



## AJUSTE ANTIBIOTICO EN DISFUNCION RENAL AGUDA Y CRONICA, ANALISIS SISTEMATICO DE UN PROBLEMA CLINICO COMPLEJO

Jorge Hernández <sup>1</sup> , Valentina Ochoa <sup>2</sup> , Luis Dulcey <sup>3</sup> , Jaime Gómez <sup>4</sup> ,  
Diana Villamizar <sup>5</sup> , Juan Theran <sup>6</sup> , Jerson Quitian <sup>7</sup> , Luis Murcia <sup>8</sup> 

1. Médico Interno. Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.
2. Estudiante de pregrado de fonoaudiología. Universidad de Santander. Bucaramanga, Colombia.
3. Médico Internista. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.
4. Médico especialista en Medicina Interna. Universidad Industrial de Santander.
5. Médica especialista en rehabilitación física. Universidad Industrial de Santander.
6. Médico residente de medicina familiar, Universidad de Santander.
7. Médico especialista en cardiología, Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia.
8. Médico especialista en medicina interna. Universidad autónoma de Bucaramanga, Colombia.

EMAIL: [jorgeandreshernandez2017@gmail.com](mailto:jorgeandreshernandez2017@gmail.com)

### RESUMEN

La prescripción de antibióticos en pacientes con enfermedad renal crónica plantea un doble problema. El uso adecuado de los agentes antibacterianos es fundamental para garantizar la



eficacia y prevenir la aparición de resistencias, y las dosis deben adaptarse a la función renal para prevenir efectos adversos. Un grupo de trabajo de especialistas en enfermedades revisó las indicaciones, los regímenes de dosificación, las modalidades de administración y los ajustes de dosis de los antibióticos comercializados para pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles y detallados en el presente artículo tienen como objetivo proporcionar una actualización basada en la evidencia de las recomendaciones sobre enfermedades infecciosas para los profesionales de la salud que manejan pacientes con enfermedad renal crónica.

**PALABRAS CLAVE:** antibióticos; Farmacocinética; Insuficiencia renal.

**ANTIBIOTIC ADJUSTMENT IN ACUTE AND CHRONIC RENAL  
DYSFUNCTION, SYSTEMATIC ANALYSIS OF A COMPLEX CLINICAL  
PROBLEM**

**ABSTRACT**

Antibiotic prescription in chronic kidney disease patients poses a twofold problem. The appropriate use of antibacterial agents is essential to ensure efficacy and to prevent the emergence of resistance, and dosages should be adapted to the renal function to prevent adverse effects. A working group of infectious disease specialists and nephrology



pharmacists reviewed the indications, dosing regimens, administration modalities, and dose adjustments of antibiotics marketed in France for patients with renal failure. Data available and detailed in the present article aims to provide an evidence-based update of infectious disease recommendations to health professionals managing patients with chronic kidney disease.

**KEYWORDS:** Antibiotics; Pharmacokinetics; Renal failure.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una comorbilidad frecuente, ya que entre el 8,2 % y el 13,7 % de la población tiene una tasa de filtración glomerular (TFG)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (1), (2). Los pacientes que presentan ERC son particularmente vulnerables a las infecciones ya que la calidad de su respuesta inmunitaria humoral y celular se ve alterada (3). Las enfermedades infecciosas son la segunda causa principal de muerte en pacientes con ERC en etapa terminal (4). Por lo tanto, el tratamiento antibiótico es común en estos pacientes y requiere una atención especial.

Se puede observar un deterioro de la eliminación, absorción, distribución y metabolismo renales de los antibióticos debido a los cambios fisiopatológicos debidos a la insuficiencia renal (3). Estos cambios en la farmacocinética de los fármacos pueden conducir a su acumulación y toxicidad si las dosis no se ajustan a la función renal, como la neurotoxicidad de los betalactámicos, la toxicidad renal y otológica de los aminoglucósidos y glicopéptidos, etc. (5), (6).

El objetivo principal es obtener una concentración de antibióticos dentro del



rango terapéutico (es decir, efectivos y no tóxicos). Esta adaptación es tanto más necesaria cuanto que la monitorización de fármacos terapéuticos no suele estar fácilmente disponible en la mayoría de los hospitales, a excepción de los aminoglucósidos y la vancomicina.

#### **Métodos:**

Se creó un grupo de trabajo compuesto por especialistas en enfermedades infecciosas y se le encargó sugerir una actualización de las indicaciones, modalidades y regímenes de dosificación para los antibióticos. Los expertos se dividieron para cada fármaco, se revisaron las guías en francés e inglés. Se realizó un análisis adicional de la literatura por molécula en PubMed para indicaciones específicas no consideradas en las pautas, particularmente con respecto al ajuste de dosis en entornos de cuidados intensivos. Luego, el conjunto de propuestas fue revisado y discutido

con todo el grupo de trabajo hasta que se llegó a un consenso.

Con base en las actualizaciones propuestas por el grupo de trabajo, el equipo revisó el ajuste de dosis en pacientes con ERC. Las fuentes bibliográficas preferidas fueron los estudios de dosis múltiples de farmacocinética, eficacia y tolerabilidad. Las dosis seleccionadas fueron las obtenidas de pacientes con ERC no en diálisis para los que se disponía de una estimación fiable de la TFG, y las obtenidas de pacientes en diálisis crónica cuyo régimen de dosificación correspondía a los mencionados en las guías de enfermedades infecciosas.

#### **Resultados:**

El grupo de trabajo revisó un total de 101 antibióticos. Se hicieron recomendaciones específicas, modificaciones o adiciones a la información requerida por ley para 57 moléculas (Tabla 1). Las modificaciones

se centraron en las indicaciones, modalidades de administración y posología habitual para pacientes con función renal normal.

