

# Posología de antimicrobianos en terapia de reemplazo renal continua, una revisión

## Dosage of antimicrobials in continuous renal replacement therapy, a review

Héctor Holguín Y.<sup>1,2</sup>, Pedro Amariles M<sup>2</sup>., William Ospina B<sup>1</sup>., Javier Mauricio González<sup>3</sup> y Miguel Pinzón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clínica Medellín. Grupo Quironsalud. Colombia

<sup>2</sup>Grupo promoción y prevención farmacéutica. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

<sup>3</sup>Hospital Manuel Uribe Ángel. Colombia.

Este proyecto ha sido financiado con recursos de la Clínica Medellín S.A. (Colombia) y el Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica de la Universidad de Antioquia (Colombia)

Los autores no refieren conflictos de interés.

Recibido: 9 de octubre de 2023 / Aceptado: 24 de abril de 2024

### Resumen

**Introducción:** El 30% de los pacientes internados en las unidades de cuidado intensivo requieren el uso de terapias de reemplazo renal, principalmente a causa de procesos sépticos, siendo indicadas las terapias de reemplazo renal continua (TRRC) sobre la terapia dialítica intermitente. La TRRC se caracteriza por remover los compuestos urémicos, proinflamatorios y medicamentos, produciendo variaciones en la farmacocinética del medicamento y por ende, en la respuesta terapéutica. Dada la indicación de la TRRC en el paciente en cuidado crítico, la dosificación de antimicrobianos se considera de amplia relevancia con el fin de disminuir la morbimortalidad en esta población. **Objetivo:** Sistematizar la información existente sobre la influencia de la TRRC en la farmacocinética del antimicrobiano y determinar así, recomendaciones de dosificación en estos pacientes.

**Palabras clave:** terapia de reemplazo renal continua; antimicrobianos; farmacocinética; eficacia terapéutica

### Abstract

**Background:** Thirty percent of patients admitted to intensive care units require the use of renal replacement therapies mainly due to septic processes, with continuous renal replacement therapy (CRRT), being indicated over intermittent dialysis therapy. CRRT is characterized by removing uremic compounds, proinflammatory and medications, producing variations in the pharmacokinetics of the drug and therefore, in the therapeutic response. Given the indication of CRRT in the patient in critical care, the dosage of antimicrobials is considered of high relevance in order to reduce morbidity and mortality in this population. **Aim:** To systematize the existing information on the influence of CRRT on the pharmacokinetics of the antimicrobial and thus determine dosage recommendations in these patients.

**Keywords:** continuous renal replacement therapy; antimicrobials; pharmacokinetic; therapeutic efficacy

### Introducción

Los pacientes en estado crítico se caracterizan por experimentar cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética de los medicamentos, haciendo más compleja la prescripción y el cumplimiento del objetivo terapéutico. El 30% de los pacientes internados en las unidades de cuidado intensivo (UCI) requieren el uso de terapias de reemplazo renal, principalmente a causa de procesos sépticos, siendo

indicadas las terapias de reemplazo renal continua (TRRC) sobre la terapia dialítica intermitente<sup>1</sup>. La TRRC se caracteriza por remover los compuestos urémicos, proinflamatorios y también medicamentos, produciendo variaciones en la farmacocinética de antimicrobianos y por ende, en la respuesta terapéutica.

Los pacientes en TRRC representan un reto terapéutico debido a que la interacción de los medicamentos con los circuitos de circulación extrarrenal no está completamente estudiada. Dada la indicación de la

#### Correspondencia a:

Héctor Holguín Yepes

hector\_holguin30@hotmail.com

TRRC en el paciente en cuidado crítico, la dosificación de antimicrobianos se considera de amplia relevancia con el fin de disminuir la morbimortalidad en esta población<sup>2</sup>. Se ha estimado que 40% de los pacientes que se encuentran en tratamiento antimicrobiano y están bajo TRRC, no alcanzaron concentraciones terapéuticas adecuadas y 10% de los pacientes presentaron dosis supraterapéuticas<sup>3</sup>. La monitorización rutinaria de antimicrobianos es reducida a unas pocas moléculas, lo cual dificulta su prescripción<sup>4</sup>. La determinación de la farmacocinética poblacional de los antimicrobianos en este grupo de pacientes ha permitido recomendar dosis a partir de simulaciones farmacocinéticas. En este contexto, el objetivo de esta revisión es sistematizar la información existente sobre la influencia de la TRRC en la farmacocinética del antimicrobiano y determinar así, recomendaciones de dosificación en estos pacientes.

### Método de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en Medline/PubMed utilizando los términos MESH (“Hemofiltration”[Majr] OR “Continuous Renal

Replacement Therapy”[Majr] AND “Anti-Infective Agents”[Majr], filtrando por trabajos publicados desde septiembre de 2007 hasta diciembre de 2022 y con acceso a texto completo. La búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés o español. Se excluyeron aquellos artículos que no abordaran el tema objeto de esta revisión sistemática y aquellos realizados en modelos *in vitro*. Los artículos incluidos fueron seleccionados por dos investigadores de forma independiente. Para ello, se revisaron los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados para decidir su elegibilidad. Los artículos seleccionados se analizaron conjuntamente por los dos investigadores y, por consenso, se definió su inclusión o no. Adicionalmente, se incluyeron algunas de las referencias usadas en dichos trabajos, con el fin de ampliar el contexto o aumentar el soporte de los resultados.

### Resultado

Los artículos identificados e incluidos en esta revisión se detallan como Anexo en la Figura 1. Se evaluó un total de 28 antimicrobianos, utilizando diferentes posologías, en diferentes técnicas de TRRC hemofiltración venovenosa continua y hemodial/filtración veno-venosa continua (en inglés CVVHF y CVVHDF, respectivamente) y diferentes parámetros de programación (incluyendo *high*-CVVHF). En la Figura 1 se resumen los aspectos más importantes de cada estudio y finalmente, las dosis evaluadas y las dosis recomendadas en cada uno de los estudios, obtenidas a partir de los hallazgos o de las simulaciones farmacocinéticas realizadas a partir de la farmacocinética poblacional<sup>5-20</sup>.

