



REVISIÓN

Dosificación de antibióticos antipseudomónicos en pacientes con disfunción renal aguda sometidos a técnicas continuas de depuración extrarenal

E. Carcelero San Martín* y D. Soy Muner

Servicio de Farmacia, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 7 de octubre de 2011; aceptado el 18 de febrero de 2012

Disponible en Internet el 3 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Antibióticos;
Pseudomonas spp.;
Disfunción renal aguda;
Técnicas continuas de depuración extrar renal

KEYWORDS

Antibiotics;
Pseudomonas spp.;
Acute kidney injury;
Continuous renal replacement therapies

Resumen *Pseudomonas* es un patógeno frecuente en las unidades de pacientes críticos y puede ser causa de shock séptico y de fallo renal. Es fundamental en estos pacientes instaurar un tratamiento antibiótico precoz y a dosis adecuadas. La disfunción renal aguda es también habitual en pacientes críticos. En aquellos que necesitan depuración extrarenal, las técnicas continuas de depuración extrarenal (TCDE) son una alternativa a la hemodiálisis intermitente y es necesario tener en cuenta que muchos antibióticos se eliminan de forma sustancial por las TCDE.

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 infecciones por *Pseudomonas* spp. en pacientes críticos sometidos a técnicas continuas de depuración extrarenal.

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

Dosage of antipseudomonal antibiotics in patients with acute kidney injury subjected to continuous renal replacement therapies

Abstract Critically ill patients are often affected by infections produced by *Pseudomonas*, which can be a cause of sepsis and renal failure. Early and adequate antibiotic treatment at correct dosage levels is crucial. Acute kidney injury is also frequent in critically ill patients. In those patients who require renal replacement therapy, continuous techniques are gaining relevance as filtering alternatives to intermittent hemodialysis. It must be taken into account that many antibiotics are largely cleared by continuous renal replacement therapies (CRRT).

* Autor para correspondencia.

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

The aim of this review is to assess the clinical evidence on the pharmacokinetics and dosage recommendations of the main antibiotic groups used to treat *Pseudomonas* spp. infections in critically ill patients subjected to CRRT.

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

Introducción

En pacientes críticos son frecuentes las infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa*. En estos pacientes es vital administrar la dosis de antibiótico óptima lo más precozmente posible. Dosis subóptimas se asocian a una mayor mortalidad y dosis supratrapéuticas a mayor riesgo de toxicidad^{1,2}. En pacientes críticos es también frecuente la disfunción renal aguda (AKI, Acute Kidney Injury) y la necesidad de técnicas de depuración renal^{3,4}. Las técnicas continuas de depuración extrarenal (TCDE) permiten una mayor estabilidad hemodinámica que la hemodiálisis intermitente al eliminar solutos y volumen de líquidos de forma más lenta^{5,6}.

Muchos antibióticos se eliminan significativamente por las TCDE. Los datos referentes a su farmacocinética en hemodiálisis intermitente no pueden extrapolarse a las TCDE por la naturaleza continua de estas últimas, los distintos 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 por las TCDE deben cumplirse ciertos requerimientos: (i) eliminarse, en condiciones normales, mayoritariamente por vía renal, (ii) tener un peso molecular inferior al tamaño de poro de las membranas, (iii) unirse poco a proteínas plasmáticas y (iv) presentar un volumen aparente de distribución bajo (poca distribución a tejidos).

La eliminación de un fármaco también puede diferir entre distintas TCDE. La hemofiltración depura la sangre por convección, extrae plasma y solutos mediante un gradiente de presión transmembrana. La hemodiálisis actúa mediante difusión, basada en el movimiento pasivo de sustratos a través de una membrana como consecuencia de un gradiente de concentración. La hemodiafiltración incorpora ambos mecanismos. Por ello, se espera que esta última sea más efectiva en la eliminación de fármacos que la hemofiltración, y esta a su vez elimine más que la hemodiálisis. También pueden encontrarse resultados diferentes en 2 estudios empleando la misma técnica debido principalmente 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 es mayor cuanto mayor es el flujo del líquido de diálisis y/o reposición.

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 la infección por *P. aeruginosa* en pacientes críticos sometidos a TCDE.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline de artículos publicados en inglés o en español hasta abril

del 2011 sobre los siguientes antibióticos empleados frente a *Pseudomonas*: piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem, doripenem, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, aminoglucósidos y colistimetato sódico; se emplearon los términos de búsqueda (i) «hemofiltration», (ii) «hemodiafiltration», (iii) «hemodialysis» y (iv) los antibióticos previamente citados. Se consideraron los artículos disponibles a texto completo que aportaban alguna información sobre la farmacocinética de estos antibióticos por estas técnicas continuas. No se incluyeron estudios *in vitro* ni en animales ni aquellos artículos que incluían pacientes con insuficiencia renal crónica no críticos, así como los estudios realizados con técnicas arteriovenosas o con hemodiálisis intermitente. A lo largo de la revisión se emplean las abreviaturas siguientes:

AKI: acute kidney injury (disfunción renal aguda) TCDE: técnicas continuas de depuración extrarenal; HDFCVV: hemodiafiltración continua venovenosa; HFCVV: hemofiltración continua venovenosa; HDCVV: hemodiálisis continua venovenosa; $t_{1/2}$: semivida de eliminación; V_d : volumen aparente de distribución; Cl_t : aclaramiento corporal total; Cl_r : aclaramiento renal; Cl_{TCDE} : aclaramiento por la TCDE; Cl_{cr} : aclaramiento de creatinina; Q_b : flujo sanguíneo; Q_R : flujo de reposición; Q_D : flujo de diálisis; Q_{ef} : flujo de efluente; AUC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas respecto al tiempo; C_{min} : concentración plasmática mínima; C_{min}^{SS} : C_{min} en estado de equilibrio estacionario; C_{max} : concentración plasmática máxima; C_{max}^{SS} : C_{max} en estado de equilibrio estacionario; C_p : concentración plasmática; C_p^{SS} : C_p en estado de equilibrio estacionario; CMI: concentración mínima inhibitoria; Sc: coeficiente de Sieving; IV: intravenoso.

Resultados

Los principales grupos de antibióticos empleados en el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas* spp. son los beta-lactámicos, las quinolonas, los aminoglucósidos y el colistimetato de sodio, reservándose estos 2 últimos para casos multirresistentes. Los antibióticos beta-lactámicos de mayor actividad pseudomonocina son los carbapenemes (meropenem, imipenem, doripenem), así como determinadas cefalosporinas (cefepime, ceftazidima) y penicilinas (piperacilina/tazobactam). A continuación se analizan los principales estudios realizados en TCDE con estos 4 grupos antibacterianos. La tabla 1 recoge el resumen de todos ellos.