Antibióticos (DCI)	Recomendaciones	Ajuste de dosis en pacientes con ERC
<b>Aminoglucósidos</b>		
<b>Mmikacina</b>	Según la gravedad clínica: 20 a 30 mg/kg en infusión de 30 minutos (22) , (23) , (24)	No existe un régimen establecido que asegure tanto la buena eficacia como la tolerabilidad de los aminoglucósidos en caso de insuficiencia renal. Cuando se requiere clínicamente la prescripción de aminoglucósidos, la dosis unitaria no debe disminuirse ya que los aminoglucósidos son antibióticos dependientes de la concentración. Una sola infusión suele ser suficiente. Si se necesitan varias infusiones, se debe controlar la concentración residual y se debe espaciar la administración de la dosis en consecuencia (25)
<b>Gentamicina</b>	Infecciones por cocos grampositivos: 3 a 5 mg/kg Infecciones por bacilos gramnegativos: 5 a 8 mg/kg (23)	
<b>Tobramicina</b>	Infecciones por cocos grampositivos: 3 a 5 mg/kg Infecciones por bacilos gramnegativos: 5 a 8 mg/kg (23)	
<b>Cefalosporinas</b>		
<b>Cefaclor</b>	Las indicaciones se limitan a amigdalitis por <i>Streptococcus pyogenes</i> e infecciones del tracto urinario inferior. Hay pocos datos PK/PD disponibles; por lo tanto, esta	Ajuste de dosis si TFG < 30 ml/min (28)

Antibióticos (DCI)	Recomendaciones	Ajuste de dosis en pacientes con ERC
	cefalosporina oral no puede recomendarse para su uso en otras indicaciones (26) , (27)	
<b>Cefalexina</b>	Debe evitarse el uso de cefalexina porque su perfil PK/PD no es compatible con la administración oral	Ajuste de dosis si TFG < 60 ml/min (28)
<b>Cefadroxilo</b>	Las indicaciones se limitan a amigdalitis por <i>Streptococcus pyogenes</i> e infecciones del tracto urinario inferior. El cefadroxilo no se menciona en las directrices recientes para infecciones del tracto urinario o del tracto respiratorio superior (26) , (27).	Ajuste de dosis si TFG < 40 ml/min (29)
<b>Cefamandol</b>	Tratamiento curativo: en ausencia de datos recientes, los datos disponibles sobre la eficacia de una dosis de 3 g/día son limitados	Ajuste de dosis si TFG < 50 ml/min, a menos que el tratamiento profiláctico sea una dosis única
<b>Cefazolina</b>	Infecciones leves: 60–80 mg/kg como 4 a 6 SII o CIVIP después de una dosis de carga de SII (un cuarto o un tercio de la dosis diaria) Infecciones graves: 80 a 100 mg/kg/día como 3 infusiones diarias o CIVIP después de una dosis de carga de 30 mg/kg durante una hora Profilaxis antibiótica quirúrgica: dosis unitaria (excepto para pacientes obesos): 2 g (30) , (31) , (32) , (33) , (34)	Ajuste de dosis si GFR < 60 ml/min, a menos que el tratamiento profiláctico sea una dosis única Se debe administrar una dosis de carga a pacientes con ERC o en diálisis Se debe controlar la tolerabilidad (riesgo de encefalopatía metabólica a dosis altas y aumento del riesgo de hemorragia digestiva) ( 10)
<b>Cefepima</b>	Infecciones leves: 4 g/día en 2 infusiones Infecciones graves: 6 g/día en 3 infusiones. La infusión prolongada o continua se asocia con un mejor perfil PK/PD (35) , (36)	Ajuste de la dosis si la TFG < 50 ml/min Debe controlarse la tolerabilidad neurológica (37)
<b>Cefixima</b>	No se pueden obtener concentraciones efectivas en indicaciones distintas a las infecciones	Ajuste de dosis si TFG < 20 ml/min (38)

Antibióticos (DCI)	Recomendaciones	Ajuste de dosis en pacientes con ERC
	del tracto urinario debido al perfil farmacocinético/farmacocinético de la cefixima.	
<b>Cefotaxima</b>	Dosis estándar: 1-2 g cada 8 horas Dosis altas: 100 a 150 mg/kg/día (infecciones óseas y articulares) o 200 a 300 mg/kg/día (infecciones del sistema nervioso central) repartidas en 4 a 6 infusiones Infusión continua es posible en caso de infecciones graves (34) , (39)	Ajuste de dosis si FG < 60 ml/min (28) . Experiencia limitada con dosis altas en pacientes con ERC Se debe controlar de cerca la tolerabilidad neurológica (40)
<b>Cefoxitina</b>	Infecciones leves: 3 a 6 g/día Infecciones graves o/y CMI > 8 mg/L: 8 g/24 h en infusión continua (41)	Ajuste de dosis si TFG < 50 ml/min (42) Experiencia limitada con dosis altas en pacientes con ERC
<b>Cefradina</b>	La cefradina no se menciona en las directrices recientes para las infecciones del tracto urinario y respiratorio (26) , (27) , (43)	Ajuste de dosis si TFG < 30 ml/min (28)
<b>Ceftazidima ± avibactam</b>	Dosis estándar: 2 g de ceftazidima (± 0,5 g de avibactam) cada 8 horas en infusiones IV de 2 horas Infusión continua: 6 g/día después de una dosis de carga de 2 g Dosis altas: se pueden proponer dosis más altas para infecciones graves, infecciosas Sitios con difícil difusión de antibióticos, o con CIM limítrofes. En estos casos, es recomendable monitorizar la concentración del fármaco (44) , (45)	Ajuste de dosis si FG < 50 ml/min, manteniendo la relación 4/1 de ceftazidima/avibactam cuando se prescriba avibactam (46)
<b>Ceftobiprol</b>	Dosis estándar: 500 mg en infusiones IV de 2 horas cada 8 horas Dosis altas: 1 g/8 h en infusiones prolongadas durante 4 horas El principal parámetro farmacodinámico de eficacia es el tiempo en que la concentración es superior a la CIM. En caso de infecciones debidas a patógenos con una CMI > 4 mg/L, o incluso en caso	Ajuste de dosis si TFG < 50 ml/min (48)



Antibióticos (DCI)	Recomendaciones	Ajuste de dosis en pacientes con ERC
	de un aumento sustancial en el volumen de distribución y/o neumonía, las dosis estándar pueden no permitir una duración suficiente de la eficacia . Un estudio a pequeña escala mostró que dosis más altas (1 g/12 h o 1 g/8 h) ya que las infusiones prolongadas durante 4 horas son bien toleradas y posiblemente más efectivas (47)	
<b>Ceftolozano + tazobactam</b>	Dosis estándar: 1 g de ceftolozano/0,5 g de tazobactam cada 8 horas en infusión de 1 hora Dosis altas: se pueden proponer dosis dos veces más altas para infecciones graves, en caso de CIM limítrofes o sitios infecciosos con difícil difusión de antibióticos. Buena estabilidad como infusiones prolongadas de más de 4 horas se informó en un informe de caso (49) , (50)	Ajuste de dosis si FG < 50 ml/min, manteniendo la relación 2/1 de ceftolozano/tazobactam (51)
<b>Cefuroxima</b>	IV o intramuscular: 2 a 6 g/día dependiendo de la gravedad de la infección Cefuroxima no se menciona en las guías para infecciones del tracto urinario o ENT	Ajuste de dosis si TFG < 30 ml/min (28)
<b>Ceftriaxona</b>	Dosis estándar: 1 a 2 g/día como 1 infusión diaria. Puede utilizarse por vía SC e IM en caso de dificultad de acceso vascular Dosis altas: 75-100 mg/kg/día en 1 o 2 infusiones para infecciones del sistema nervioso central (39)	Aumento significativo de la vida media cuando la TFG < 30 ml/min, pero riesgo de ineficacia con dosis adaptadas (28) Se han notificado buenos datos de tolerabilidad en pacientes con ERC y/o en hemodiálisis tras la administración de 2 g cada 12 horas para la endocarditis por <i>Enterococcus faecalis</i> ( 19) La tolerabilidad de dosis más altas no está documentada en pacientes con ERC La toxicidad neurológica debe controlarse de cerca

