blankestijn PJ, Savelkoul TJ, van Dijk A. Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1999;25:1100-4.
46. Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlan M. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: A retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:971-5.
47. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10:R27.
48. Paul M, Bishara J, Levovich A, Chowers M, Goldberg E, Singer P, *et al.* Effectiveness and safety of colistin: Prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1019-27.
49. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: A prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:504-7.
50. Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:297-300.
51. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, *et al.* Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: A retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:194-9.
52. Santamaria C, Mykietiak A, Temporiti E, Stryjewski ME, Herrera F, Bonvehi P. Nephrotoxicity associated with the use of intravenous colistin. *Scand J Infect Dis*. 2009;41:767-9.
53. Ramasubban S, Majumdar A, Das PS. Safety and efficacy of polymyxin B in multidrug resistant Gram-negative severe sepsis and septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2008;12:153-7.
54. Mendes CA, Cordeiro JA, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B use. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1948-55.
55. Alvarez F, Gil CL. Clinical experience with meropenem in the treatment of severe infections in critically ill patients. *Rev Esp Quimioter*. 1998;11:229-37.
56. Hoffman J, Trimble J, Brophy GM. Safety of imipenem/cilastatin in neurocritical care patients. *Neurocrit Care*. 2009;10:403-7.
57. Burkhardt O, Hafer C, Kaever V, Haller H, Welte T, Kielstein JT. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1.
58. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, *et al.* Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007;67:1027-52.
59. Redman R, File TM, Jr. Safety of intravenous infusion of doripenem. *Clin Infect Dis*. 2009;49(Suppl.1):S28-35.

60. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chiolero R, Schaller MD, Berger MM, *et al*. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care*. 2010;14:R51.
61. Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, Ader F, Chopin C, Derambure P, *et al*. Cefepime-induced neurotoxicity: An underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. *Intensive Care Med*. 2002;28:214-7.
62. Torres A, de Celis R, Rabinad E, Marco F, Almela M, Deulofeu R, *et al*. Therapeutic efficacy of the combination of aztreonam with cefotaxime in the treatment of severe nosocomial pneumonia. Comparative study against amikacin combined with cefotaxime. *Chemotherapy*. 1989;35(Suppl.1):15-24.
63. Cordero E, Bouza E, Ruiz I, Pachon J. Cefepime *versus* cefotaxime for empirical treatment of bacterial pneumonia in HIV-infected patients: An open, randomized trial. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:527-34.
64. Polderman KH, Girbes AR. Piperacillin-induced magnesium and potassium loss in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2002;28:520-2.
65. Capellier G, Cornette C, Boillot A, Guinchard C, Jacques T, Blasco G, *et al*. Removal of piperacillin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med*. 1998;26:88-91.
66. Arzuaga A, Maynar J, Gascon AR, Isla A, Corral E, Fonseca F, *et al*. Influence of renal function on the pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in intensive care unit patients during continuous venovenous hemofiltration. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:168-76.
67. Boselli E, Breilh D, Rimmele T, Guillaume C, Xuereb F, Saux MC, *et al*. Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008;36:1500-6.
68. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, *et al*. Acute kidney injury in septic shock: Clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2009;35:871-81.
69. Churchwell MD, Pasko DA, Mueller BA. Daptomycin clearance during modeled continuous renal replacement therapy. *Blood Purif*. 2006;24:548-54.
70. Pertel PE, Eisenstein BI, Link AS, Donfrid B, Biermann EJ, Bernardo P, *et al*. The efficacy and safety of daptomycin *vs*. vancomycin for the treatment of cellulitis and erysipelas. *Int J Clin Pract*. 2009;63:368-75.
71. Lalani T, Boucher HW, Cosgrove SE, Fowler VG, Kanafani ZA, Vigiiani GA, *et al*. Outcomes with daptomycin *versus* standard therapy for osteoarticular infections associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:177-82.
72. Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, *et al*. Daptomycin *versus* standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-65.
73. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1673-81.
74. Bhavnani SM, Prakhya A, Hammel JP, Ambrose PG. Cost-effectiveness of daptomycin *versus* vancomycin and gentamicin for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and/or endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2009;49:691-8.
75. Beibei L, Yun C, Mengli C, Nan B, Xuhong Y, Rui W. Linezolid *versus* vancomycin for the treatment of Gram-positive bacterial infections: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:3-12.
76. Myre SA, McCann J, First MR, Cluxton RJ, Jr. Effect of trimethoprim on serum creatinine in healthy and chronic renal failure volunteers. *Ther Drug Monit*. 1987;9:161-5.
77. Lubber AD, Maa L, Lam M, Guglielmo BJ. Risk factors for amphotericin B-induced nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43:267-71.
78. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med*. 2001;111:528-34.
79. Gubbins PO, Penzak SR, Polston S, McConnell SA, Anaissie E. Characterizing and predicting amphotericin B-associated nephrotoxicity in bone marrow or peripheral blood stem cell transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2002;22:961-71.
80. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, *et al*. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1402-7.
81. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, *et al*. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int*. 2001;60:1452-9.
82. Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med*. 1998;105:478-83.
83. Bower AN, Tang HM, Guglielmo BJ. Compliance in two medical centers with criteria for use of caspofungin and lipid-based amphotericin B. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:915-20.
84. Constantin JM, Roszyk L, Guerin R, Bannier F, Chartier C, Perbet S, *et al*. Tolerance of caspofungin in intensive care unit: A prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008;27:819-24.
85. Lortholary O, Charlemagne A, Bastides F, Chevalier P, Datry A, Gonzalves MF, *et al*. A multicentre pharmacoepidemiological study of therapeutic practices in invasive fungal infections in France during 1998-1999. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:456-64.
86. Eichhorn ME, Wolf H, Kuchenhoff H, Joka M, Jauch KW, Hartl WH. Secular trends in severe renal failure associated with the use of new antimicrobial agents in critically ill surgical patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:395-402.
87. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, *et al*. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med*. 1994;331:1325-30.
88. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, *et al*. Posaconazole *vs*. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356:348-59.
89. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, *et al*. Voriconazole *versus* a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: A randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2005;366:1435-42.
90. Álvarez-Lerma F, Allepuz-Palau A, García MP, Ángeles-León M, Navarro A, Sanchez-Ruiz H, *et al*. Impact of intravenous administration of voriconazole in critically ill patients with impaired renal function. *J Chemother*. 2008;20:93-100.
91. DiNubile MJ, Lupinacci RJ, Strohmaier KM, Sable CA, Kartsonis NA. Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: Observations from a randomized clinical trial. *J Crit Care*. 2007;22:237-44.
92. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, *et al*. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347:2020-9.
93. Dupont BF, Lortholary O, Ostrosky-Zeichner L, Stucker F, Yeldandi V. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: Post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B. *Crit Care*. 2009;13:R159.
94. Kuse ER, Chetochisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, *et al*. Micafungin *versus* liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: A phase III randomized double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1519-27.
95. Céspedes JE, Molina F, Cáceres H, Spath A, Vivas M, Tamayo CM, *et al*. Costo-efectividad de linezolid *versus* vancomicina en el tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM) en Colombia. *Acta Col Cuid Intens*. 2007;7:10-25.
96. Molina F, Izquierdo C, Cáceres H, Cortés JA, Soto R. Análisis de costo efectividad de linezolid *vs*. vancomicina en pacientes con sospecha de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina en neumonía asociada a respiración mecánica asistida en Colombia. *Infectio*. 2010;14:1.
97. Molina F, Cortés JA, Cáceres H, Soto R, Lemos E. Análisis de costo efectividad de los tratamientos antimicóticos disponibles en Colombia para la candidiasis invasiva. *Infectio*. 2010;14:1.
98. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. *Crit Care Med*. 2010;38:261-75.