Beta-lactámicos

En general los beta-lactámicos se eliminan fundamentalmente vía renal, presentan distribución plasmática y

Tabla 1 Estudios realizados en TCDE con los principales grupos de antibióticos activos frente a *Pseudomonas* spp

	Estudios en TCDE	Características TCDE	Dosis recomendada según distintos autores	Dosis final recomendada
Piperacilina/ tazobactam	Mueller et al. ¹⁰ (n = 8; anúricos)	HDCVV	2/0,25 g c/8 h para bacterias con CMI ≤ 16 mg/L	
	4/0,5 g c/12 h (n = 4)	- Q _b 150 mL/min		
	2/0,25 g c/8 h (n = 2)	- Q _D 1,5 L/h		
	4/0,5 g c/8 h (n = 1)	- Filtro AN69 0,6 m ²		
	4/0,5 g c/24 h (n = 1)			
	Capellier et al. ¹¹ (n = 10, 7 anúricos; 3 con diuresis entre 220 y 400 mL)	HFCVV	4 g c/12 h	HDCVV o HFCVV: 2/0,25 g c/8 h o 4/0,5 g c/12 h
	4 g c/8 h (piperacilina)	- Q _b 150 mL/min - Q _{ef} 0,6-0,8 L/h - Filtro polisulfona 0.5m ²		
Arzuaga et al. ¹² (n = 14)	HFCVV	4/0,5 g c/6 h si Cl _{cr} > 50 mL/min (CMI ≤ 32 mg/L)	HDFCVV: 4/0,5 g c/6-8 h	
Cl _{cr} ≤ 10 mL/min (n = 4, grupo 1)	- Q _b 150-220 mL/min			
Cl _{cr} : 10-50 mL/min (n = 5, grupo 2)	- Q _{ef} 1,2 -1,8 L/h			
Cl _{cr} > 50 mL/min (n = 5, grupo 3)	- Reposición prefiltro - Filtro AN69 0,9m ²	Dosis menores en insuficiencia renal grave o moderada		
4/0,5 g c/6-8 h				
Valtonen et al. ¹³ (n = 6)	Tres períodos consecutivos: HFCVV	4/0,5 g c/8 h		
4/0,5 g c/12 h	HDFCVV (Q _D 1 L/h) HDFCVV (Q _D 2 L/h)			
	- Q _b 100 mL/min; Q _R 0,8 L/h - Reposición posfiltro - Filtro AV 400S 0,7m ² (polisulfona)			

Tabla 1 (Continuación)

	Estudios en TCDE	Características TCDE	Dosis recomendada según distintos autores	Dosis final recomendada
Ceftazidima	Traunmüller et al. ¹⁴ (n = 12; anúricos)	HFCVV	Para mantener $C_p > 4 \times CMI$:	
	2gc/8 h	- Q_b 143 ± 13 mL/min - Q_{ef} 2,82 L/h - Reposición posfiltro - Filtro Diafilter-30 0,7m ² (polisulfona)	2.128 ± 374 mg c/8 h (CMI 4 mg/L) 4.255 ± 748 mg c/8 h (CMI 8 mg/L) 8.510 ± 1.496 mg c/8 h (CMI 16 mg/L)	
	Mariat et al. ¹⁵ (n = 7; $Cl_{cr} < 5$ mL/min)	HDFCVV	2 g de ceftazidima (dosis carga) + 3 g/día en perfusión continua → $C_p > 4$ veces la CMI para bacterias sensibles	
	Dosis de carga 2 g, perfusión continua 3 g/24 h	- Q_b 150 mL/min - Q_D 1L/h; Q_R 1,5 L/h - Reposición prefiltro - Filtro AN69 0,6m ²		
Sato et al. ¹⁶ (n = 3; anúricos)	HDFCVV	1 g c/24 h en infección grave 0,5 g c/24 h en infección leve	1 g al día (Q_D y/o Q_R bajos) hasta 2 g c/8 h	
Dosis única 1 g IV	- Q_b 100 mL/min - Q_D 0,5 L/h; Q_R 1-1,1 L/h - Filtro APF-06D 0,6m ² (poliacrilonitrilo)			
Isla et al. ¹⁷ (n = 4)	HFCVV (2 pacientes) HDFCVV (2 pacientes)	2 g c/6 h IV en pacientes con $Cl_{cr} \geq 75$ mL/min y TCDE		
1 g c/6 h (anúricos, n = 2) 2 g c/6 h (Cl_{cr} 75 y 80 mL/min, n = 2)	- Q_b 130-140 mL/min - Q_D 0,5-1L/h (2 pacientes) - Q_R 1L/h - Reposición prefiltro - Filtro AN69 0,9m ²	< 1 g c/6 h IV en pacientes anúricos en TCDE		

Cefepime	<p>Allaouchiche et al.¹⁸ (n = 6; anúricos)</p> <p>2 g c/12 h</p>	<p>HDFCVV</p> <ul style="list-style-type: none"> - Q_b 150 mL/min - Q_D 1 L/h - Flujo reposición variable - Reposición posfiltro - Filtro AN69S 0,6m² 	<p>2 g c/12 h</p>	
	<p>Isla et al.¹⁹ (n = 4; Cl_{cr} medio 24,7 mL/min)</p> <p>2 g c/8 h</p>	<p>HFCVV HDFCVV</p> <ul style="list-style-type: none"> - Q_b 140-250 mL/min - Q_D 0 L/h (n = 2; solo hemofiltración); L/h (n = 1); 1 L/h (n = 1) - Q_R 1-2,1 L/h - Reposición prefiltro - Filtro AN69 0,9m² (n = 3); Polisulfona 1,15m² (n = 1) 	<p>2 g c/8 h en infecciones causadas por <i>P. aeruginosa</i> con CMI₉₀ 8 mg/L</p> <p>2 g c/12 h para el resto de infecciones</p>	<p>HFCVV: 1 g c/12 h</p> <p>HDFCVV: 2 g c/12 h</p> <p>2 g c/8 h Q_R y/o Q_D muy elevados, bacterias con sensibilidad disminuida o infecciones de difícil acceso</p>
	<p>Malone et al.²⁰ (n = 12)</p> <p>n = 5 anúricos n = 5 diuresis < 100 mL/24 h n = 2 diuresis 134 y 155 mL/24 h</p> <p>1-2 g c/12-24 h (dosis total diaria: 1-4 g)</p>	<p>5 pacientes HFCVV 7 pacientes HDFCVV</p> <ul style="list-style-type: none"> - Q_b 150 mL/min - Q_D: 0,8-1 L/h - Q_{ef} 0,5-1,4 L/h - Reposición posfiltro - Filtro AN69 0,6m² 	<p>2 g c/24 h o 1 g c/12 h permite obtener C_p adecuadas para tratar la mayoría de patógenos Gram-negativos (CMI ≤ 8 mg/L) durante HFCVV o HDFCVV</p>	

Tabla 1 (Continuación)

	Estudios en TCDE	Características TCDE	Dosis recomendada según distintos autores	Dosis final recomendada
Imipenem	Tegeder et al. ²¹ (n = 12) n = 10 diuresis < 150 mL/24 h n = 2 diuresis ≥ 600 mL/24 h 500 mg c/8-6 h	HFCVV - Q _b 150-170 mL/min - Q _R 1 L/h - Filtro AN69	500 mg c/6 h	
	Fish et al. ²² (n = 12) n = 4 anúricos n = 8 diuresis 50-150 mL/24 h 500 mg c/8-12 h	HFCVV (n = 6): HDFCVV (n = 6): - Q _b 150 mL/min - Q _D 0,9-1 L/h - Reposición posfiltro - Filtro AN69 0.6m ²	500 mg c/8-12 h (CMI ≤ 2 mg/L) 500 mg c/6 h (CMI > 2 mg/L)	HFCVV: 500 mg c/12 h
	Meropenem	Thalhammer et al. ²³ (n = 9; anúricos) Dosis única 1 g	HFCVV - Q _b 150 mL/min - Q _R 2,75 L/h - Reposición posfiltro - Filtro 0,43m ² (polisulfona)	1 g c/8 h en infecciones por microorganismos con susceptibilidad intermedia
	Tegeder et al. ²⁴ (9 pacientes) n = 5 anúricos n = 2 < 200 mL/día n = 2 < 300 mL/día 500 mg c/8-12 h	HFCVV - Q _b 150-170 mL/min - Q _R 1 L/h - Filtro AN69	500 mg c/8-12 h	HFCVV: 500 mg c/8-12 h HDFCVV: 1 g c/12 h, 500 mg c/6 h (1 g c/8 h en infecciones graves por bacterias con sensibilidad intermedia)