Antibióticos (DCI)	Recomendaciones	Ajuste de dosis en pacientes con ERC
<b>MLS (macrólidos/lincosamidas/fármacos sinérgicos)</b>		
<b>Lincomicina</b>	Esta molécula ya no se menciona en las directrices francesas recientes. Debe preferirse la clindamicina (52) , (53)	Ajuste de dosis si TFG < 60 ml/min (28)
<b>Clindamicina</b>	Tratamiento curativo: 600 mg 3 a 4 veces al día (32) , (54)	No es necesario ajustar la dosis (28)
<b>Claritromicina</b>	Profilaxis: 500 mg/24 horas Dosis curativas estándar: 500 mg dos veces al día Dosis curativas altas: 1000 mg dos veces al día La claritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Deben tenerse en cuenta las posibles interacciones.	Ajuste de dosis si TFG < 30 ml/min (28)
<b>Eritromicina</b>	Vía oral: 1 g cada 8 a 12 horas, antes de las comidas IV: 1 g cada 8 a 12 horas La eritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4. Debido a las posibles interacciones con muchos medicamentos, a los efectos adversos potencialmente graves, se prefiere el uso de otros macrólidos, excepto en pacientes que presentan gastroparesia.	Ajuste de dosis si TFG < 15 ml/min (28)
<b>Espiramicina + metronidazol</b>	Combinación oral: 1,5 MUI de espiramicina y 125 mg de metronidazol 3 veces al día	Metronidazol: ajuste de dosis si TFG < 15 ml/min; espiramicina: no es necesario ajustar la dosis (28)
<b>Telitromicina</b>	Debido a los efectos adversos potencialmente graves y las posibles interacciones con muchos medicamentos, se prefiere el uso de otros macrólidos.	Ajuste de dosis si TFG < 30 ml/min (28)
<b>Pristinamicina</b>	Dosis estándar: 1 g 3 veces al día Dosis altas: 4 g al día en 4 tomas	Los datos de farmacocinética, eficacia y tolerabilidad no están disponibles en pacientes con ERC



Antibióticos (DCI)	Recomendaciones	Ajuste de dosis en pacientes con ERC
<b>Quinolonas</b>		
<b>Ácido pipemídico</b>	Las indicaciones se limitan a la cistitis no complicada aguda o recurrente en el resumen de las características del producto. Sin embargo, ya no se menciona en las directrices recientes para las infecciones del tracto urinario (27) , (55).	No es necesario ajustar la dosis (28)
<b>Ciprofloxacina</b>	Dosis oral única: 500 mg, solo en el tratamiento de 3ª línea de cistitis aguda no complicada Dosis orales múltiples: según la indicación: 500 mg cada 8 a 12 horas o 750 mg cada 8 a 12 horas Tratamiento IV: 400 mg cada 8 a 12 horas	Dosis única: no es necesario ajustar la dosis Dosis múltiples: ajuste de la dosis si la TFG < 60 ml/min espaciando el intervalo de administración (56)
<b>Pefloxacino</b>	La pefloxacina rara vez se usa. Ya no se menciona en las directrices recientes para las infecciones del tracto urinario (27)	Dosis única: sin necesidad de ajuste de dosis Dosis múltiples: datos discordantes en pacientes con ERC
<b>Ofloxacina</b>	Dosis oral única: 400 mg en dosis única. Solo en el tratamiento de 3ª línea de la cistitis aguda no complicada Múltiples dosis orales: 200 mg cada 8 a 12 horas o 400 mg cada 12 horas (57)	Dosis única: sin necesidad de ajuste de dosis Dosis múltiples: ajuste de dosis si FG < 50 ml/min espaciando el intervalo de administración
<b>Oxazolidinonas</b>		
<b>Linezolid</b>	Dosis estándar: 600 mg/12 horas Dosis altas: 600 mg cada 8 horas, se utiliza en caso de infecciones graves en la unidad de cuidados intensivos (58)	Ajuste de la dosis si la TFG < 30 ml/min Se han notificado casos de trombocitopenia más frecuentes y más graves en pacientes con insuficiencia renal en estadio 4 y 5 (59)
<b>Imidazoles</b>		
<b>Metronidazol</b>	Dosis estándar: 500 mg 3 veces al día, vía IV u oral	Ajuste de dosis si TFG < 15 ml/min (28)

Antibióticos (DCI)	Recomendaciones	Ajuste de dosis en pacientes con ERC
	Dosis altas: 750 mg 3 veces al día, IV Infecciones por <i>C. difficile</i> : 250 mg 4 veces al día, vía oral	
<b>Ciclones</b>		
<b>Tigeciclina</b>	Dosis estándar: 100 mg como dosis de carga y luego 50 mg/12 h como infusión IV de 1 hora Dosis altas: 200 mg como dosis de carga y luego 100 mg/12 h como infusión IV de 1 hora Tigeciclina debe mantenerse para infecciones multirresistentes en ausencia de alternativas Riesgo de adquisición de resistencia: el medicamento debe usarse como parte de una terapia combinada (60) , (61) , (62) , (63) , (64)	No es necesario ajustar la dosis (65)
<b>Glicopéptidos</b>		
<b>Teicoplanina</b>	Dosis estándar: 6 mg/kg/12 horas en 3 infusiones y luego 6 mg/kg una vez al día Dosis altas: 12 mg/kg/12 horas en 3 a 5 infusiones y luego 12 mg/kg una vez al día Concentración objetivo: $\geq 20$ a 30 mg/L	Dosis de carga y luego ajuste de la dosis si la TFG < 60 ml/min, según las concentraciones plasmáticas en estado estacionario (28)
<b>Vancomicina</b>	Profilaxis quirúrgica: dosis única de 15 mg/kg como infusión IV de una hora Tratamiento curativo: se debe preferir CIVIP: dosis de carga de 30 mg/kg como infusión de 2 horas, y luego 20 a 30 mg/kg/día para infecciones leves o de 30 a 40 mg/kg/día para infecciones graves Las dosis deben adaptarse a la CIM del microorganismo y concentraciones residuales (30) , (66) , (67)	Dosis de carga y luego ajuste de la dosis dependiendo de las concentraciones plasmáticas en estado estacionario (68)
<b>Penicilinas</b>		

