

**DOSIFICACIÓ DELS ANTIFÚNGICS DURANT
LA TERÀPIA DE DEPURACIÓ RENAL CONTÍNUA**

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

Edició: Octubre 2010

Revisió: 11 de Març de 2013



TÍTOL DOCUMENT	DOSIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS DURANTE LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL CONTINUA			DATA DOCUMENT			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ		PÀGINES	2 de 9

INFORMACIÓ DEL DOCUMENT

AUTOR/S:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Dapena	Archilés	Marta	Pediatra col·laboradora	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Soler	Palacín	Pere	Metge adjunt	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Maria Josep	Cabañas	Poy	Farmacèutica adjunta	Servei de Farmàcia
Olga	Calavia	Garsaball	Pediatra col·laboradora	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Yolanda	Peña	López	Metgessa adjunta	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques
Eva Maria	Roselló	Mayans	Metgessa adjunta	Servei de Microbiologia
Concepció	Figueras	Nadal	Cap de Secció	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

BREU RESUM DEL CONTINGUT:

Recull les recomanacions en l'ús i la posologia dels diferents antifúngics en el pacient pediàtric sotmès a tècniques de depuració renal contínua.
--



TÍTOL DOCUMENT	DOSIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS DURANTE LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL CONTINUA			DATA DOCUMENT			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ		PÀGINES	3 de 9

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

Periodicitat prevista de revisió: cada 3 anys o en cas d'aparició de novetats significatives en el camp tractat.

REVISIÓ	REVISAT PER	DATA REVISIÓ	DESCRIPCIÓ DE LES MODIFICACIONS	VALIDAT PER	DATA VALIDACIÓ
01	C Figueras	11/03/13	Ampliació dades	C. Figueras i P. Soler	Març 2013



TÍTOL DOCUMENT	DOSIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS DURANTE LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL CONTINUA			DATA DOCUMENT			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ		PÀGINES	4 de 9

INTRODUCCIÓN. INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA E INSUFICIENCIA RENAL.

En las últimas décadas se ha objetivado un aumento en la incidencia y gravedad de la infección fúngica invasiva (IFI) tanto por la emergencia de nuevos géneros y especies fúngicas como por el aumento de los pacientes susceptibles. Estos son: pacientes hematooncológicos, transplantados de progenitores hematopoyéticos, transplantados de órgano sólido, pacientes críticamente enfermos, afectos de inmunodeficiencias primarias o adquiridas como la infección por el VIH, pacientes con enfermedades autoinmunes en tratamiento inmunosupresor.

Por las comorbilidades que presentan, es frecuente que estos pacientes necesiten ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y que durante su ingreso requieran algún tipo de terapia renal sustitutiva; hemodiálisis discontinua (HD), diálisis peritoneal (DP), ultrafiltración venovenosa continúa (UFVVC), hemofiltración venovenosa continua (HFVVC), hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC) o hemodiafiltración venovenosa continua (HFDVVC).

OBJETIVO DEL PROTOCOLO

El propósito de este protocolo es la recomendación de la dosis de antifúngicos durante la terapia de sustitución renal continua en la UCI pediátrica. Se ha de tener en cuenta que la bibliografía procede de estudios realizados en población adulta, no existiendo prácticamente datos en pediatría.

JUSTIFICACIÓN DEL PROTOCOLO

En nuestro centro el 19.4% de ingresos en UCIP por causa médica lo representan pacientes inmunodeprimidos. Un 34.8% cumplen criterios de fallo renal, de éstos, el 11.3% requerirán una técnica de depuración extrarrenal; siendo en el 53.8% de las ocasiones HDFVVC.



TÍTOL DOCUMENT	DOSIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS DURANTE LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL CONTINUA		DATA DOCUMENT			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ		PÀGINES 5 de 9

FACTORES A VALORAR EN LAS MODALIDADES DE REEMPLAZO RENAL CONTÍNUO.

1) MECANISMOS DE ELIMINACIÓN DE SOLUTOS:

- A) **Por difusión** (gradientes distintos): mecanismo de filtración utilizado en la hemodiálisis intermitente y en la hemodiálisis venovenosa continua.
- B) **Por convección** (gradientes distintos + bomba impulsora): mecanismo utilizado en la hemofiltración veno-venosa continua
- C) **Por difusión + convección:** es el sistema más eficaz. Utilizado en la hemodiafiltración veno-venosa continua.