Meropenem	Ververs et al. ²⁵ (n = 5; anúricos)	HFCVV	500 mg c/12 h para bacterias sensibles	HFCVV: 500 mg c/8-12 h
	1 g c/12 h	- Q _b 200 mL/min - Q _R 1,5L/h - Filtro PAN 06 (poliacrilonitrilo)	500 mg/6-8 h para bacterias con susceptibilidad intermedia	HDFCVV: 1 g c/12 h, 500 mg c/6 h, (1 g c/8 h en infecciones graves por bacterias con sensibilidad intermedia)
	Krueger et al. ²⁶ (n = 8) Anuria u oliguria (< 500 mL/día)	HFCVV	500 mg c/12 h para bacterias sensibles	
	500 mg c/12 h	- Q _R 1,6 L/h - Reposición prefiltro o posfiltro - Filtro AN69 0.9m ²		
	Bilgrami et al. ²⁷ (n = 10; anuria u oliguria)	HFCVV	1 g c/8 h (CMI = 4 mg/L)	
1 g c/8 h	- Q _b 250 mL/min; Q _R 4,4 L/h - Reposición prefiltro - Filtro AN69 2,15 m ²			
Meyer et al. ²⁸ (n = 1; anúrico)	HDFCVV	1 g c/12 h		
1 g c/12 h x 3 dosis, seguida de 1 g c/8 h	- Q _b 200 mL/min - Q _D 0,75 L/h; Q _R 1.25 L/h - Reposición posfiltro - Filtro AN69			
Isla et al. ²⁹ (20 pacientes)	HDFCVV/HFCVV	G 1: 0,5g c/6 h o 1 g c/8 h		
G 1: (n = 7) Cl _{cr} 1,1 mL/min	- Q _b 100-220 mL/min	G 2: 0,5gc/6 h		
G 2: (n = 7) Cl _{cr} 23,5 mL/min	- Q _D 0,5-1 L/h	G 3: 2 g c/8 h		
G 3: (n = 6) Cl _{cr} 95,9 mL/min	- Q _R 0,8-2,5 L/h - Reposición prefiltro - Filtros AN69 0,9m ²			
G1: 500 mg c/8-6 h (n = 1→ 1 g c/8 h)	AV600S 1,4m ²			
G2: 500 mg c/6 h (n = 1→ 1 g c/8 h)				
G3: 2 g c/8 h				

Tabla 1 (Continuación)

	Estudios en TCDE	Características TCDE	Dosis recomendada según distintos autores	Dosis final recomendada
Meropenem	Giles et al. ³⁰ (n = 10)	HDFCVV/HFCVV	1 g c/12 h	HFCVV: 500 mg c/8-12 h
	1 g c/12 h	- Q _b 150 mL/min - Q _D 1-1,5 L/h (en HDF) - Q _R 1-1,5 L/h (HDF), 1-2 L/h (HF) - Reposición posfiltro - Filtro AN69 0,9 m ²		HDFCVV: 1 g c/12 h, 500 mg c/6 h, (1 g c/8 h en infecciones graves por bacterias con sensibilidad intermedia)
	Valtonen et al. ³¹ (n = 6)	HFCVV HDFCVV (Q _D 1 o 2 L/h).	0,5 g c/8 h (HFCVV)	
	1 g c/12 h	- Q _b 100 mL/min - Flujo ultrafiltración: 0,4 L/h - Filtro Polisulfona 0,7 m ²	1 g c/12 h (HDFCVV)	
	Krueger et al. ³² (n = 9; anúricos)	HDFCVV	1 g c/12 h	
	1 g c/12 h	- Q _b 100 mL/min; Q _D 1,6 L/h - Filtro AN69 0,9 m ²		
	Robatel et al. ³³ (n = 15; anúricos)	HDFCVV	750 mg c/8 h o 1.500 mg c/12 h	
		- Q _b 90-150 mL/min - Q _D 1,2 ± 0,3 L/h (0,6-1,5 L/h) - Q _R 0,5 ± 0,3 L/h (0-1 L/h) - Filtro AN69 0,9 m ²		
	Langgartner et al. ³⁴ (n = 6)	HDFCVV	Dosis carga: 0,5 g Dosis mantenimiento: 2 g/día en perfusión continua.	
	1 g c/12 h - perfusión continua o perfusión intermitente (15-20 min)	- Q _b 150 mL/min - Flujo ultrafiltración: 25 mL/kg/h - Hemofiltro de alto flujo de polisulfona con membrana de 1,4 m ² AV600S	Optimiza (T _{>CMI}) el tratamiento de bacterias con CMI 4-8 mg/L	

Ciprofloxacino	Barrie et al. ³⁶ (n = 1)	HDFCVV	Sin recomendación	400 mg c/24 h
	Dosis carga 200 mg + perfusión continua 800 mg en 24 h	- Q _b 200 mL/min - Q _{ef} 1,9 L/h - Filtro poliamida FH66 0,7m ²		
	Malone et al. ³⁷ (n = 10; diuresis < 150 mL/24 h)	HFCVV/HDFCVV	400 mg c/24 h	
	400 mg c/12-24 h	- Q _b 150 mL/min (200 mL/min en 2 pacientes). - Q _D 0,8-1,5 L/h - Q _R 0,54-1,44 L/h - Reposición posfiltro - Filtro AN69 0,6m ²		
Wallis et al. ³⁸ (n = 6)	HDFCVV	200 mg c/8 h para bacterias con CMI 0,4 mg/L		
200 mg c/8 h	- Q _b 200-130 mL/min - Q _D 1 L/h; Q _R 2 L/h - Q _{ef} 3 L/h - Reposición prefiltro - Filtro AN69			
Utrup et al. ³⁹ (n = 1)	HDFCVV	> 400-800 mg/día (en obesos con infección por bacterias com CMI ≥ 0.5 mg/L)		
800 mg c/12 h	- Q _b 100-130 mL/min - Q _D 1 L/h - Q _R 1250-1500 mL/h - Filtro AN69 0,9m ²			

Tabla 1 (Continuación)

	Estudios en TCDE	Características TCDE	Dosis recomendada según distintos autores	Dosis final recomendada
Levofloxacino	Malone et al. ³⁷ (n = 10) diuresis < 150 mL/24 h 250 mg c/24 h o 500 mg c/48 h	HFCVV/HDFCVV - Q _b 150 mL/min (200 mL/min en 2 pacientes). - Q _D 0,8-1,5 L/h - Q _R 0,54-1,44 L/h - Reposición posfiltro - Filtro AN69 0,6m ²	250 mg c/24 h o 500 mg c/48 h	
	Hansen et al. ⁴⁰ (n = 6; anúricos) Dosis carga 500 mg, seguida de 250 mg c/24 h	HFCVV - Q _b 150 mL/min - Q _R 1,3 L/h - Reposición posfiltro - Filtro AN69 (0,9m ²)	Dosis carga 500 mg Dosis mantenimiento 250 mg c/24 h	250 mg c/24 h o 500 mg c/48 h
	Traunmüller et al. ⁴¹ (n = 12) Dosis única 500 mg	HFCVV - Q _b 180 ± 18 mL/min - Q _R 3,2 ± 0,9 L/h - Filtro FH 66 D 0,7m ² (poliamida)	Sin recomendación	
Moxifloxacino	Fuhrmann et al. ⁴² (n = 9; anúricos) 400 mg c/24 h	HDFCVV - Q _b 150 mL/min - Q _D 1 L/h - Q _R 1 L/h (prefiltro) - Filtro: AN69 0,9m ²	400 mg c/24 h	400 mg c/24 h

Clcr: aclaramiento de creatinina; CMI: concentración mínima inhibitoria; Cp: concentración plasmática; HDCVV: hemodiálisis continua venovenosa; HFCVV: hemofiltración continua venovenosa; HDFCVV: hemodiafiltración continua venovenosa; Q_b: flujo sanguíneo; Q_D: flujo de diálisis; Q_{ef}: flujo de efluente; Q_R: flujo de reposición; TCDE: técnicas continuas de depuración extrarrenal; T>CMI: tiempo en que las Cp premanecen por encima de las CMI.

extracelular y poca unión a proteínas plasmáticas, por lo que son susceptibles de eliminarse de manera considerable por las TCDE⁷.