### Factores modificadores de las concentraciones plasmáticas

Para determinar el posible efecto de la TRRC, se deben considerar dos aspectos principalmente, aquellos correspondientes al equipo biomédico utilizado en la TRRC y aquellos inherentes al antimicrobiano.

Con respecto a los factores asociados a la TRRC se encuentran:

- la superficie y composición del filtro de la máquina de TRRC.
- el flujo sanguíneo programado.
- la tasa de ultrafiltrado, considerando principalmente relevante aquellos casos donde se utilice la tasa de ultrafiltración, y
- la administración de fluido de remplazo antes o después del filtro (modo predilución o postdilución)<sup>6</sup>.

Con respecto a los factores asociados al antimicrobiano, se verán más afectados aquellos antimicrobianos que cumplan con las siguientes características:

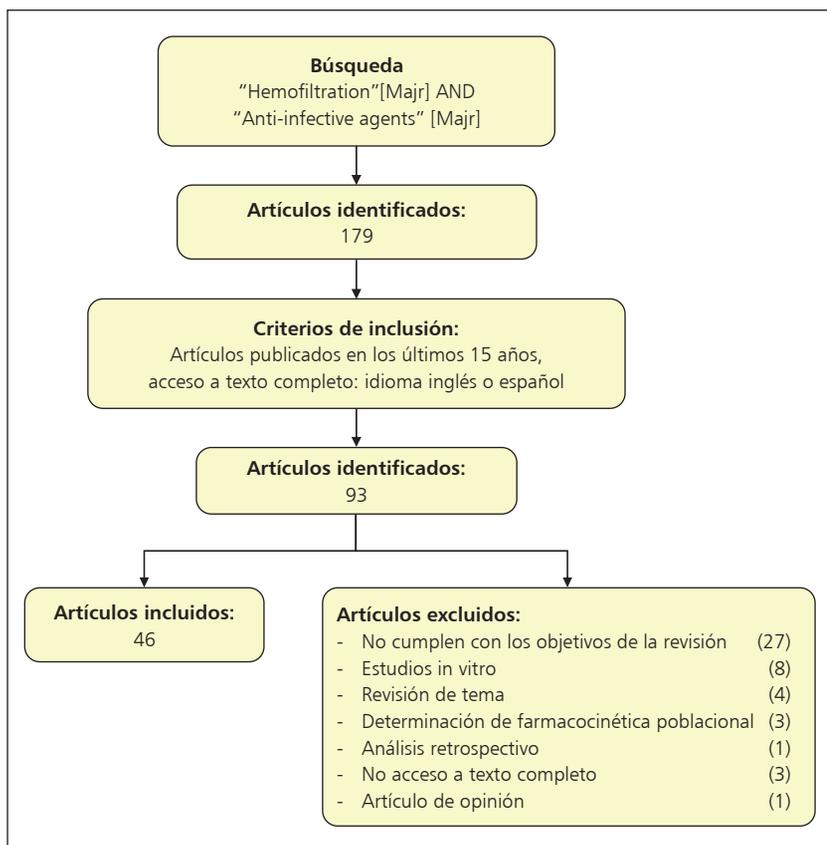


Figura 1. Esquema de la estrategia de búsqueda.

- bajo peso molecular,
- hidrosolubilidad,
- baja unión a proteínas plasmáticas,
- volumen de distribución y
- grado de extracción renal.

La unión a proteínas es un parámetro variable en los pacientes en UCI y puede diferir ampliamente entre pacientes y de los valores reportados en la literatura científica<sup>5</sup>, siendo afectada por estados de hipoalbuminemia<sup>7</sup>, variaciones del pH sistémico, hiperbilirrubinemia, síndrome urémico y el uso de otros medicamentos que desplacen el antimicrobiano de la albúmina<sup>8</sup>.

La pérdida del antimicrobiano durante la TRRC puede estar asociado a dos factores principalmente:

- fuga del antimicrobiano a través de los filtros de los equipos de TRRC, dado por procesos de difusión y/o convección, los cuales con características de la TRRC, y
- por adsorción del antimicrobiano a las membranas de los filtros.

Este último criterio se ha evidenciado en anidulafungina, la cual puede adsorberse hasta en 20% en la TRRC, cuando los filtros son de polietilensulfona<sup>9</sup>, y para vancomicina, con adsorciones hasta de 51% en filtros de poliacrilonitrilo y en menor porcentaje en filtros de poliamida y polisulfona<sup>10</sup>. Bajo todas estas variables, es preciso determinar la influencia del TRRC en las concentraciones plasmáticas de los antimicrobianos.

Con respecto a las variables propias de la técnica de TRRC, se ha evaluado la influencia de cada uno de los aspectos de ella sobre la farmacocinética del antimicrobiano. Por ejemplo, se ha determinado una relación directa entre la tasa del flujo dializado y tiempo de vida media de cefepime<sup>11</sup>; no se ha determinado una influencia del tamaño del poro del filtro de la TRRC con el aclaramiento de piperacilina/tazobactam, pero sí se han determinado variaciones farmacocinéticas cuando se utilizan filtros de diferente material como son los filtros AN69 acrilonitrilo y filtro de copolímero metalil sulfonato de sodio (Prisma-Flexw M100, Gambro Hospal, Switzerland) y AN69ST acrilonitrilo y filtro de copolímero metalil sulfonato de sodio recubierto con heparina polietileneimina (Prisma-Flexw ST150, Hospal, France)<sup>12</sup>.

### **Determinación de las variaciones en las concentraciones plasmáticas**

Con respecto al tiempo de infusión de los antimicrobianos como un criterio de eficacia clínica, la infusión extendida o continua en antimicrobianos cuya eficacia sea tiempo dependiente, es aplicable a los pacientes en TRRC<sup>4</sup>.