Antibióticos (DCI)	Recomendaciones	Ajuste de dosis en pacientes con ERC
<b>Cloxacilina</b>	<p>Vía oral: 50 mg/kg/día repartidos en 3 tomas, sin superar los 4 g/día. La limitación a 4 g/día resulta de la saturación del mecanismo de absorción de la molécula. Solo las infecciones leves pueden tratarse con esta</p> <p>vía IV de dosis baja: 100 a 200 mg/kg/día dependiendo de la gravedad de la infección, dividida en 4 a 6 infusiones IV de 60 minutos o infusión continua (34) , (69)</p>	<p>Datos contradictorios. Los estudios farmacocinéticos indican que no es necesario ajustar la dosis de cloxacilina, independientemente del nivel de función renal, debido a los mecanismos de eliminación extrarrenal (principalmente fecal) que compensan la disminución de la eliminación de orina en pacientes con ERC. Sin embargo, las recomendaciones de la ANSM se basan en datos de farmacovigilancia; recomiendan reducir la dosis de cloxacilina en un 50 % en pacientes con aclaramiento de creatinina &lt; 30 ml/min (70)</p>
<b>Amoxicilina</b>	<p>Según las indicaciones: 1 g cada 8 a 12 horas; 2 g cada 8 horas; 100 mg/kg/día en 4 infusiones; 200 mg/kg/día en 4 a 6 infusiones (39) , (71) , (72) , (73)</p> <p>El riesgo de cristaluria se asocia con dosis &gt; 8 g/24 h. Este riesgo podría limitarse con una administración continua o con dosis fraccionadas en 5 o 6 tomas e hidratación adecuada</p>	<p>Ajuste de dosis si FG &lt; 30 mL/min. Se debe administrar una dosis de carga (28)</p>
<b>Amoxicilina + ácido clavulánico</b>	<p>Dosis estándar: 1 ó 2 g cada 8 horas, vía oral o IV (en gramos de amoxicilina)</p> <p>Si se necesitan dosis mayores de amoxicilina, se puede realizar la administración adicional de amoxicilina sola. Como recordatorio, las dosis máximas aceptables de ácido clavulánico son 200 mg/perfusión y 1200 mg/día.</p>	<p>Ajuste de dosis basado en amoxicilina solo si FG &lt; 30 ml/min</p> <p>Se debe administrar una dosis de carga (28)</p>
<b>Ampicilina ± sulbactam</b>	<p>Vía IM: sin datos recientes</p> <p>Vía IV: 3 g cada 6 a 8 horas (en gramos de ampicilina)</p> <p>Esta molécula no se usa mucho en Francia y se reserva para infecciones</p>	<p>Ajuste de dosis basado en ampicilina solo si FG &lt; 30 ml/min</p> <p>Debe administrarse una dosis de carga (28)</p>

Antibióticos (DCI)	Recomendaciones	Ajuste de dosis en pacientes con ERC
	graves por <i>Acinetobacter</i> spp. La ampicilina sola ya no se comercializa en Francia. Se pueden utilizar dosis similares a las de amoxicilina (74)	
<b>Bencilpenicilina (penicilina G)</b>	Dosis estándar: 12 a 24 MUI/día divididas en 6 infusiones por día o por infusión IV continua (75) , (76)	Ajuste de dosis si FG < 50 ml/min En cuanto a la administración de una dosis alta de bencilpenicilina en pacientes con ERC sometidos a hemodiálisis, no se recomienda una dosis diaria > 10 MUI debido al riesgo de convulsiones (77)
<b>Fenoximetilpenicilina (penicilina V)</b>	Profilaxis: 1 MUI cada 8 horas Indicación profiláctica exclusiva Esta molécula ya no debe utilizarse como tratamiento curativo	No es necesario ajustar la dosis si la TFG > 15 ml/min No hay datos disponibles si la TFG < 15 ml/min (28)
<b>Bencilpenicilina benzatínica</b>	Profilaxis: 1,2 MUI/mes o cada 3 semanas Tratamiento curativo: 2,4 MUI/semana (75) , (76)	Ajuste de dosis si TFG < 50 ml/min (10)
<b>Oxacilina</b>	100 a 200 mg/kg/día divididos en 4 a 6 infusiones (39) , (71) , (72) , (73)	No es necesario ajustar la dosis, pero se debe controlar la tolerabilidad neurológica (70)
<b>Pivmecilinam</b>	400 mg 2 o 3 veces al día	Ajuste de dosis si TFG < 30 ml/min Debe administrarse una dosis de carga (10)
<b>Piperacilina ± tazobactam</b>	Dosis estándar: 4 g cada 6 a 8 horas (en gramos de piperacilina) Dosis altas: se pueden sugerir dosis más altas para infecciones graves, sitios infecciosos con difícil difusión de antibióticos o cuando la CMI está en el límite. En estos casos, se deben preferir infusiones prolongadas o continuas.	Ajuste de dosis si TFG < 40 ml/min (78)
<b>Ticarcilina ± ácido clavulánico</b>	Dosis estándar: 250 mg/kg/día de ticarcilina repartidos en 3 a 6 infusiones	Ajuste de dosis en base a ticarcilina si GFR < 60 ml/min (28)