2) FACTORES QUE DETERMINAN EL GRADO DE ELIMINACIÓN DE LOS FÁRMACOS:

2.1 REFERENTES A LA TÉCNICA DE DEPURACIÓN: Constituyen los factores más determinantes en la eliminación de solutos y son los siguientes:

- Mecanismo de filtrado: el filtrado por difusión+convección es el mas eficaz en la eliminación de solutos y por consiguiente de fármacos.
- Características de la membrana: las denominadas membranas de alta eficiencia, tienen unos poros de gran tamaño, que permiten el paso de moléculas de elevados pesos moleculares de entre 20.000 y 30.000 Da
- Tasa o flujo de ultrafiltración
- Dializador
- Duración del procedimiento

Procedimientos que favorecen la eliminación de fármacos, de > a <: Hemodiafiltración venovenosa continua >hemofiltración venovenosa continua >hemodiálisis venovenosa continua > hemodiálisis intermitente continua.



TÍTOL DOCUMENT	DOSIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS DURANTE LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL CONTINUA			DATA DOCUMENT			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ		PÀGINES	6 de 9

2.2 REFERENTES AL FÁRMACO:

Las siguientes características del fármaco, **favorecen** su eliminación:

- > hidrosolubilidad
- eliminación renal
- < volumen de distribución (<1L/Kg)
- < peso molecular (<500Da). No afecta a la filtración por convección.
- < grado de unión a proteínas (<20-30%)

2.3. REFERENTES AL PACIENTE:

Las características físicas, edad, comorbilidades, etc., pueden afectar a las propiedades farmacocinéticas de los fármacos e influir por consiguiente en su grado y rapidez de eliminación durante el reemplazo renal.

INTERPRETACIÓN DE LOS ESTUDIOS SOBRE REEMPLAZO RENAL CONTINUO.

La complejidad de todo lo explicado anteriormente dificulta mucho la interpretación de los trabajos publicados, que suelen referirse a un escaso nº de pacientes, de características distintas y sometidos a diferentes procedimientos. Así pues y atendiendo a estas limitaciones, deberemos extrapolar e individualizar las recomendaciones a cada uno de nuestros pacientes y atendiendo a las diferentes características del fármaco, del paciente y del procedimiento, no pudiendo dar normas válidas para todas las situaciones.

Hechas estas consideraciones, presentamos diferentes características de los distintos fármacos antifúngicos de uso más habitual, que deben tenerse en cuenta en los pacientes sometidos a procedimientos de reemplazo renal continuo.



TÍTOL DOCUMENT	DOSIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS DURANTE LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL CONTINUA			DATA DOCUMENT			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ		PÀGINES	7 de 9

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS RECOMENDADAS.

AZOLES:	
FLUCONAZOL	12- 28 µg/mL ó 16-32 µg/mL
ITRACONAZOL	0,5 - 1 µg/mL
VORICONAZOL	1 - 5,5 µg/mL
POSACONAZOL	0,5 – 1,5 µg/mL

PARÁMETROS PK DE LOS FÁRMACOS ANTI-IFI QUE AFECTAN SU ELIMINACIÓN DURANTE PROCEDIMIENTOS DE REEMPLAZO RENAL CONTÍNUO .

Antifungal agent	Molecular weight, Da	Protein binding,%	Volume of distribution, L/kg	Primary route of elimination
<i>Triazoles</i>				
Fluconazole	306.3	12	0.9	Renal (>90%)
Ketoconazole	531.4	99	3.0	Hepatic
Voriconazole	349.3	58	4.6	Hepatic
Itraconazole	705.6	>99	11.4	Hepatic
Posaconazole	700.8	98–99	5–25	Hepatic, fecal
<i>Echinocandins</i>				
Caspofungin	1,213.4	97	0.15	Hepatic, fecal, nonenzymatic degradation
Micafungin	1,292.3	>99	0.2	Hepatic, fecal
Anidulafungin	1,140.3	>99	0.6	Nonenzymatic degradation, fecal
<i>Other</i>				
Amphotericin B deoxycholate	924.1	>90	1.3–4.1	Nonrenal
Liposomal amphotericin B	924.1 ^b	15	1.1	Nonrenal
Amphotericin B lipid complex	924.1 ^b	No data	43	Nonrenal
Amphotericin B colloidal dispersion	924.1 ^b	74	5.9	Nonrenal
5-Flucytosine	129.3	4	0.85	Renal (>85%–90%)



TÍTOL DOCUMENT	DOSIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS DURANTE LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL CONTINUA			DATA DOCUMENT			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ		PÀGINES	8 de 9

AJUSTE DOSIS DE FÁRMACOS EN SITUACIÓN DE INSUFICIENCIA RENAL.