Para piperacilina, se han establecido variaciones farmacocinéticas asociadas al tipo de membrana utilizado

para TRRC, el peso del paciente, la CIM del patógeno y la dosis del antimicrobiano<sup>13</sup>.

Con ciprofloxacina, se ha establecido que el tipo de membrana utilizado, el peso del paciente y la CIM del patógeno no modifican las concentraciones plasmáticas<sup>14</sup>. En este caso, el aclaramiento de creatinina por el filtro puede ser utilizado para estimar el aclaramiento renal de ciprofloxacina por CVVHDF<sup>15</sup>, teniendo en cuenta que no existen variaciones farmacocinéticas entre la CVVHF y CVVHDF cuando se utilizan los mismos parámetros de programación (incluyendo tamaño del filtro)<sup>13</sup>. Simulaciones Monte Carlo han determinado que dosis de 400 mg IV cada 8 horas en las dos modalidades de TRRC, son adecuadas para alcanzar el objetivo terapéutico (CIM de 0,5 µg/mL). Debe considerarse esta dosis en aquellos pacientes con un peso superior a 90 kg e infecciones producidas por *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, donde existe una alta probabilidad de fallo terapéutico<sup>14</sup>.

La determinación de concentraciones plasmáticas continúa vigente en este tipo de pacientes, principalmente para antimicrobianos de monitorización rutinaria como vancomicina, gentamicina y amikacina. Con respecto a estos dos aminoglucósidos, es conocido que presentan adsorción con los filtros de poliacrilonitrilo, donde se recomienda ajustar la dosis de acuerdo a la monitorización de las concentraciones plasmáticas y no considerando útil, emplear dosis altas de gentamicina y amikacina como una estrategia efectiva para prevenir la adsorción<sup>16</sup>. Para vancomicina, se recomienda medir concentraciones plasmáticas a las seis horas tras la administración, con el fin de evaluar ajustes de dosis<sup>17</sup>, e incluso se han utilizado tomas de muestras 12 horas tras la administración<sup>18</sup>. Alcanzar una concentración valle adecuada se ha asociado con el uso de bajas tasas de hemofiltración en comparación con pacientes que reciben altas tasas de hemofiltración<sup>16</sup>.

Para los inhibidores de la transcriptasa inversa, antirretrovirales con aclaramiento renal, se han propuesto modelos matemáticos que permitirían calcular la cantidad del fármaco necesario suplementar a la dosis establecida para pacientes con disfunción renal severa y generando, a partir de ello, recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes en CVVH<sup>19</sup>, pero que finalmente han sido considerados como inapropiados<sup>20</sup> debido a la baja correlación entre los modelos matemáticos con las concentraciones plasmáticas en los pacientes bajo TRRC<sup>6</sup>.

El aclaramiento en la hemofiltración de colistina es superior al aclaramiento de creatinina en un paciente con valores mayores a 80 mL/min. Karaiskos y cols.<sup>21</sup>, encontraron concentraciones en el estado estacionario de 1,5 µg/mL utilizando dosis de 9 MU como dosis de carga y 4,5 MU cada 12 horas como dosis de mantenimiento, la cual es inferior a las CIM para las *Enterobacteriaceae*

(< 2 µg/mL) y para *Pseudomonas aeruginosa* (< 4 µg/mL), por lo cual se recomendaría aumentar la dosis a 12 MU como dosis de carga, seguido de 6,5 a 7,5 MU cada 12 horas como dosis de mantenimiento, para alcanzar unas concentraciones plasmáticas entre 2 y 2,5 µg/mL vigilando estrechamente las reacciones adversas.

Para linezolid, la CVVHDF fue asociada con 20,5% mayor de aclaramiento que CVVHF, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa (5,9 vs 4,5 L/h, p = 0,39). Solo el peso (> 90 kg) y el índice de criticidad SOFA han demostrado ser variables dependientes, que afectan los resultados con la terapia con linezolid, donde para una CIM de 2 µg/mL, la dosis estándar de 600 mg IV cada 12 horas no es suficiente para alcanzar el objetivo terapéutico<sup>22</sup>. A las dosis actuales, no se recomienda el uso de linezolid, dado que el incremento de la dosis no está aprobado por la FDA y conlleva al aumento de reacciones adversas como trombocitopenia<sup>23</sup>.

La intervención del químico-farmacéutico es clave en este tipo de pacientes. En este contexto, se llevó a cabo un estudio comparativo entre pacientes en TRRC con

intervenciones del químico-farmacéutico y pacientes en TRRC con atención estándar. Este profesional realizó en seis meses, recomendación sobre 256 antimicrobianos en 93 pacientes recibiendo, y una aceptación de 87,5%, con mayor intervención sobre los betalactámicos (51,2%) y donde se evidenció un ahorro de costos de US\$2.062 por paciente y una reducción de 2,36 veces en las reacciones adversas asociadas a los antimicrobianos (11 vs 26, p = 0,002) sin diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad y días de estancia hospitalaria<sup>24</sup>.

### Conclusión

El conocimiento de las concentraciones plasmáticas de los antimicrobianos a través de los estudios *in vitro* e *in vivo*, han permitido adecuar nuevas pautas posológicas de acuerdo a la introducción de nuevas tecnologías para la atención del paciente crítico como la terapia de reemplazo de renal continua, garantizando así la mayor eficacia posible de los antimicrobianos.