La eficacia clínica de los beta-lactámicos se ha relacionado con el tiempo en el que sus C_p permanecen por encima de la CMI del microorganismo causante de la infección ($T_{>CMI}$)⁸. Los valores de concentración recomendados varían entre 1-5 veces la CMI⁹. También varía el porcentaje de $T_{>CMI}$ dependiendo del beta-lactámico.

Piperacilina/tazobactam

En un estudio en 8 pacientes en HDCVV, la $t_{1/2}$ de piperacilina/tazobactam fue 4 veces mayor a la descrita en voluntarios sanos y la dosis de 2/0,25 g c/8 h proporcionó un $T_{>CMI}$ superior al 50% para bacterias susceptibles al antibiótico ($CMI \leq 16$ mg/L)¹⁰.

Capellier et al. observaron que piperacilina no se eliminó de forma significativa por HFCVV (la $t_{1/2}$ mostró valores 5 veces superiores a pacientes con buena función renal)¹¹. Por ello, en hemofiltración con flujos de efluente bajos (0,6-0,8 L/h), recomendaron una dosis de 4 g/12 h de piperacilina. En otro estudio en HFCVV, 14 pacientes con diferentes grados de disfunción renal recibieron 4/0,5 g c/6-8 h¹². La contribución de la TCDE respecto al Cl_t fue mayor en pacientes con función renal peor. En pacientes anúricos, el índice $T_{>CMI}$ fue del 100% frente a todos los patógenos con $CMI \leq 64$ mg/L. En pacientes con Cl_{cr} : 10-50 mL/min tratados con 4/0,5 g c/6 h, el $T_{>CMI}$ fue del 100% para patógenos con $CMI \leq 32$ mg/L, mientras que se redujo al 55% si la $CMI = 64$ mg/L. En pacientes con función renal conservada, 4/0,5 g c/6 h permitió obtener $T_{>CMI}$ del 55% para bacterias con $CMI = 32$ mg/L y del 17% para $CMI = 64$ mg/L.

Valtonen et al. determinaron la eliminación del antibiótico en 6 pacientes durante distintas TCDE¹³: (i) HFCVV, (ii) HDFCVV $Q_D = 1$ L/h y (iii) HDFCVV $Q_D = 2$ L/h. La hemodiafiltración fue significativamente más efectiva que la hemofiltración en la eliminación del antibiótico (29% de la dosis de piperacilina eliminada por HFCVV, 42-46% por HDFCVV $Q_D = 1-2$ L/h). A las 9-12 h posdosis las C_p fueron inferiores a las CMI de patógenos con sensibilidad disminuida a piperacilina/tazobactam ($CMI 16-32$ mg/L) en 4 de los pacientes. Por ello, los autores recomendaron 4/0,5 g c/8 h en pacientes con AKI sometidos a HFCVV o HDFCVV.

Ceftazidima

En 12 pacientes en HFCVV ($Q_{ef} = 2.82$ L/h) y tratados con ceftazidima (2 g/8 h), el Cl_{TCDE} supuso solo un tercio del Cl_t del antibiótico¹⁴. Según los autores ceftazidima podría haberse eliminado por vías diferentes a la renal o haberse adsorbido por el hemofiltro. La $t_{1/2}$ superó 2 veces el valor observado en pacientes con buena función renal. El porcentaje de $T_{>CMI}$ para bacterias con CMI de 4, 8 y 16 mg/L fue del 202, 149 y 95%, respectivamente.

La hemodiafiltración eliminó ceftazidima eficazmente y supuso el 54% de la eliminación total del antibiótico en 7 pacientes tratados con una dosis de carga de 2 g, seguidos de 3 g en perfusión¹⁵. Este régimen posológico permitió obtener C^{ss} de ceftazidima cercanas a 30 mg/L en todos los pacientes, superando más de 4 veces la CMI de

microorganismos susceptibles ($CMI \leq 4$ mg/L). En otro estudio en 3 pacientes en tratamiento con ceftazidima y HDFCVV, el 18,6-29,9% de la dosis se eliminó durante 12 h por hemodiafiltración, porcentaje menor al observado por Mariat et al. (55%)¹⁶. Esta diferencia podría deberse a menor flujo sanguíneo, de diálisis y de reposición. Las C_p del antibiótico tras una única dosis de 1 g fueron 4 y 14 veces mayores que las observadas en voluntarios sanos a las 6 y 12 h posdosis, respectivamente. En base a estos resultados, los autores recomendaron 1 g/día de ceftazidima en pacientes con infecciones graves sometidos a HDFCVV.

En el estudio de Isla et al., 4 pacientes críticos con distintos grados de función renal recibieron 1-2 g/6 h¹⁷. La contribución de la TCDE (HFCVV en 2 pacientes, HDFCVV en otros 2) a la eliminación del fármaco fue mayor en pacientes con función renal peor. Los autores concluyeron que 1 g/6 h sería excesivo en pacientes anúricos por comportar una $C_{min} > 30$ mg/L con riesgo de efectos adversos. Sin embargo serían necesarias dosis altas (2 g/6 h) en pacientes con buena función renal.

Cefepime

En un estudio en 6 pacientes se observó que la HDFCVV es efectiva para eliminar cefepime¹⁸. En comparación con pacientes con función renal normal, la C_{max} fue menor, la $t_{1/2}$ mayor y el V_d similar. Según los autores, dosis de 2 g/12 h alcanzarían concentraciones efectivas, ya que las C^{ss} superaron la CMI de bacterias sensibles ($CMI \leq 4$ mg/L), siendo la mayor parte del tiempo 5 veces superiores a ese valor. En otro estudio en 4 pacientes en HFCVV o HDFCVV tratados con 2 g/8 h, la eliminación de cefepime por la TCDE supuso aproximadamente el 29% del Cl_t ¹⁹. El $T_{>CMI}$ fue del 100% para bacterias sensibles ($CMI \leq 8$ mg/L). En este estudio, el Cl_t de cefepime está ligeramente aumentado respecto a otros estudios en pacientes anúricos, posiblemente porque los pacientes presentaban función renal residual ($Cl_{cr} = 24,7$ mL/min).

Cefepime se eliminó en gran magnitud en 12 pacientes en HFCVV o HDFCVV (dosis de cefepime 1-2 g c/12-24 h)²⁰. El Cl_{TCDE} de cefepime supuso el 40% del Cl_t en hemofiltración y el 59% en hemodiafiltración. La $t_{1/2}$ fue significativamente menor en los pacientes en hemodiafiltración respecto a hemofiltración, aunque no se apreciaron diferencias significativas en el Cl_t y Sc entre las 2 técnicas. Se concluyó que, durante HFCVV o HDFCVV, dosis de 2 g/24 h o 1 g/12 h permiten obtener C^{ss} adecuadas para tratar la mayoría de infecciones por Gram-negativos ($CMI \leq 8$ mg/L).

Imipenem

En 12 pacientes en HFCVV tratados con 500 mg/6-8 h la técnica de depuración eliminó aproximadamente el 18% de la dosis de imipenem y el 61% de la dosis de cilastatina²¹. El Cl_{TCDE} supuso el 20% del Cl_t . La $t_{1/2}$ de imipenem y cilastatina fue aproximadamente 3 y 9 veces el valor observado en voluntarios sanos, respectivamente. En este estudio eran necesarios 500 mg/6 h para garantizar una $C_{min}^{ss} > 4$ mg/L. Fish et al. encontraron resultados similares al estudio anterior al comparar las 2 técnicas (HDFCVV y HFCVV) en 12 pacientes tratados con 500 mg c/8-12 h²².