	AJUSTE EN IRA	FG>50%	FG 10-50%	FG<10%
FLUCONAZOL (1)	SI	IGUAL	REDUCCIÓN 50%	NO RECOMENDADO
ITRACONAZOL (1) (2)	NO	NO	NO	NO
VORICONAZOL (1) (2)	NO	NO	NO	NO
POSACONAZOL (1)	NO	NO	NO	NO
ABL	NO	NO	NO	NO
CASPOFUNGINA	NO	NO	NO	NO
MICAFUNGINA	NO	NO	NO	NO
ANIDULAFUNGINA	NO	NO	NO	NO

(1) Se recomienda monitorización de las concentraciones plasmáticas

(2) El excipiente de la forma parenteral (ciclodextrina) se elimina por vía renal y se acumula en situación de IRA, por lo que no debe administrarse por esta vía. No ajustes en su administración oral.

AJUSTE DE DOSIS DE FÁRMACOS EN REEMPLAZO RENAL CONTÍNUO.

	DOSIS POST HD	HFVVC	HDVVC HFDVVC
FLUCONAZOL (1)	SI	200- 400mg/dia	400-800 mg/dia (3)
ITRACONAZOL (1) (2)	NO	NO	NO
VORICONAZOL (1) (2)	NO	NO	NO
POSACONAZOL (1)	NO	NO	NO
ABL	NO	NO	NO
CASPOFUNGINA	NO	NO	NO
MICAFUNGINA	NO	NO	NO
ANIDULAFUNGINA	NO	NO	NO

(1) Se recomienda monitorización de las concentraciones plasmáticas

(2) El excipiente de la forma parenteral (ciclodextrina) se elimina por vía renal y se acumula en situación de IRA, por lo que no debe administrarse por esta vía. No ajustes en su administración oral.

(3) Se recomienda una dosis de 800mg diaria si el flujo de diálisis es de 2L/h



TÍTOL DOCUMENT	DOSIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS DURANTE LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL CONTINUA			DATA DOCUMENT			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ		PÀGINES	9 de 9

BIBLIOGRAFÍA.

1. Fish DN. Antifungal Dosing in Dialysis and Continuous Renal Replacement Therapy. *Curr Fungal Infect Rep.* 2011; 5:75-82.
2. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, et al. Antibiotic Dosing in Critically Ill Adult Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 1159-66.
3. Scheetz M. Adjustment of Antimicrobial Dosages for Continuous Venovenous Hemofiltration Based on Patient-Specific Information. *Clin Infect Dis.* 2006; 42; 436-7.
4. Muhl E, Martens T, Iven H, Rob P, Bruch HP. Influence of continuous veno-venous haemodiafiltration and continuous veno-venous haemofiltration on the pharmacokinetics of fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000; 56: 671-8.
1. Hans-Peter Lipp. Antifungal agents - clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Mycoses.* 2008, 51, S7-S18.
2. Bellmann R. Clinical Pharmacokinetics of Systemically Administered Antimycotics. *Curr Clin Pharmacol.* 2007; 2: 37-58.
3. Elke Muhl. Antimycotic drugs under continuous renal replacement therapy. *Mycoses.* 2005; 48: S56-S60
4. Yagasaki K, Gando S, Matsuda N, et al. Pharmacokinetics and the most suitable dosing regimen of fluconazole in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration. *Int Care Med.* 2003;29: 1844-8.
5. Choi G, Gomersall C.D, Tian Q, et al. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med.* 2009; 37: 2268-82.
6. Miet Schetz. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care.* 2007; 13:645-51.
7. Valtonen M, Tiula E, Neuvonen PJ. Effect of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on the elimination of fluconazole in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother.* 1997; 40: 695-700.
8. Bergner R., Hoffmann M., Riedel K., Mikus G, et al. Fluconazole dosing in continuous veno-venous haemofiltration (CVVHF): need for a high daily dose of 800mg. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1019-1023.