Anexo 1										
Antimicrobiano	n de pacientes	Terapia dialítica	Tipo de filtro	Modo de reemplazo	Parámetro de diálisis	Dosis evaluada	Parámetros de eficacia	Dosis recomendada	Observaciones	Bibliografía
5-Flucitosina	1	HDFVC	Nephral ST, AN69 membrane. 1,05 m <sup>2</sup> . (Gambro)	NR	TFS: 200 mL/min TFD: 1.000 mL/h TUF: 2.000 mL/h	1875 mg cada 6 h en 30-min infusion	Cmax: 120 mg/L Cmin: 74 mg/L	25 mg/kg cada 12 h	Cmax 50-100 mg/L; Cmin 25-50 mg/L;	(5)
Amikacina	12	HFVVC	HF1400 polyarylethersulfone filter. 1,4-m <sup>2</sup>	NR	TUF: 30,0 ± 13,5 mL/kg/h (Rango 10,6 a 55,6 mL/kg/h; mediana, 26,9 mL/kg/h).	15 mg/kg cada 24 h	Cmax: 29,1 ± 14,5	No dan recomendaciones al respecto	Cmax/MIC de 8 to 10	(6)
Anfotericina B complejo lipídico	8	HDFVC	a Gambro blood pump connected to an M100 or GF1000 giving set	Pre dilución	TFD: 1-2 L/h TUF: 2 L/h	5 mg/kg cada 24 h en 2-h infusion	AUC: 19,3	5 mg/kg fue administrado diario en 2 h infusion		(7)
Anidulafungina	12	HDFVC	Polysulphone HF. 1,4 m <sup>2</sup>	NR	TFS: 160-180 mL/min TUF: 25-30 mL/kg/h	200 mg como dosis de carga (3-h infusion) seguido de 100 mg cada 24 h (1,5 h infusion)	AUC0-24 (mg•h/L): 93,9 ± 19,4 Cmax 6,2 ± 1,7 Cvalle 3,0 ± 0,6	200 mg as dosis de carga (3-h infusion) seguido de 100 mg cada 24 h (1,5 h infusion)		(8)
Anidulafungina	10	HFVVC	Polyethylene sulphone HF. 1.2 m <sup>2</sup>	NR	TFS: 160-180 mL/min TUF: 25 mL/min	200 mg como dosis de carga (3-h infusion) seguido de 100 mg cada 24 h (1,5 h infusion)	AUC0-24: 109,9 ± 49,82 mg•h/L	200 mg as dosis de carga (3-h infusion) seguido de 100 mg cada 24 h (1,5 h infusion)		(47)
Caspofungina	9	HFVVC/ HDFVC	Polyarylethersulfone HF 1,9 m <sup>2</sup>	Postdilución	TUF: 30 mL/Kg/h TFD: 15 mL/kg/h	70 mg dosis de carga y 50 mg mantenimiento (peso < 80 kg) o 70 mg mantenimiento (> 80 kg) IV in 1-h infusion	AUC24/MIC [865 por Candida albicans y AUC24/MIC [450 por C. glabrata	100 mg dosis de carga y 50 mg mantenimiento (peso < 80 kg) o 70 mg mantenimiento (> 80 kg) IV in 1-h infusion		(9)
Ceftobiprole	1	HDFVC	Polyarylethersulfone HF 1,4 m <sup>2</sup>	Pre/ Postdilución	TFS: 150 mL/min TFD: 1500 mL/h	250 mg IV cada 12 h in 2-h infusion	1-4 veces 100% tiempo sobre la MIC contra MRSA (2-8 mg/L)	250 mg IV cada 12 h in 2-h infusion		(10)
Ceftolozane/tazobactam	1	HDFVC	AN69 high-flux M100 membrane	NR	TFS: 150 mL/min TFD: 1000 mL/h	3.000 mg IV cada 8h in 1-h infusion	SC at 0.25, 5, 6 y 7 h fueron 127.2, 96.3, 78.5 y 43.3 µg/mL, respectivamente	3000 mg q8h (1-h infusion)		(11)