Las TCDE representaron un 25-32% del Cl_t . La eliminación no renal del fármaco supuso un 70-75% del Cl_t (mucho mayor que en voluntarios sanos: 25-45% del Cl_t). En este estudio se consideró como objetivo un $T_{>CMI}$ superior al 40-50% para garantizar eficacia clínica y prevenir resistencias. Los valores de C_{min}^{SS} obtenidos en ambas técnicas fueron infraterapéuticos (1,1-1,4 mg/L) por lo que los autores recomendaron 500 mg/12-8 h en infecciones causadas por patógenos con $CMI \leq 2$ mg/L y de 500 mg/6 h para microorganismos con CMI entre 4 y 8 mg/L.

Meropenem

En 9 pacientes tratados con HFCVV y una dosis única de 1 g de meropenem, el Cl_t y la $t_{1/2}$ fueron comparables a los observados en voluntarios sanos²³. La hemofiltración eliminó el 36% de la dosis. Los pacientes estaban anúricos, por lo que Cl_r se consideró negligible. La gran diferencia observada entre el Cl_t y el Cl_{TCDE} no pudo ser explicada adecuadamente y se cuestionó si podía ser por una eliminación no renal muy elevada, por la adsorción de meropenem al hemofiltro o por otras causas desconocidas. En este estudio, el Q_R era elevado (2,75 L/h) y la reposición fue posfiltro, lo que pudo contribuir a la elevada eliminación de meropenem. Los requerimientos diarios de meropenem calculados para garantizar $C_p \geq 12$ mg/L tras la primera dosis fueron de 2.482 ± 321 mg. Se concluyó que 1 g/8 h sería una buena pauta para tratar infecciones graves causadas por bacterias sensibles al antibiótico. Tegeder et al. hallaron resultados diferentes en 9 pacientes en HFCVV tratados con 500 mg/8-12 h²⁴. El Cl_t y el Cl_{TCDE} fueron mucho menores que los obtenidos en el estudio previo. El menor Q_R de este estudio (1,1 L/h) podría haber contribuido a una menor eliminación del antibiótico. El 47% de la dosis se eliminó por hemofiltración. En los pacientes estudiados, 500 mg/12 h produjo una $C^{SS} = 14$ mg/L y $T_{>CMI}$ de 10 h para bacterias con CMI para meropenem de 8 mg/L. Una dosis de 500 mg/8 h proporcionó $C^{SS} = 18$ mg/L y $T_{>CMI}$ durante todo el intervalo terapéutico para bacterias con $CMI \leq 8$ mg/L.

La contribución de la hemofiltración a la eliminación total de meropenem fue menor en el estudio de Ververs et al. en comparación con los 2 estudios anteriores (el Cl_{TCDE} supuso el 23% del Cl_t), siendo el Cl_t y el Cl_{TCDE} similares al estudio realizado por Tegeder et al.²⁵ El Q_R fue menor que en el estudio de Thalhammer et al. (1,5 L/h), contribuyendo a una menor eliminación del antibiótico. En este caso se recomendaron 500 mg/12 h para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles ($CMI \leq 4$ mg/L).

Resultados similares hallaron Krueger et al. en 8 pacientes en HFCVV tratados con 500 mg/12 h²⁶. Para bacterias susceptibles (4 mg/L), las C_p superaron la CMI durante el 40% del intervalo terapéutico. La CMI para bacterias con sensibilidad intermedia a meropenem (8 mg/L) se cubrió durante un 33% del intervalo terapéutico. Aproximadamente el 31% de la dosis se recuperó en el hemofiltrado. Los autores concluyeron que 500 mg/12 h proporciona C^{SS} apropiadas para tratar infecciones causadas por bacterias sensibles al antibiótico.

El principal determinante de la eliminación de meropenem por la técnica de depuración fue el Q_{ef} según un estudio realizado en 10 pacientes sometidos a HFCVV con Q_R muy elevados (4,4 L/h)²⁷. El Cl_{TCDE} fue superior al descrito en los

estudios previos con Q_{ef} mucho menores. En base a estos resultados, se recomendó 1 g/8 h en pacientes sometidos a hemofiltración de alto flujo ($Q_{ef} = 4-6$ L/h) para mantener $C^{SS} > 4$ mg/L.

Meyer et al. describieron el caso de un paciente sometido a HDFCVV tratado con meropenem (1 g/12 h)²⁸. La proporción de fármaco recuperado en efluente fue mucho menor que la recuperada en orina en voluntarios con función renal normal (18 vs 63%). La C_{min} a las 12 h tras la tercera dosis fue 4,5 mg/L, superior a la CMI para la mayoría de microorganismos susceptibles. Los autores recomendaron 1 g/12 h en pacientes sometidos a HDFCVV.

En el estudio de Isla et al. 20 pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal sometidos a hemofiltración o hemodiafiltración recibieron 500 mg, 1 g o 2 g c/6-8 h²⁹. El Sc ($0,80 \pm 0,12$) fue similar a la fracción libre de meropenem y no se afectó por el grado de insuficiencia renal. El Cl_t fue significativamente mayor en los pacientes con $Cl_{cr} > 50$ mL/min respecto a los otros 2 grupos. La contribución de la TCDE en la eliminación de meropenem fue mayor en insuficiencia renal grave o moderada respecto a pacientes con $Cl_{cr} > 50$ mL/min. En el grupo con $Cl_{cr} < 10$ mL/min se alcanzó una $C_{min}^{SS} > 4$ mg/L con 500 mg/6 h o 1 g/8 h, pero no con 500 mg/8 h. En los pacientes con insuficiencia renal moderada, se alcanzaron valores de $C_{min}^{SS} > 2$ mg/L con 500 mg/6 h, pero no con 1 g/8 h. En los pacientes con $Cl_{cr} > 50$ mL/min, la C_{min}^{SS} fue infraterapéutica (< 1 mg/L) incluso a dosis de 2 g/8 h.

Giles et al. compararon 2 grupos de pacientes tratados con meropenem 1 g/12 h³⁰. Un grupo recibió HDFCVV y el otro HFCVV. El Cl_{TCDE} fue mayor durante la hemodiafiltración respecto a la hemofiltración (38,9 vs 25 mL/min) y la $t_{1/2}$ fue menor (4,44 vs 5,89 h). Las C^{SS} superaron 4 mg/L durante el 67% del intervalo posológico en ambos casos. Solo en 3 pacientes se observaron $C_{min}^{SS} < 4$ mg/L. Los autores recomendaron 1 g/12 h en ambas técnicas ($Q_{ef} \leq 3$ L/h) para infecciones producidas por bacterias sensibles a meropenem. Sin embargo, debería considerarse una dosis diaria mayor en microorganismos con sensibilidad intermedia y el empleo de perfusiones extendidas del fármaco, lo que facilitaría optimizar el índice farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) $T_{>CMI}$.

Valtonen et al. presentaron resultados similares en 6 pacientes sometidos a HFCVV o HDFCVV (Q_R 1-2 L/h)³¹. La $t_{1/2}$ fue significativamente mayor durante HFCVV respecto a HDFCVV (7,5 h vs 5,6-4,8 h). El Cl_t de meropenem fue significativamente mayor en HDFCVV. Durante 12 h, la HFCVV contribuyó un 13% a la eliminación de 1 g de meropenem, mientras que la hemodiafiltración contribuyó un 33-40%, en función del Q_R . Con la dosis de 1 g/12 h, las C_p del antibiótico superaron las CMI de patógenos con $CMI \leq 8$ mg/L. Los autores recomendaron 500 mg/8 h en HFCVV y 1 g/12 h en HDFCVV.