Antibióticos (DCI)	Recomendaciones	Ajuste de dosis en pacientes con ERC
	<p>Dosis altas: pueden administrarse dosis que oscilan entre 15 y 20 g y hasta 25 g por día dependiendo de la gravedad de la infección</p> <p>Como recordatorio, el máximo aceptable las dosis de ácido clavulánico son 200 mg/infusión y 1200 mg/día</p>	Experiencia limitada de dosis altas en pacientes con ERC
<b>Carbapenémicos</b>		
<b>Ertapenem</b>	<p>Dosis estándar: 1 g por día</p> <p>Dosis altas: se deben sugerir dosis de 1 g dos veces al día para pacientes que presentan infecciones graves o difíciles de tratar (79) , (80)</p>	Ajuste de dosis si FG < 30 mL/min. Riesgo de toxicidad neurológica (convulsiones), incluso con dosis adaptadas (81)
<b>Meropenem</b>	<p>Dosis estándar: 1 o 2 g tres veces al día según el peso y el tipo de infección</p> <p>Dosis altas: se pueden considerar dosis &gt; 6 g/día para las infecciones más graves, sitios infecciosos con difícil difusión de antibióticos, o para adaptarse a altas MIC. En estos casos, las concentraciones de drogas deben ser monitoreadas (80)</p>	Ajuste de dosis si TFG < 50 ml/min (82)
<b>Otras drogas</b>		
<b>Aztreonam</b>	<p>Dosis estándar: 3 a 6 g/día 3 veces al día después de una dosis de carga de 2 g</p> <p>Dosis altas: en caso de infecciones graves, infecciones por Enterobacteriaceae con CIM &gt; 4 mg/L o infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 8 g/día en 4 infusiones o infusión continua</p>	Ajuste de dosis si FG < 30 mL/min, manteniendo el intervalo de administración ("método de dosificación"). Debe administrarse una dosis de carga independientemente de la función renal (83)
<b>Trimetoprima</b>	<p>Tratamiento curativo: cistitis: 300 mg una vez al día</p> <p>Profilaxis: cistitis recurrente: 100 mg/día (27)</p>	Ajuste de dosis si GFR < 30 ml/min excepto para un tratamiento de dosis única
<b>Trimetoprim + Sulfametoxazol</b>	Actividad antibacteriana: 800/160 mg	Ajuste de dosis si

Antibióticos (DCI)	Recomendaciones	Ajuste de dosis en pacientes con ERC
	<p>2 o 3 veces al día, IV u oral</p> <p>Actividad antiparasitaria: IV, 4 a 15 ampollas (400/80 mg)/día o hasta 80-100 mg/kg/día repartidos en 3 o 4 tomas (basado en dosis de sulfametoxazol)</p> <p>Profilaxis: 400/80 mg/día o 800/160 mg 3 veces por semana (27) , (84)</p>	<p>TFG &lt; 30 ml/min, a menos que sea un tratamiento de dosis única</p> <p>Infecciones del tracto urinario: riesgo de ineficacia si TFG &lt; 50 ml/min (concentraciones urinarias de sulfametoxazol demasiado bajas) (9) , (28)</p>
<b>Daptomicina</b>	<p>Infecciones leves: 6 a 8 mg/kg/24 h</p> <p>Infecciones graves: 10 a 12 mg/kg/24 h</p> <p>La elección de la dosis/kg depende de la CIM del microorganismo (<math>\leq 0,25</math> mg/L vs desconocido o <math>&gt; 0,25</math> mg/L) y de la gravedad de la infección (11) , (12) , (13)</p>	<p>Ajuste de dosis si TFG &lt; 30 ml/min (85)</p>
<b>Fosfomicina-trometamol</b>	<p>Dosis estándar: 3 g como toma única</p> <p>En ausencia de alternativas, se pueden utilizar 3 administraciones con 2-3 días de diferencia para infecciones con riesgo de complicación (27)</p>	<p>Dosis única: sin necesidad de ajuste de dosis</p> <p>Dosis múltiples: riesgo de acumulación</p> <p>Riesgo de ineficacia si FG &lt; 15 ml/min (mala excreción del fármaco en la orina)</p>
<b>Sulfametizol</b>	<p>Las indicaciones en el Resumen de las características del producto se limitan a la cistitis aguda femenina no complicada debida a <i>Escherichia coli</i> susceptible . Sin embargo, la molécula no se menciona en las directrices recientes para las infecciones del tracto urinario (27)</p>	<p>Falta de datos farmacocinéticos, de eficacia o de tolerabilidad en pacientes con ERC</p> <p>Riesgo de ineficacia si la TFG &lt; 30 ml/min (excreción deficiente del fármaco en la orina)</p>

Tabla 1. Lista de medicamentos para los que el grupo de trabajo hizo recomendaciones y consecuencias en el ajuste de dosis.

**Recomendaciones:** modificación o adición respecto al resumen de características del producto, pautas posológicas en pacientes con función renal normal; DCI: Denominación común internacional; ERC: enfermedad renal



crónica; FG: tasa de filtración glomerular; PK/PD: farmacocinética/farmacodinamia; SII: infusión intravenosa lenta ; CIVIP: infusión intravenosa continua por bomba; MIU: millones de unidades internacionales; ANSM: Agencia Francesa para la Seguridad de los Productos Sanitarios.

### **Discusión:**

El uso clínico de un medicamento no siempre refleja su solicitud de autorización de comercialización. Esto es particularmente cierto para los agentes anti infecciosos, para los cuales se deben tener en cuenta múltiples consideraciones: la accesibilidad del sitio infectado (amígdala en la amigdalitis versus vegetación en la endocarditis infecciosa o líquido cefalorraquídeo en la meningitis, etc.), la gravedad de la infección y la evolución de la resistencia microbiana y la epidemiología. Las GPC aconsejan a los profesionales de la salud que consulten las pautas oficiales para el

uso adecuado de los medicamentos antibacterianos, y las dosis que generalmente se recetan para las infecciones graves suelen ser más altas que las mencionadas en la autorización de comercialización.

La aplicación de recomendaciones sobre enfermedades infecciosas en pacientes con ERC está limitada por la falta y la mala calidad de los datos disponibles. Lo mejor es referirse a estudios realizados bajo condiciones de prescripción correspondientes a las guías de enfermedades infecciosas (dosis, indicación, modo y vía de administración), con parámetros farmacocinéticos, eficacia y tolerabilidad observados en pacientes con diferentes grados de función renal. La mayoría de los antibióticos se comercializan desde hace muchos años. Por lo tanto, los estudios en pacientes con ERC suelen ser antiguos y no se han llevado a cabo con los regímenes de prescripción actuales.



La indicación y la elección de la molécula, según cada enfermedad, se puede aplicar a los pacientes con ERC. Sin embargo, la insuficiencia renal puede modificar la actividad de algunos antibióticos, especialmente en el tratamiento de infecciones del tracto urinario. De hecho, su tratamiento requiere concentraciones adecuadas de antibióticos en riñones y orina, que pueden disminuir y volverse insuficientes con la reducción de la TFG. La monoterapia con sulfametoxazol o nitrofurantoína, por ejemplo, debe evitarse para el tratamiento de infecciones del tracto urinario en caso de ERC, ya que su concentración en la orina es demasiado baja (9).