Cidofovir	1	HDFVVC	Acrylonitrile HF. 0,9 m <sup>2</sup>	NR	TFS: 160 mL/min TUF: 100-160 mL/h	2,5 mg/kg (175 mg) semanalmente por 2 semanas y luego cada 15 d	Cmin: 13 mg/mL.	Una dosis de inducción de 2,5 mg/kg (175 mg) semanal durante 2 semanas y posteriormente, cada 15 días	(12)	
Cidofovir	1	HFVVC	Polyethylene sulfone HF. 1,2 m <sup>2</sup>	Postdilución	TFS: 180 mL/min TUF: 25 mL/min	5 mg/kg en 1-h infusion	SC (60 min): 28.01 mg/L Niveles valle: 19.33 mg/L AUC0-24: 543,8 mg • h/l	3-4 mg/kg de body peso once per week initially (during the first 2 weeks) seguido de a biweekly interval.	(13)	
Ciprofloxacina	11	HFVVC	Polysulfone-type HF. 1,9 m <sup>2</sup>	Postdilución	TFS: 200-250 mL/min TUF: 640-1.150 mL/día	400 mg IV cada 12 h 400 mg IV cada 8 h	Depuración media por CVVHF fue 11,8 (9,9) y depuración media por CVVHDF fue 10,3 (7,4) L/h (P = 0,43)	400 mg IV cada 8 horas	No se recomienda en pacientes con un peso igual o superior 90 Kg con infecciones producidas por <i>A. baumannii</i> y <i>PsAe</i>	(52)
Ciprofloxacina	11	HDFVVC	Polysulfone-type HF. 1,9 m <sup>2</sup>	Postdilución	15 mL/kg/h + 15 mL/kg/h	400 mg IV cada 12 h 400 mg IV cada 8 h	Depuración media por CVVHF fue 11,8 (9,9) y depuración media por CVVHDF fue 10,3 (7,4) L/h (P = 0,43)	400 mg IV cada 8 horas	No se recomienda en pacientes con un peso igual o superior 90 Kg con infecciones producidas por <i>A. baumannii</i> y <i>PsAe</i>	(52)
Ciprofloxacina		HDFVVC	AN69HF hemofilter	NR	TFS: 200 mL/min TFD: 1-2 L/h	400 mg IV cada 12 h	AUC/MIC: 161	400 mg cada 12 h in 60 min infusion	> 125 por AUC0-24/MIC	(14)
Ciprofloxacina	1	HDFVVC	Prismaflex M100 Pre Set AN69 HF hemofilter/dialyzer; Gambro Lundia AB.	Predilución	TFS: 100-130 mL/min TUF: 1.250-1.500 mL/h TFD was 1.000 mL/h	800 mg IV cada 12 h	AUC0-24: 192 mcg <sup>2</sup> /h/ml	400-800 mg IV cada 12 h (mg(4-5 mg/kg if peso-adjusted)	BMI: 53,7. AUC0-2JMIC ratios > 125 y plasma Cma. JMIC ratios > 10	(15)
Colistin	8	HDFVVC	High-flux HF (AN69HF). 0,9 m <sup>2</sup>	Predilución	TFS: 100-180 mL/min TUF: 0,5-0,9 L/h	9 MU CMS LD seguido de 4,5 MU q12 h	SC (6 h): 1,72 mg/L (mean ± S.D: 1,59 ± 0,73 mg/l)	12 MU CMS dosis de carga with a mantenimiento dosage de 6,5-7,5 MU q12h	Vigilar neurotoxicidad	(59)
Colistin	4	HDFVVC	High-flow polysulfone filter (AV1000). 1,8 m <sup>2</sup> . (Fresenius Medical Care)	Predilución	TFS: 120 mL/min TFD: 800 mL/h	CMS 4,5-106 UI (equivalente a 360 mg de CMS, o 135 mg de colistina base equivalente) cada 12 h en 1-h infusion	Initial SC por colistin A y B (0,42 y 0,48, respectivamente) declined to about 0,24 y 0,32 after 48 hours de continuous use.	No recommendation are given		(16)
Colistin	5	HDFVVC	Acrylonitrile y sodium methylal sulfonate copolymer hollow-fiber high-flux HF (AN69 HF). 0,9 m <sup>2</sup>	Predilución	TFS: 120-150 mL/min TUF: 0,6-0,9 L/h TFD: 1,5-2,5 L/h.	CMS 2 MUI (160 mg CMS) cada 8 h en 15-min infusion	Cmax: 6,92 ± 2,83 mg/L	160-240 mg cada 8h		(17)
Daptomicina	9	HDFVVC	acrylonitrile hollow-fiber filter. 0,9 m <sup>2</sup>	Predilución	TFD: 1 L/h.	6 mg/Kg cada 24 h en 30-min infusion	AUC: 576 ± 254	8 mg/kg cada 48 h		(18)
Darunavir	1	HDFVVC	High-flux polysulfone capillary HF. 1,8 m <sup>2</sup>	Predilución	TFS: 180 mL/min TFD: 1.500 mL/h	600 mg cada 12 h	Cmax: 5,125 ± 0,906 mg/ml	600 mg cada 12 h		(19)
Doripenem	9	HDFVVC	Capillary dialyzer Polyflux 210H. 2,1 m <sup>2</sup>	Predilución	TFS: 200 mL/min TFD: 150 mL/kg/h	500 mg en 1-h infusion		500 mg IV cada 8 horas 1 h infusion	50%T>MIC < 1	(20)
Doripenem	9	HDFVVC	Capillary dialyzer Polyflux 210H. 2,1 m <sup>2</sup>	Predilución	TFS: 200 mL/min TFD: 150 mL/kg/h	500 mg en 1-h infusion		10.000 mg IV cada 6 horas 1 h infusion	50%T>MIC < 4	(20)
Doripenem	12	HDFVVC	AN69 Nephral ST 200 polyacrylonitrile HF. 1,05 m <sup>2</sup>	Predilución	TFS: 200 mL/min TFD: 1.000 mL/h	500 mg cada 8 h en 1-h infusion		500 mg cada 8 h as a 1-h infusion	T.MIC > 40%, until MIC=4 mg/dL when PTA = 100%	(21)
Ertapenem	8	HDFVVC	Acrylonitrile Prismaflex M150, 1,5 m <sup>2</sup> y polyarylethysulfone Prismaflex HF1400 hemodialyzers. 1,4 m <sup>2</sup>	NR	TFS: 181+26. TFD: 8-38 mL/kg/h (1.000 to 3,000 mL/h) TUF: 5-26 mL/kg/h (380 to 1.800 mL/h).	1 g en 30-min infusion	SC: 2 mg/dL	1 g in in 30 min	(40% T MIC). albumin concentrations were 3,0-0,5 g/dl	(22)
Fluconazol	1	HFVVC	Glycerin-free polyethersulfone membrane. 1,6-m <sup>2</sup>	Predilución	TFS: 180 mL/min TUF: 2400 mL/h	1200 mg (12 mg/kg) como dosis de carga seguido de 600 mg (6 mg/kg) cada 24 h	AUC0-24: 184,75 mg/L•hour	12 mg/kg as dosis de carga seguido de 6 mg/kg cada 24 h	AUC0-24 < 24	(23)
Fluconazol	10	HFVVC	AN69HF hemofilter	Predilución	TFS: 200 mL/min TFD: 1 L/h.	200 mg cada 12 h en 60-min infusion	NR	400 mg cada 12 h in 60 min infusion	fAUC0-24/MIC ratio greater than 25	(24)