Krueger et al. también recomendaron 1 g/12 h en HDFCVV en base a los resultados en 9 pacientes³². La $t_{1/2}$ de meropenem fue similar a las obtenidas en estudios previos, aproximadamente 4 veces mayor a la descrita en voluntarios sanos y claramente más corta que en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. El $T_{>CMI}$ fue del 100% para bacterias con $CMI \leq 8$ mg/L. El Cl_{HDFCVV} supuso aproximadamente el 50% del Cl_t del fármaco, representando la eliminación no renal el otro 50%. La dosis propuesta por Robatel et al.

fue 750 mg/8 h o 1.500 mg/12 h en base a los resultados en 15 pacientes sometidos a HDFCVV³³. Estas dosis permitían, en todos los pacientes, obtener $C_{\min}^{55} > 4$ mg/L durante un mínimo del 75% del intervalo posológico.

Seis pacientes sometidos a HDFCVV se aleatorizaron a recibir meropenem en perfusión intermitente (1 g/12 h, en 12-20 minutos) o en perfusión continua³⁴. La determinación de las C_p por «High Pressure Liquid Chromatography» (HPLC), permitió observar una pérdida del 7% a las 12 h a temperatura ambiente, por lo que el grupo tratado con perfusión continua recibió perfusiones de 1 g durante 12 h. Tras 4-5 h, las C_p de meropenem fueron mayores en perfusión continua respecto a la perfusión intermitente. Las C^{55} durante la perfusión continua fueron 18,6 mg/L. En el grupo tratado con perfusión intermitente la C_p fue menor a 18,6 mg/L a las 4 h, alcanzando 8,2 mg/L al final del intervalo de 12 h. El porcentaje de tiempo en el que las C_p superaron las CMI de los microorganismos fue mayor en el grupo tratado con perfusión continua. Para cubrir *P. aeruginosa* con resistencia intermedia a meropenem (CMI = 8 mg/L), era preciso alcanzar una C_p media de 12 mg/L. La perfusión continua podría ser una buena alternativa en este tipo de infecciones. Asimismo, perfusiones extendidas de 3-4 h podrían también optimizar el índice FC/FD.

Doripenem

Ohchi et al. compararon la farmacocinética de doripenem (250 mg IV en 60 minutos) durante HDFCVV de bajo flujo (6 pacientes, $Q_b = 100$ mL/min, $Q_D = 500$ mL/h, $Q_R = 300$ mL/h) o flujo más elevado (2 pacientes, $Q_b = 100$ mL/min, $Q_D = 1,5$ L/h, $Q_R = 900$ mL/h)³⁵. Los parámetros farmacocinéticos de doripenem en el grupo de mayor Q_{ef} fueron similares a los observados en pacientes con $Cl_{cr} > 50$ mL/min. La contribución de la HDFCVV a la eliminación de doripenem fue mínima en el grupo de bajo flujo. Los autores concluyeron que sería razonable una dosis de doripenem de 1-1,5 g/día en HDFCVV con $Q_{ef} = 2$ L/h. Sin embargo, con $Q_{ef} = 0,8$ L/h sería suficiente 250 mg/12 h.

Fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas son antibióticos lipófilos con un alto V_d , poca unión a proteínas plasmáticas y eliminación renal moderada. En el caso de ciprofloxacino, el 30-50% de la dosis se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar, por lo que el Cl_t no siempre se relaciona con el Cl_{cr} .

Contrariamente, levofloxacino se elimina un 80-86% inalterado en orina, por lo que la insuficiencia renal grave causa cambios significativos en el Cl_t y la $t_{1/2}$. El valor de $t_{1/2}$ aumenta de $6,3 \pm 0,6$ h en pacientes con función renal normal a 76 ± 42 h en pacientes con $Cl_{cr} < 20$ mL/min y a 51 ± 24 h en pacientes anúricos en hemodiálisis.

Moxifloxacino se elimina más del 60% por vía fecal; solo un 19% de fármaco inalterado se excreta en orina. Así pues, no requiere ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal ni en hemodiálisis.

Ciprofloxacino

Barrie et al. describen un caso clínico de HDFCVV en un paciente que inició ciprofloxacino (200 mg dosis de carga,

seguida de infusión continua 800 mg en 24 h) tras desarrollar neumonía por *P. aeruginosa*³⁶. El S_c fue 0,5, sugiriendo que la hemodiafiltración es moderadamente efectiva en la eliminación de ciprofloxacino. La C_p media de ciprofloxacino fue 1,77 mg/L (dentro del margen recomendado) y la infección se resolvió.

Malone et al. estudiaron la farmacocinética de ciprofloxacino (400 mg/12-24 h) en 10 pacientes sometidos a HFCVV o HDFCVV³⁷. El Cl_{TCDE} representó el 17% del Cl_t . El Cl_t fue muy variable: 0,34-1,7 mL/min/kg, comparado con 7-8 mL/min/kg en pacientes con función renal normal. El S_c de ciprofloxacino fue 0,67 en hemofiltración y 0,63 en hemodiafiltración. Los autores recomendaron 400 mg/día para mantener C_{\max} efectivas.

En otro estudio con 6 pacientes en HDFCVV, se obtuvieron resultados similares con 200 mg/8 h IV. La hemodiafiltración fue responsable de eliminar el $21 \pm 10\%$ de la dosis³⁸. En 3 pacientes la $t_{1/2}$ osciló entre 7-11 h, mientras que en otros 2, los valores fueron de 4,5 y 5,4 h (similares a pacientes con función renal normal). Solo en un paciente la $t_{1/2}$ fue superior (22,3 h), probablemente debido a insuficiencia hepática asociada. El AUC_{0-24} calculado fue $48,3 \pm 8,7$ mg·h/L, por lo que la relación $AUC_{0-24}/CMI > 125$ (asociada a éxito terapéutico en el tratamiento con quinolonas) se optimizaría para bacterias con CMI para ciprofloxacino de 0,4 mg/L.

Un paciente crítico obeso en HDFCVV recibió ciprofloxacino 800 mg/12 h IV para tratar una osteomielitis causada por *Enterobacter aerogenes* (CMI para ciprofloxacino ≤ 1 mg/L)³⁹. El Cl_{TCDE} fue inferior al hallado por Wallis et al., probablemente debido a menores Q_b y Q_{ef} de la técnica. Como en el estudio de Wallis et al., la eliminación de ciprofloxacino por la hemodiafiltración representó solo el 18,4% de su Cl_t , siendo la vía hepática la principal responsable de su eliminación. Las C_p produjeron $AUC_{0-24}/CMI > 125$ para bacterias con $CMI \leq 1$ mg/L. Según los autores, los pacientes críticos obesos con infecciones profundas causadas por microorganismos con $CMI > 0,5$ mg/L y sometidos a HDFCVV posiblemente requieren dosis mayores a 400-800 mg/día para alcanzar un índice FC/FD óptimo.

Levofloxacino

En un estudio en 10 pacientes en HFCVV o HDFCVV los parámetros Cl_t , $t_{1/2}$ y C_{\min} de levofloxacino dependieron del tipo de técnica³⁵. El Cl_{TCDE} representó el 26% del Cl_t en hemofiltración y el 40% del Cl_t en hemodiafiltración. Con dosis de 250 mg/24 h o 500/48 h, el AUC_{0-24} más elevado de levofloxacino fue 155,3 mg·h/L (el doble que en pacientes con función renal normal tratados con 500 mg/24 h), aunque no se observaron efectos adversos. El Cl_t del antibiótico fue 0,42-0,58 mL/min/kg (2 mL/min/kg en pacientes con función renal normal). Los autores concluyeron que dosis de levofloxacino de 250 mg/24 h o 500 mg/48 h en pacientes en TCDE son suficientes para obtener $AUC_{0-24} = 60-70$ mg·h/L y $C_{\max}^{55} = 6-7$ mg/L, similares a los alcanzados tras la administración de 500 mg/24 h en pacientes con función renal normal.