Cuando se cambia la pauta posológica en pacientes con función renal normal, ajustar estas recomendaciones a los pacientes con ERC es más complejo. En la mayoría de los casos, las dosis aumentan en comparación con las mencionadas en el RCP. Por ejemplo, las

dosis propuestas de daptomicina para pacientes con función renal normal oscilan entre 4 y 6 mg/kg/día con una reducción del 50 % de las dosis cuando la TFG desciende por debajo de 30 ml/min (10). Sin embargo, se sabe que estas dosis son en gran medida inadecuadas independientemente de la gravedad de la infección. El régimen de dosificación que varía de 6 a 8 mg/kg/día a 10 a 12 mg/kg/día se recomienda actualmente en la mayoría de las guías (11), (12), (13). En pacientes con ERC teóricamente se podría aplicar una simple regla de tres, es decir, reducir estas dosis más altas en un 50% cuando la TFG es  $< 30$  ml/min. Sin embargo, en la práctica, solo los datos clínicos obtenidos de estos pacientes específicos pueden garantizar un uso seguro y eficaz. De hecho, la farmacocinética de las drogas no es lineal. Están implicados mecanismos saturables (transporte, metabolismo). Para un mismo nivel de función renal, un antibiótico eficaz y bien tolerado a una dosis reducida en una determinada indicación



puede volverse tóxico y/o ineficaz a una dosis mayor en otra indicación, aunque utilizando el mismo coeficiente de reducción de dosis. Estudios de daptomicina en pacientes con ERC y diálisis han demostrado que la administración del fármaco a dosis de 10 mg/kg cada 48 horas fue una buena elección en estos pacientes (14), (15).

Algunos antibióticos como tedizolid no requieren ajuste de dosis en pacientes con ERC ya que no se han observado cambios farmacocinéticos significativos en estos pacientes (16). Para otras moléculas, como la doxiciclina, el aclaramiento renal disminuido observado en pacientes con ERC se compensa con un aumento del aclaramiento extrarrenal (17). Otros antibióticos, como la ceftriaxona, se utilizan en pacientes con ERC sin ajustar la dosis, en dosis de hasta 4 g/día. A pesar de los cambios farmacocinéticos observados en pacientes con ERC, la relación riesgo/beneficio sigue siendo favorable a la sobredosis. El ajuste de la dosis a la función renal conlleva un alto

riesgo de ineficacia, aunque la sobredosis se tolera relativamente bien (18,19).

Sin embargo, si no es necesario un ajuste en una dosis dada, puede ser necesario hacerlo para una dosis más alta, de lo contrario puede ocurrir una sobredosis. Para ceftriaxona, se recomiendan dosis de 75 a 100 mg/kg/día en 1 o 2 infusiones para infecciones del sistema nervioso central, pero no hay datos disponibles en pacientes con enfermedad renal a tales dosis. Dada la gravedad de la infección y en ausencia de una alternativa terapéutica, se debe considerar la administración empírica de dosis completa en estos pacientes, vigilando de cerca la aparición de efectos adversos relacionados con la sobredosificación. Se han informado varios casos de toxicidad neurológica después de la administración de ceftriaxona en pacientes con ERC y diálisis en dosis que oscilan entre 1 y 4 gramos por día (20), (21).

La ERC requiere seguimiento terapéutico farmacológico. La medición de los



niveles plasmáticos está justificada para todos los antibióticos, y en particular para aquellos con un índice terapéutico estrecho, para evaluar su eficacia (concentración máxima para antibióticos dependientes de la concentración, concentración residual para los dependientes del tiempo) y su toxicidad (concentración residual). Aunque se está desarrollando rápidamente en los grandes centros de salud, la monitorización de fármacos terapéuticos sigue siendo insuficiente en otros lugares y, por lo general, solo se centra en unas pocas moléculas (glucopéptidos, aminoglucósidos, ceftazidima, etc.).

Los antibióticos no nefrotóxicos sin necesidad de ajustar la dosis deben ser favorecidos en pacientes con ERC. También se debe tener en cuenta el sitio y la gravedad de la infección, la documentación bacteriológica y el impacto ecológico del antibiótico. En su defecto, se debe seleccionar un antibiótico con un ajuste de dosis conocido, cuya eficacia y seguridad

hayan sido evaluadas en estudios apropiados, o un antibiótico con un índice terapéutico amplio y una monitorización fácil de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Las prescripciones empíricas deben evitarse en la medida de lo posible para evitar las consecuencias potencialmente graves de una sobredosis o una infradosificación.

Estas recomendaciones deben ser consideradas como base para la prescripción. Deben adaptarse a la presentación clínica del paciente, teniendo en cuenta otras comorbilidades (especialmente la obesidad). En todos los casos, la terapia antibiótica efectiva debe reevaluarse dentro de las 48 a 72 horas, según los hallazgos clínicos y de laboratorio, y la tolerabilidad debe controlarse de cerca.

## REFERENCIAS

1. V. Bongard, J. Dallongeville, D. Arveiler, J.-B. Ruidavets, D. Cottel,

- A. Wagner, et al. (Assessment and characteristics of chronic renal insufficiency in France) *Ann Cardiol Angeiol*, 61 (4) (2012), pp. 239-244
2. G. Breton, M. Froissart, N. Janus, V. Launay-Vacher, C. Berr, C. Tzourio, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function – the Three-City population-based study *Nephrol Dial Transplant*, 26 (9) (2011), pp. 2852-2859
3. D.W. Johnson, S.J. Fleming. The use of vaccines in renal failure *Clin Pharmacokinet*, 22 (6) (1992), pp. 434-446.
4. Agence de la biomédecine Rapport REIN (2015) (Accessed on October 25, 2017) [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2015.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2015.pdf)
5. S. Deshayes, A. Coquerel, R. Verdon. Neurological adverse effects attributable to  $\beta$ -lactam antibiotics: a literature review. *Drug Saf*, 40 (12) (2017), pp. 1171-1198
6. F.A. Manian, W.J. Stone, R.H. Alford Adverse antibiotic effects associated with renal insufficiency *Rev Infect Dis*, 12 (2) (1990), pp. 236-249
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease *Kidney Inter Suppl*, 3 (2013), pp. 1-150
8. P. Delanaye, M. Flamant, É. Cavalier, F. Guerber, T. Vallotton, O. Moranne, et al. (Dosing adjustment and renal function: which equation(s)?) *Nephrol Ther*, 12 (1) (2016), pp. 18-31
9. D.N. Gilbert Urinary tract infections in patients with chronic renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1 (2) (2006), pp. 327-331.
10. Base de donnée publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>. (Accessed on October 26, 2017).