Ganciclovir	9	HDFVC	AN 69 HF hollow-fiber hemofilter. 0,9 m <sup>2</sup>	Predilución	TFS: 9 L/h TFD: 1 L/h	5 mg/kg en 30-min infusion	AUC: 157,3 mg•h/L (5 mg/kg/24h) y 91,4 mg•h/L (2,5 mg/kg/24h)	2,5 mg/kg ganciclovir in a 30-min	AUC de 50 mg • h/liter	(25)
Ganciclovir	1	HDFVC	Nephral ST, AN 69® membrane. 1,05 m <sup>2</sup>		TFS: 200 mL/min TUF: 200 mL/h TFD: 1.000 mL/h	2,5 mg/kg cada 24 h en 60-min infusion.	Cmax: 5,7 mg/L AUC0-24 h: 53,81 mg•h/L	2,5-5 mg/kg cada 24 h as a 60-min infusion.		(26)
Gentamicin	7	HFVVC	High-flux polysulfone membrane. 1,4 m <sup>2</sup> AV 600	Pre/ Postdilución	TFS: 200 ml/min TUF: 45 ml/kg	LD de 240 mg cada 24 h IV seguido de 240 mg cada 24 h	CRRT entre 0,29 y 0,38 ml/min/kg	Patients received dosis de carga de 240 mg seguido de application de mantenimiento dose cada 24 hours.	Cmax/MIC ratio 8-10	(27)
Imipenem/ cilastatina	10	HFVVC	polyethersulfone filter. 1,6 m <sup>2</sup>	NR	TFS: 318 mL/min TUF: 52 mL/kg/hr	1 g cada 6h (imipenem)	Cmax; 20,4 mg/L	1 g cada 6h (imipenem)		(28)
Linezolid	9	HFVVC	Polysulfone-type HF. 1,2 m <sup>2</sup>	Postdilución	30 mL/kg/h	Entre 600-1200 mg IV q12 h	AUC0-24: 227,9 mg•h/L	No recomendado	AUC0-24/MIC de 80	(61)
Linezolid	8	HDFVC	Polysulfone-type HF. 1,2 m <sup>2</sup>	Postdilución	15 mL/kg/h+15 mL/kg/h	Entre 600-1200 mg IV q12 h	AUC0-24: 227,9 mg•h/L	No recomendado	AUC0-24/MIC de 80	(61)
Meropenem	16	HFVVC	Polysulfone-type HF. 1,2 m <sup>2</sup>	Pre/ Postdilución	TFS: 200 mL/min. TUF: 2.000 mL/h	1 g en 30 min, seguido de a infusion de 125 mg/h en 24 h 2 g en 30-min infusion por la primera dosis, seguido de 1 g cada 8 h		1 g over 30 min, followed immediately by CI over 24 h (125 mg/h).	100% fT > MIC de 2 mg/l. 10 veces la MIC	(29)
Meropenem	10	HFVVC	Nephral ST500 (AN69 hollow-fiber) HF, 2,15 m <sup>2</sup>	NR	TFS: 15 litros/h, TUF: 4-6 litros/h	1 g IV cada 8 h	AUMC0-8: 31,378,3	1,000 mg intravenously [i.v.] cada 8 h		(30)
Micafungina	10	HFVVC	Polyethersulphone HF, 1,2-1,5 m <sup>2</sup>	Pre/ Postdilución	TFS: 160-200 mL/min TUF: 25 mL/min,	100 mg cada 24 h en 1-h infusion	Día 1 (MIC = 0,125 mg/L por el AUC0-24/MIC corte de 285, MIC = 0,016 mg/L por 3.000 y MIC = 0,008 por 5.000); Día 2 (MIC = 0,25 mg/L por AUC0-24/MIC cut-off de 285, MIC = 0,016 mg/L por 3.000 y 5.000)	100 mg cada 24 h as a 1 h infusion	AUC0-24/MIC de 285 por <i>C. parapsilosis</i> , 3.000 por <i>Candida</i> spp. (all species) y 5.000 por non-parapsilosis <i>Candida</i> spp. In the case de MICs, the discrete distribution between 0.004 mg/L y 4 mg/L were considered.	(31)
Piperacilina/ tazobactam	19	HDFVC	AN69. 0,9 m <sup>2</sup>	Predilución	TUF: 1600 (850-2000) TFS: 200 mL/min (120-280)	Múltiples dosis	100%fuT.MIC con MIC 8-16 mcg/dl	2.250 mg q8h over a 30 min bolus; consider 4 h extended infusion por pesos .80 kga	100%fuT.MIC con MIC 8-16 mcg/dl	(50)
Piperacilina/ tazobactam	19	HDFVC	AN69ST. 1,5 m <sup>2</sup>	Predilución	TUF: 1600 (850-2000) TFS: 200 mL/min (120-280)	Múltiples dosis	100%fuT.MIC con MIC 8-16 mcg/dl	4500 mg q8h over a 30 min bolus por pesos ≤60 kg; a 4 h extended infusion is required por pesos .60 kga	100%fuT.MIC con MIC 8-16 mcg/dl	(50)
Piperacilina/ tazobactam	10	HDFVC	Capillary dialyser Polyflux 210H. 2,1 m <sup>2</sup>	Predilución	TFS: 200 ml/min TUF: 500-650 ml/min	4,5 g IV en 30-min infusion	PTA (50% fT>MIC): 84.3% (0,5-h infusion) y 100% (4-h infusion) por MIC de 16 mg/l	4,5 g IV cada 6h 4 h-infusion	100% fT > MIC de 16 mg/l	(51)
Piperacilina/ tazobactam	20	HDFVC	AN69ST. 1,5 m <sup>2</sup>	Pre/ Postdilución	32 ml/kg/hora	4,5 g IV q8h 4 h-infusion		4,5 g IV cada 8 horas 4 h-infusion	50% fT > MIC de 16 mg/l	(32)
Piperacilina/ tazobactam	16	HFVVC	Polysulfone-type HF. 1,2 m <sup>2</sup>	Pre/ Postdilución	TFS: 200 mL/min. TUF: 2000 mL/h	2,25 g en 30 min, seguido de una infusion de 37,5 mg/h en 24 h. 4,5 g en 30-min infusion, seguido de 2,25 g cada 6 h		2,25 g over 30 min, followed immediately by CI over 24 h (37,5 mg/h)	100% fT > MIC de 16 mg/l in 87,5% pacientes	(33)
Posaconazol	1	HDFVC	AN69ST. 1,5 m <sup>2</sup>	Predilución	TFS: 200 mL/min	300 mg IV cada 24 h in 1,5-h infusion	AUC0-24 de 30 mg/L* h	750 mg BID on Día 1 y QD	Hypoalbuminemic patient	(45)