Hansen et al. recomendaron una dosis de carga de 500 mg, seguida de 250 mg/24 h tras un estudio en 6 pacientes, donde el Cl_{HFCVV} supuso el 44,7% del Cl_t ⁴⁰.

En otro estudio en 12 pacientes, la eliminación por hemofiltración supuso el $56 \pm 19\%$ del Cl_t del antibiótico⁴¹. El V_d (4,2 L/kg) fue superior al descrito en voluntarios sanos (1,2 L/kg).

Moxifloxacin

La $t_{1/2}$ y el Cl_t de moxifloxacin en 9 pacientes en HDFCVV fueron similares a los valores de pacientes con buena función renal⁴². El Cl_{HDFCVV} fue comparable a su eliminación por vía renal en voluntarios sanos.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos son fármacos hidrófilos, con V_d bajo, no se unen a proteínas plasmáticas y se eliminan principalmente por vía renal, por lo que son muy susceptibles de eliminarse por TCDE.

Robert et al. determinaron la farmacocinética de amikacina en 5 pacientes sometidos a HFCVV ($Q_R = 1,2$ L/h) tras la primera administración de 5 mg/kg de amikacina⁴³. La $t_{1/2}$ en los pacientes del estudio (7-15,6 h) fue menor que la descrita en pacientes con insuficiencia renal no sometidos a TCDE. El Cl_{TCDE} representó el 41% del Cl_t . Fue necesaria una dosis de amikacina de 5 mg/kg/24 h para alcanzar C_{max} y C_{min} adecuadas.

Spooner et al. estudiaron amikacina y gentamicina en 12 pacientes en HDFCVV ($Q_b = 200$ mL/min; $Q_R = 2$ L/h; $Q_D = 1-2$ L/h)⁴⁴. La $t_{1/2}$ de amikacina fue similar al estudio anterior en hemofiltración ($8,8 \pm 1,2$ h). La $t_{1/2}$ de gentamicina fue $8,6 \pm 1,5$ h. Para ambos fármacos se observó un V_d superior al descrito en voluntarios sanos. La TCDE fue responsable de prácticamente toda la eliminación de ambos fármacos y el Sc fue elevado para ambos fármacos (0,88 amikacina; 0,85 gentamicina).

Colistimetato de sodio

Colistimetato es un profármaco que se hidroliza en sangre a colistina, el fármaco activo. De acuerdo con el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), la susceptibilidad de *P. aeruginosa* frente a colistina se define como una $CMI \leq 2$ mg/L. La eliminación de colistina es fundamentalmente renal. Además, por su bajo peso molecular, baja unión a proteínas plasmáticas y bajo V_d cabe pensar que es un antibiótico altamente eliminable por TCDE. Solo se ha publicado un estudio en una paciente sometida a hemodiafiltración y tratada con 150 mg/48 h (2,46 mg/kg peso ideal/48 h, aproximadamente 2 MU de colistimetato/48 h), en el que se recuperó un 27% de la dosis en el ultrafiltrado (un 20% en forma de colistimetato de sodio y un 7% en forma de colistina)⁴⁵. La C_{max}^{SS} de colistimetato de sodio (23,3 mg/L) superó en 16 veces la CMI para *P. aeruginosa* (4 mg/L para colistimetato de sodio; 1 mg/L para colistina), pero la C_{max}^{SS} de colistina (1,84 mg/L) no llegó a superar 2 veces el valor de la CMI, por lo que los autores concluyeron que la dosis de colistimetato recibida por la paciente era insuficiente para tratar la infección. Se propuso una dosis de colistimetato sódico de 2-3 mg/kg de peso ideal/12 h

(2 MU/12 h para un paciente de 70 kg) en pacientes sometidos a hemodiafiltración.

Discusión

La prescripción de la dosis adecuada de antibiótico es esencial en el ámbito del paciente crítico puesto que permite evitar la instauración de dosis excesivas que pueden ocasionar toxicidad o una dosis insuficiente que cause fracaso terapéutico o favorezca la aparición de multirresistencias⁴⁶. Para determinados grupos de antibióticos se ha demostrado relación entre parámetros FC/FD y eficacia clínica⁵³. Por otra parte, los datos farmacocinéticos de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal crónica o en hemodiálisis intermitente no pueden extrapolarse al paciente crítico con disfunción renal aguda sometido a TCDE.

En el caso de piperacilina/tazobactam, la dosis recomendada en pacientes con $Cl_{cr} < 20$ mL/min es 4/0,5 g c/12 h, mientras que en hemodiálisis se recomiendan dosis de 2/0,25 g c/8 h⁴⁷. De forma general, para piperacilina/tazobactam podría recomendarse una dosis de 2/0,25 g c/8 h o de 4/0,5 g c/12 h en el tratamiento de infecciones por gérmenes sensibles en pacientes sometidos a hemofiltración o hemodiálisis continua, mientras que en hemodiafiltración son necesarias dosis mayores (4/0,5 g c/6-8 h).

Para ceftazidima, en pacientes con función renal normal se recomiendan dosis de 2 g/8 h, mientras que en pacientes con insuficiencia renal terminal 1 g/24 h, y en hemodiálisis 1 g después de cada sesión. Desafortunadamente, los resultados de los estudios realizados en TCDE son muy diversos, incluso empleando la misma técnica. Ello dificulta el poder establecer una recomendación posológica. Las recomendaciones varían entre 1 g/24 h (Q_D y/o Q_R bajos) hasta 2 g/8 h.

Respecto a cefepime, en función del tipo de infección las dosis recomendadas del antibiótico en pacientes con función renal conservada varían entre 1 g/12 h y 2 g/8 h. En pacientes con insuficiencia renal terminal se recomienda una dosis de 0,5-1 g/24 h. Las dosis sugeridas en TCDE varían según el estudio. De forma general, se podría recomendar 1 g/12 h de cefepime en hemofiltración y 2 g/12 h en hemodiafiltración. Dosis mayores (2 g/8 h) podrían ser necesarias en determinadas circunstancias, tales como Q_R y/o Q_D muy elevados, bacterias con sensibilidad disminuida o infecciones de difícil acceso.

Imipenem se comercializa asociado a cilastatina. En pacientes con insuficiencia renal, la $t_{1/2}$ de imipenem se altera poco, mientras que para cilastatina se prolonga significativamente. La dosis recomendada de imipenem en pacientes con buena función renal varía entre 500 mg y 1 g IV c/6-8 h (según el tipo de infección y de paciente). Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl_{cr} 6-20 mL/min) y en hemodiálisis intermitente se recomienda reducir la dosis a 250-500 mg/12 h. La dosis recomendada de meropenem en pacientes con buena función renal varía entre 0,5 y 1 g c/6-8 h (según el tipo de infección y de paciente). En pacientes con $Cl_{cr} < 10$ mL/min y en hemodiálisis se recomienda una dosis de 500 mg/24 h. En pacientes sometidos a TCDE, las dosis de carbapenemes recomendadas varían según el estudio. De forma general en hemofiltración podría recomendarse una dosis de 500 mg/12 h de imipenem y de 500 mg/8-12 h de meropenem, mientras

que en hemodiafiltración serían necesarias dosis mayores (imipenem: 500 mg/8 h, incluso c/6 h en función del tipo de infección; meropenem: 1 g/12 h, 500 mg/6 h, incluso 1 g/8 h en infecciones graves por bacterias con sensibilidad intermedia).

Piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepime, imipenem y meropenem son fármacos con actividad tiempo dependiente en los que la máxima capacidad bactericida se consigue optimizando el $T_{>C_{MI}}$. La mejor estrategia de dosificación para conseguir maximizar dicho objetivo es administrarlos en perfusión continua con pautas de dosificación de intervalo posológico corto⁴⁸. La inestabilidad física/química de alguno de estos fármacos en solución (pe. imipenem) dificulta la implementación de este método de administración. En los últimos años han aparecido numerosas publicaciones evaluando la conveniencia de administrar los beta-lactámicos a intervalos regulares en perfusión extendida de 3-4 h, lo que facilita optimizar el índice FC/FD⁴⁹. No obstante, no se han realizado dichos estudios en pacientes críticos sometidos a TCDE, por lo que no se dispone de información en este grupo de enfermos.