11. E. Senneville, J. Caillon, B. Calvet, F. Jehl. Towards a definition of daptomycin optimal dose: lessons learned from experimental and clinical data *Int J Antimicrob Agents*, 47 (1) (2016), pp. 12-19
12. G.G. Aubin, C. Deschanvres, D. Boutoille, P. Abgueguen, S. Corvec, J. Caillon, et al. Daptomycin use: where is the truth? *Future Microbiol*, 12 (2017), pp. 9-12
13. N. Sandoval, S. Grau, L. Sorlí, M. Montero, E. Esteve, J.P. Horcajada. Clinical experience with the use of daptomycin in a tertiary care teaching hospital in Barcelona, Spain *Future Microbiol*, 10 (7) (2015), pp. 1145-1154
14. S. Marchand, M. Lauda, G. Le Moal, P. Gobin, W. Couet, F. Roblot. Pharmacokinetics of daptomycin in a patient with severe renal failure not receiving dialysis. *Antimicrob Agents Chemother*, 57 (6) (2013), pp. 2898-2899
15. J. Diolez, N. Venisse, S. Belmouaz, M.-A. Bauwens, F. Bridoux, G. Beraud. Pilot pharmacokinetic study of high-dose daptomycin in hemodialysis patients with infected medical devices *Am J Kidney Dis*, 70 (5) (2017), pp. 732-734
16. S. Flanagan, S.L. Minassian, D. Morris, R. Ponnuraj, T.C. Marbury, H.W. Alcorn, et al. Pharmacokinetics of tedizolid in subjects with renal or hepatic impairment *Antimicrob Agents Chemother*, 58 (11) (2014), pp. 6471-6476
17. G. Houin, F. Brunner, T. Nebout, M. Cherfaoui, G. Lagrue, J.P. Tillement. The effects of chronic renal insufficiency on the pharmacokinetics of doxycycline in man *Br J Clin Pharmacol*, 16 (3) (1983), pp. 245-252
18. I.H. Patel, J.G. Sugihara, R.E. Weinfeld, E.G. Wong, A.W. Siemsen, S.J. Berman. Ceftriaxone pharmacokinetics in patients with various degrees of renal impairment *Antimicrob Agents Chemother*, 25 (4) (1984), pp. 438-442

19. N. Fernández-Hidalgo, B. Almirante, J. Gavaldà, M. Gurgui, C. Peña, A. de Alarcón, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis *Clin Infect Dis*, 56 (9) (2013), pp. 1261-1268
20. Y. Inoue, Y. Doi, T. Arisato, S. Sugioka, K. Koga, K. Nishioka, et al. Three cases of hemodialysis patients receiving high-dose ceftriaxone: serum concentrations and its neurotoxicity. *Kidney Int Rep*, 2 (5) (2017), pp. 984-987
21. K.B. Kim, S.M. Kim, W. Park, J.S. Kim, S.K. Kwon, H.-Y. Kim. Ceftriaxone-induced neurotoxicity: case report, pharmacokinetic considerations, and literature review. *J Korean Med Sci*, 27 (9) (2012), pp. 1120-1123
22. N. Allou, A. Bouteau, J. Allyn, A. Snauwaert, D. Valance, J. Jabot, et al. Impact of a high loading dose of amikacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Ann Intensive Care*, 6 (1) (2016), p. 106
23. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamicin, tobramycin, netilmicin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring
24. F.S. Taccone, P.-F. Laterre, H. Spapen, T. Dugernier, I. Delattre, B. Layeux, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Lond Engl*, 14 (2) (2010), p. R53
25. R. Gauzit, R. Cohen, C. Chidiac, Y. Péan, J.-D. Cavallo, E. Bingen, et al. Rapport ANSM Mars 2011 : “Bon usage des aminosides administrés par voie injectable gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine – Mise au point”. (Disponible à l’adresse URL suivante : <http://ansm.sante.fr/>. Accessed on April 30, 2015).

26. SPILF/GPIP 2011.

Recommandations de bonne pratique antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant.

<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>. (Accessed on March 15, 2017).

27. SPILF 2015. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte.

<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>. (Accessed on March 15, 2017).

28. S. Karie, V. Launay-Vacher, G. Deray. GPR antibactériens. 3ème Édition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Méditions International, Paris (2008)

29. A. Leroy, G. Humbert, M. Godin, J.P. Fillastre. Pharmacokinetics of cefadroxil in patients with impaired renal function. *J Antimicrob*

*Chemother*, 10 (Suppl. B) (1982), pp. 39-46

30. SFAR. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (2010) (Accessed on March 21, 2017). [http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2\\_AFAR\\_Antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle.pdf](http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_AFAR_Antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle.pdf)

31. Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock SPILF/GPIP, 2016.

<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2016-alternatives-penicillines-m-injectables.pdf>. (Accessed on March 24, 2017).

32. Spondylodiscites SPILF, 2007. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2016-alternatives-penicillines-m-injectables.pdf>. (Accessed on March 24, 2017).

33. HAS 2014 Infection récente de prothèse de hanche ou genou. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2016-alternatives->

penicillines-m-injectables.pdf.

(Accessed on March 24, 2017).

34. Infections ostéo-articulaires sur matériel SPILF, 2008.

<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2016-alternatives-penicillines-m-injectables.pdf>.

(Accessed on March 24, 2017).

35. Y. Yamashita, H. Kamiyama, A. Yamamoto, H. Kanoh, Y. Yuhki, A. Ueda, et al. Relationship between PK/PD of cefepime and clinical outcome in febrile neutropenic patients with normal renal function. *Yakugaku Zasshi*, 136 (12) (2016), pp. 1641-1649

36. T.M. Chapuis, E. Giannoni, P.A. Majcherczyk, R. Chioléro, M.-D. Schaller, M.M. Berger, et al. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care Lond Engl*, 14 (2) (2010), p. R51

37. ANSM. Céfépime : rappel des risques de réactions graves lors du non respect des posologies recommandées notamment en cas de d'insuffisance rénale – Point d'Information (2014).