Quinina	1	HFVVC	High-flux synthetic membrane, polyamide Polyflux 14S. 1,4 m <sup>2</sup>	Predilución	TFS: 200 mL/min TUF: 6 L/h	Dosis de carga de 1300 mg seguido de 24 mg/kg/día	Depuración de quinina de 3,7 ± 0,8 mL/min (rango 1,9-5,1)	LD de 1300 mg followed by 24 mg/kg/Día		(34)
Raltegravir	1	HDFVVC	High-flux polysulfone capillary HF. 1,8 m <sup>2</sup>	Predilución	TFS: 180mL/min TFD: 1500mL/h	400 mg cada 12 h	Cmax: 5,125 ± 0,906mg/ml	400 mg cada 12 h		(19)
Teicoplanina	11	HFVVC	Polysulfone hemofilter. 1,2 m <sup>2</sup>	Pre/ Postdilución	TFS: 180 mL/min TUF: 35 mL/kg/h	Dosis de carga de 1.200 mg seguido de 17,1 ± 5,1 mg/kg/día, 1-h infusion,	Múltiple dosis (Día 5 ± 1,2): Cmax: 55,44 ± 15,90 µg/ml AUC0-24h: 706,65 ± 142,04 µg•h/ml	LD de 1200 mg seguido de 17,1 ± 5,1 mg/kg/Día, infused in 60 mins	Target trough levels were set to 15-25 µg/ml	(35)
Vancomicina	9	HFVVC	Polysulfone HF. 1,5-2 m <sup>2</sup>	Predilución	TFS: 240 ± 20 mL/min TUF: 100 ± 18 mL/kg/h (Rango 69-123 mL/kg/h)	1 g cada 24 h en 1-h infusion	AUC0-12: 319 ± 251 mg h/L, Cmin: 12,2 ± 10,6 mg/L	The appropriate dosis de cargas por 69, 100 y 123 mL/kg/h CVVHF rates were 20, 25 y 30 mg/kg vancomycin, respectivamente. The mantenimiento doses por 69, 100 y 123 mL/kg/h were 750, 1.000 y 1.500 mg cada 12 h, respectivamente.		(36)
Vancomicina	17	HFVVC	Polysulfone membrane. 1,4 m <sup>2</sup>	Pre/ Postdilución	TFS: 200 mL/min TUF: 45 mL/kg/h	Primera dosis de 1.0 g IV seguido by 1 g/12 h en 1 h infusion	El PTA alcanzado en 67% de los pacientes el primer día	NR	AUC/MIC ratio de ≥ 400	(55)
Vancomicina	7	HFVVC	Sureflux-F 150 E triacetate hollow-fibre dialyser.	Predilución	TFS: 200-250 mL/min TUF: 800-1.200 mL/h	1 g IV en 2-h infusion	AUC0-∞: 671,11 ± 181,13	500-750 mg cada 12 h	trough concentration de 15-20 mg/L.	(37)
Vancomicina	6	HDFVVC	Polysulfone highflux capillary HF. 1,4 m <sup>2</sup> .	NR	TFS: 200mL/min. TUF: 35 mL/kg/h	4 mg/kg cada 12 h después 2 dosis de carga de 6 mg/kg durante las primeras 24 h	AUC0-12: 53.52 mg h/L	4 mg/kg cada 12 hours after 2 dosis de cargas de 6 mg/kg during the first 24 hours		(38)
Voriconazol	9	HDFVVC	AN69 HF hollow fibre haemofilter/dialyser	Predilución	TFS: 9 L/h. TFD: 1 L/h	4 mg/kg cada 12 h después 2 dosis de carga de 6 mg/kg durante las primeras 24 h	AUC0-12: 14.7 ± 6.5 h	6 mg de voriconazole per kilogram body peso twice daily in the first 24 h y thereafter 4 mg per kilogram body peso twice daily.		(39)
Linezolid	20	HFVVC	Acrylonitrile membranes with 0,9 m <sup>2</sup> surface area	Predilución	TFS: 200 mL/min TUF: 35 mL/kg/h	600 mg administrado en 1 hora, cada 12 horas.	AUC0-24/MIC ≥ 80	NR	MIC de 2 mg/L, an AUC0-24/MIC ≥ 80 was achieved in 60% de patients with a dosage regimen de 900 mg every 12	(60)
Imipenem/ cilastatina	12	HFVVC		Pre/ Postdilución	TUF: 20,5-47,2 mL/kg/h	500 mg imipenem cada 6 horas administrado en 30 minutos o 1 hora 1000 mg imipenem cada 6 horas administrado en 1 hora o 250 mg imipenem cada 6 horas administrado en 30 minutos	40% ft > MIC	500 mg IV cada 6 horas		(40)
Vancomicina	10	HFVVC	1,4 m <sup>2</sup> polysulfone membrane filter AV6005	Pre/ Postdilución	TFS: 180 mL/min TUF: 30-40 mL/kg/h	500 mg en 60 min cada 12 h hasta que el estado estacionario sea alcanzado	Nivel valle de 15-20 mg/L	400-650 mg every 12 h		(56)
Vancomicina	19	HFVVC	AN69 membrane	Pre/ Postdilución	TFS: 267 (200-300) mL/min TUF: 3000 (2250-3000) mL/h	12 mg/kg cada 12 horas	AUC-24/MIC > 400 asumiendo MICs de 1, 2, y 4	1 g IV cada 12 horas	Esta dosis solo para MIC = 1	(41)
Vancomicina	21	HDFVVC	Polysulfone® membrane	Pre/ Postdilución	TFS: 100 (85-120) mL/min TUF: 2000 (1900-2500) mL/h	10 mg/kg cada 12 horas	AUC-24/MIC > 400 asumiendo MICs de 1, 2, y 4	1 g IV cada 12 horas	Esta dosis solo para MIC = 1	(42)
Ceftriaxona	1	HFVVC	AN69ST hemofilter	Pre/ Postdilución	TFS: 180 mL/min	2000 mg IV cada 24 horas	MIC de 1 mg/L para E. coli (90% - 100% <sup>FT4x</sup> MIC -5x MIC)	500 mg/24 h by continuous intravenous infusion	Paciente con hipalbuminemia	(43)