En base a los estudios realizados con fluoroquinolonas en TCDE, serían adecuadas dosis de ciprofloxacino IV de 400 mg/24 h, dosis de levofloxacino IV de 250 mg/24 h o 500 mg/48 h y 400 mg/día IV de moxifloxacino.

Desafortunadamente, hasta la fecha faltan datos para poder sugerir la dosis adecuada de aminoglucósidos y colistimetato de sodio en pacientes sometidos a TCDE.

La dificultad de reclutamiento de estos pacientes (pocos casos por año, gran variabilidad interindividual respecto a gravedad y foco infeccioso, etc.) junto con la alta variabilidad y creciente resistencia de los gérmenes implicados en las infecciones observadas en estos pacientes y la heterogeneidad en las técnicas extrarrenales empleadas por distintos grupos, hacen muy recomendable la instauración de proyectos y estudios multicéntricos consensuados que permitan salvar las dificultades mencionadas y establecer regímenes de dosificación adecuados y óptimos en pacientes críticos sometidos a TCDE.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- 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.
- 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, Armstrong 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.
- 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.
- Mouton JW, Vinks AA. Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile? Efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38:5-15.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1-10.
- Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Hickstein H, Francke A, Pertschy A, Schulz M, et al. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in anuric intensive care patients during continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1557-60.
- 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.
- Arzuaga A, Maynar J, Gascón 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.
- Valtonen M, Tiula E, Takkunen O, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of the piperacillin/tazobactam combination during continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:881-5.
- Traunmüller F, Schenk P, Mittermeyer C, Thalhammer-Scherrer R, Ratheiser K, Thalhammer F. Clearance of ceftazidime during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:129-34.
- Mariat C, Venet C, Jehl F, Mwewa S, Lazarevic V, Diconne E, et al. Continuous infusion of ceftazidime in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration: pharmacokinetic evaluation and dose recommendation. *Crit Care*. 2006;10:R26.
- Sato T, Okamoto K, Kitaura M, Kukita I, Kikuta K, Hamaguchi M. The pharmacokinetics of ceftazidime during hemodiafiltration in critically ill patients. *Artif Organs*. 1999;23:143-5.
- Isla A, Gascón AR, Maynar J, Arzuaga A, Sánchez-Izquierdo JA, Pedraz JL. In vitro AN69 and polysulphone membrane permeability to ceftazidime and in vivo pharmacokinetics during continuous renal replacement therapies. *Chemotherapy*. 2007;53:194-201.
- Allaouchiche B, Breilh D, Jaumain H, Gaillard B, Renard S, Saux MC. Pharmacokinetics of cefepime during continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:2424-6.
- Isla A, Gascón AR, Maynar J, Arzuaga A, Toral D, Pedraz JL. Cefepime and continuous renal replacement therapy (CRRT): in vitro permeability of two CRRT membranes and pharmacokinetics in four critically ill patients. *Clin Ther*. 2005;27:599-608.
- Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of cefepime during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3148-55.
- Tegeger L, Bremer F, Oelkers R, Schobel H, Schuttler J, Brune K, et al. Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:2640-5.
- Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of imipenem during continuous renal

- replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2421–8.
23. Thalhammer F, Schenk P, Burgmann H, El Menyawi I, Hollenstein UM, Rosenkranz AR, et al. Single-dose pharmacokinetics of meropenem during continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:2417–20.
 24. Tegeder I, Neumann F, Bremer F, Brune K, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65:50–7.
 25. Ververs TF, Van Dijk A, Vinks SA, Blankestijn PJ, Savelkoul JF, Meulenbelt J, et al. Pharmacokinetics and dosing regimen of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 2000;28:3412–6.
 26. Krueger WA, Neeser G, Schuster H, Schroeder TH, Hoffmann E, Heininger A, et al. Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Chemotherapy.* 2003;49:280–6.
 27. Bilgrami I, Roberts JA, Wallis SC, Thomas J, Davis J, Fowler S, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2974–8.
 28. Meyer MM, Munar MY, Kohlhepp SJ, Bryant RE. Meropenem Pharmacokinetics in a Patient with multiorgan failure from meningococemia undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:790–5.
 29. Isla A, Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA, Gascón AR, Arzuaga A, Correal E, et al. Meropenem and Continuous Renal Replacement Therapy: in vitro permeability of 2 Continuous Renal Replacement Therapy membranes and influence of patient renal function on the pharmacokinetics in critically ill patients. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1294–304.
 30. Giles LJ, Jennings AC, Thomson AH, Creed G, Beale RJ, McLuckie A. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med.* 2000;28:632–7.
 31. Valtonen M, Tiula E, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:701–4.
 32. Krueger WA, Schroeder TH, Hutchison M, Hoffmann E, Dieterich HJ, Heininger A, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure treated by continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:2421–4.
 33. Robatel C, Decosterd LA, Biollaz J, Eckert P, Schaller MD, Buclin T. Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients. *J Clinical Pharmacol.* 2003;43:1329–40.
 34. Langgartner J, Vasold A, Glück T, Reng M, Kees F. Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2008;34:1091–6.
 35. Ohchi Y, Hidaka S, Goto K, Shitomi R, Nishida T, Abe T, et al. Effect of hemopurification rate on doripenem pharmacokinetics in critically ill patients receiving high-flow continuous hemodiafiltration. *Yakugaku Zasshi.* 2011;131:1395–9.
 36. Barrie JR, Mousdale S. Ciprofloxacin levels in a patient undergoing veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med.* 1992;18:437–8.
 37. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2949–54.
 38. Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, Rickard CM, Daley PJ. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med.* 2001;27:665–72.
 39. Utrup TR, Mueller EW, Healy DP, Callcut RA, Peterson JD, Hurford WE. High-dose ciprofloxacin for serious gram-negative infection in an obese, critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Ann Pharmacother.* 2010;44:1660–4.
 40. Hansen E, Bucher M, Jakob W, Lemberger P, Kees F. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med.* 2001;27:371–5.
 41. Traunmüller F, Thalhammer-Scherrer R, Locker GJ, Losert H, Schmid R, Staudinger T, et al. Single-dose pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous haemofiltration in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:229–31.
 42. Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, Ahmed S, Thalhammer F. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:780–4.
 43. Robert R, Rochard E, Malin F, Bouquet S. Amikacin pharmacokinetics during continuous veno-venous hemofiltration. *Crit Care Med.* 1991;19:588–9.
 44. Spooner A, Corrigan O, Donnelly M. Pharmacokinetic basis for improving therapeutic outcomes of aminoglycoside therapy during continuous venovenous haemodiafiltration. *Crit Care.* 2007; 1;Suppl. 2. P101.
 45. Li J, Rayner CR, Nation RL, Deans R, Boots R, Widcombe N, et al. Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and colistin in a critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4814–5.
 46. Alvarez Lerma F, Sierra Camerino R, Alvarez Rocha L, Rodríguez Colomo O. Antibiotic policy in critical patients. *Med Intensiva.* 2010;34:600–8.
 47. Sörgel F, Kinzig M. Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam. *Intensive Care Med.* 1994;20 Suppl 3:514–20.
 48. Soy D, Badia JR, Torres A. Antibiotic dosage regimens in respiratory tract infections in the pharmacokinetic/pharmacodynamic era. *Curr Respir Med Rev.* 2006;2:89–97.
 49. López E, Soy D, Codina C, Ribas J. Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos β -lactámicos en infusión continua. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:445–52.