## Referencias bibliográficas

- 1.- Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27: 978-86. doi: 10.1007/s001340100963.
- 2.- Schrier R, Wang W: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351: 159-69. doi: 10.1056/NEJMra032401.
- 3.- Roberts D, Roberts J, Roberts M, Liu X, Nair P, et al; RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med*. 2012; 40(5):1523-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e318241e553.
- 4.- Moriyama B, Henning S, Neuhauser M, Danner R, Walsh T. Continuous-infusion beta-lactam antibiotics during continuous venovenous hemofiltration for the treatment of resistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(7): 1324-37. doi: 10.1345/aph.1L638.
- 5.- Roberts JA, Udy AA, O'Donoghue S, Briscoe S, Paterson DL, Lipman J. Clearance of intravenous 5-fluorocytosine during continuous venovenous haemodiafiltration in a patient with hepatosplenic candidiasis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(4):383-4. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.05.005. Epub 2009 Jun 18.
- 6.- Choi G, Gomersall C, Tian Q, Joynt G, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009; 37: 2268-82. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aab3d0.
- 7.- Sime F, Stuart J, Butler J, Starr T, Wallis S, Pandey S, et al. A pharmacokinetic case study of intravenous posaconazole in a critically ill patient with hypoalbuminaemia receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 52(4): 506-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.07.008.
- 8.- Bouman C. Antimicrobial dosing strategies in critically ill patients with acute kidney injury and high-dose continuous venovenous hemofiltration. *Curr Opin Crit Care*. 2008; 14(6): 654-9. doi: 10.1097/mcc.0b013e32830f937c.
- 9.- Leitner J, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Jäger W, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(4): 880-4. doi: 10.1093/jac/dkq545.
- 10.- Tian Q, Gomersall C, Leung P, Choi G, Joynt G, Tan P, et al. The adsorption of vancomycin by polyacrylonitrile, polyamide, and polysulfone hemofilters. *Artif Organs*. 2008; 32(1): 81-4. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00460.x.
- 11.- Wilson F, Bachhuber M, Caroff D, Adler R, Fish D, Berns J. Low cefepime concentrations during high blood and dialysate flow continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(4): 2178-80. doi: 10.1128/AAC.05987-11
- 12.- Ulldemolins M, Martín-Loeches I, Llauradó-Serra M, Fernández J, Vaquer , Rodríguez A, et al. Piperacillin population pharmacokinetics in critically ill patients with multiple organ dysfunction syndrome receiving continuous venovenous haemodiafiltration: effect of type of dialysis membrane on dosing requirements. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(6): 1651-9.
- 13.- K Tamme, K Oselin, K Kipper, T Tasa, T Metsvaht, J Karjagin, K Herodes, H Kern, J Starkopf. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam during high volume haemodiafiltration in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(2):230-40. doi: 10.1111/aas.12629. Epub 2015 Sep 10.
- 14.- Roger C, Wallis S, Louart B, Lefrant J, Lipman J, Muller L, Roberts J. Comparison of equal doses of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on ciprofloxacin population pharmacokinetics in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(6): 1643-50. doi: 10.1093/jac/dkw043.
- 15.- Spooner A, Deegan C, D'Arcy D, Gowing C, Donnelly M, Corrigan O. An evaluation of ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration. *BMC Clin Pharmacol*. 2011; 11: 11. doi: 10.1186/1472-6904-11-11.
- 16.- Tian Q, Gomersall C, Ip M, Tan P, Joynt G, Choi G. Adsorption of amikacin, a significant mechanism of elimination by hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(3): 1009-13. doi: 10.1128/AAC.00858-07
- 17.- Petejova N, Martinek A, Zahalkova J, Duricova J, Brozmannova H, Urbanek K, et al. Vancomycin pharmacokinetics during high-volume continuous venovenous hemofiltration in critically ill septic patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014; 158(1): 65-72. doi: 10.5507/bp.2012.092
- 18.- Qiang Li, Fenghua Liang, Ling Sang, Pengpeng Li, Bijun Lv, Lu Tan, et al. Pharmacokinetics of and maintenance dose recommendations for vancomycin in severe pneumonia patients undergoing continuous venovenous hemofiltration with the combination of predilution and postdilution. *Eur J Clin Pharmacol* . 2020; 76(2): 211-7. doi: 10.1007/s00228-019-02755-5.
- 19.- McLaughlin M, Ammar A, Gerzenshtein L, Scarsi K. Dosing nucleoside reverse transcriptase inhibitors in adults receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Clin Drug Investig*. 2015; 35(4): 275-80. doi: 10.1007/s40261-015-0275-9.
- 20.- McLaughlin M, Masic I, Gerzenshtein L. Evaluation of nucleoside reverse transcriptase inhibitor dosing during continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Clin Pharm*. 2017; 39(1): 37-40. doi: 10.1007/s11096-016-0401-7.
- 21.- Karaiskos I, Friberg L, Galani L, Ioannidis K, Katsouda E, Athanassa Z, et al. Challenge for higher colistin dosage in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 48(3): 337-41. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.008
- 22.- Junbo Zheng, Zhidan Sun, Lei Sun, Xing Zhang, Guiying Hou, Qiuyuan Han, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in patients with sepsis receiving continuous venovenous hemofiltration and extended daily hemofiltration. *J Infect Dis*. 2020; 221(Suppl 2): S279-S287. doi: 10.1093/infdis/jiz566.
- 23.- Roger C, Muller L, Wallis S, Louart B, Saissi G, Lipman J, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on renal replacement therapy: comparison of equal doses in continuous venovenous haemofiltration and continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother*. 201 6; 71(2): 464-70. doi: 10.1093/jac/dkv349
- 24.- Jiang S, Xu Y, Ping-Yang, Wu W, Zhang X, Lu X, et al. Improving antimicrobial dosing in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration and the effect of pharmacist dosing adjustment. *Eur J Intern Med*. 2014; 25(10): 930-5. doi: 10.1016/j.ejim.2014.08.001