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cefepime-rappel-des-risques-de-reactions-graves-lors-du-non-respect-des-posologies-recommandees-notamment-en-cas-de-d-insuffisance-renale-Point-d-Information> (Accessed on March 21, 2017)

38. D.R. Guay, R.C. Meatherall, G.K. Harding, G.R. Brown. Pharmacokinetics of cefixime (CL 284,635; FK 027) in healthy subjects and patients with renal insufficiency. *Antimicrob Agents Chemother*, 30 (3) (1986), pp. 485-490

39. SPILF 2009. Prise en charge des méningites bactériennes de l'adulte (2009). [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/\\_documents/consensus/2008-Meningites-court.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2008-Meningites-court.pdf) (Accessed on March 14, 2017) Google Scholar

40. B. Brink, E. Kimland, M. von Euler. (An unusual case of a side effect. Cefotaxime-induced confusion in a patient with renal failure).

Lakartidningen, 100 (28–29) (2003), pp. 2370-2371

41. H. Guet-Revillet, A. Emirian, M. Groh, B. Nebbad-Lechani, E. Weiss, O. Join-Lambert, et al.

Pharmacological study of cefoxitin as an alternative antibiotic therapy to carbapenems in treatment of urinary tract infections due to extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* Antimicrob Agents Chemother, 58 (8) (2014), pp. 4899-4901

42. G.R. Aronoff, W.M. Bennett, J.S. Berns, et al.. Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults and children (5th ed.), American College of Physicians, Philadelphia (2007)

43. ANSM. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte (2010). [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf)

44. A.R. Tunkel, R. Hasbun, A. Bhimraj, K. Byers, S.L. Kaplan, W.

Michael Scheld, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. Clin Infect Dis (2017), 10.1093/cid/ciw861

45. A.C. Kalil, M.L. Metersky, M. Klompas, J. Muscedere, D.A. Sweeney, L.B. Palmer, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis, 63 (5) (2016), pp. e61-e111

46. H. Merdjan, A. Tarral, S. Das, J. Li. Phase 1 study assessing the pharmacokinetic profile and safety of avibactam in patients with renal impairment. J Clin Pharmacol, 57 (2) (2017), pp. 211-218

47. A. Torres, J.W. Mouton, F. Pea. Pharmacokinetics and dosing of ceftobiprole medocaril for the treatment of hospital- and community-acquired pneumonia in different patient populations. Clin

Pharmacokinet, 55 (12) (2016), pp. 1507-1520

48. B. Roos, A. Schmitt-Hoffmann, M. Schleimer, et al. Safety and pharmacokinetics of BAL5788 in healthy subjects with normal or impaired renal function (abstract A-23). 43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology; 2003 Sep 14–17; Chicago (IL) (2003)

49. A.J. Xiao, B.W. Miller, J.A. Huntington, D.P. Nicolau. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol*, 56 (1) (2016), pp. 56-66

50. W.D. Oliver, E.L. Heil, J.P. Gonzales, S. Mehrotra, K. Robinett, P. Saleeb, et al. Ceftolozane-tazobactam pharmacokinetics in a critically ill patient on continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*, 60 (3) (2015), pp. 1899-1901

51. M. Wooley, B. Miller, G. Krishna, E. Hershberger, G. Chandorkar. Impact of renal function on the pharmacokinetics and safety of ceftolozane-tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother*, 58 (4) (2014), pp. 2249-2255

52. M.C. Porter, B.A. Henderson, P.E. Healy, G.W. Coombs, P.R. Ingram, D. McLellan, et al. Can interchangeability of lincosamides be assumed in clinical practice? Comparative MICs of clindamycin and lincomycin for *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* and *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*, 69 (3) (2014), pp. 856-857

53. J. Spížek, T. Režanka. Lincomycin, clindamycin and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol*, 64 (4) (2004), pp. 455-464

54. C. Liu, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children (2011).

[https://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient\\_Care/PDF\\_Library/MRSA.pdf](https://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/PDF_Library/MRSA.pdf)

55. K. Gupta, T.M. Hooton, K.G. Naber, B. Wullt, R. Colgan, L.G. Miller, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 52 (5) (2011), pp. e103-e120.

56. A. Shah, J. Lettieri, R. Blum, S. Millikin, D. Sica, A.H. Heller. Pharmacokinetics of intravenous ciprofloxacin in normal and renally impaired subjects. *J Antimicrob Chemother*, 38 (1) (1996), pp. 103-116

57. C. Chidiac, SPILF working group. Update on a proper use of systemic fluoroquinolones in adult patients (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin. SPILF) *Med Mal Infect*, 45 (9) (2015), pp. 348-373

58. M. Taubert, M. Zoller, B. Maier, S. Frechen, C. Scharf, L.-M. Holdt, et al. Predictors of inadequate linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients *Antimicrob Agents Chemother*, 60 (9) (2016), pp. 5254-5261

59. Y. Hanai, K. Matsuo, M. Ogawa, A. Higashi, I. Kimura, S. Hirayama, et al. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia. *J Infect Chemother*, 22 (8) (2016), pp. 536-542

60. D. Yahav, A. Lador, M. Paul, L. Leibovici. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 66 (9) (2011), pp. 1963-1971

61. G. De Pascale, L. Montini, M. Pennisi, V. Bernini, R. Maviglia, G. Bello, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care Lond Engl*, 18 (3) (2014), p. R90

62. C. Eckmann, P. Montravers, M. Bassetti, K.F. Bodmann, W.R. Heizmann, M. Sánchez García, et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother*, 68 (Suppl. 2) (2013), pp. ii25-ii35
63. M. Tsala, S. Vourli, G.L. Daikos, A. Tsakris, L. Zerva, J.W. Mouton, et al. Impact of bacterial load on pharmacodynamics and susceptibility breakpoints for tigecycline and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*, 72 (1) (2017), pp. 172-180
64. Y. Cai, R. Wang. Tigecycline: benefits and risks. *Lancet Infect Dis*, 11 (11) (2011), pp. 804-805.  
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
65. J.M. Korth-Bradley, S.M. Troy, K. Matschke, G. Muralidharan, R.J. Fruncillo, J.L. Speth, et al. Tigecycline pharmacokinetics in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*, 52 (9) (2012), pp. 1379-1387
66. J.A. Roberts, F.S. Taccone, A.A. Udy, J.-L. Vincent, F. Jacobs, J. Lipman. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother*, 55 (6) (2011), pp. 2704-2709
67. A.S. Alobaid, M. Hites, J. Lipman, F.S. Taccone, J.A. Roberts. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: a structured review. *Int J Antimicrob Agents*, 47 (4) (2016), pp. 259-268
68. R. Álvarez, L.E. López Cortés, J. Molina, J.M. Cisneros, J. Pachón. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 60 (5) (2016), pp. 2601-2609
69. E. Pilly. *Maladies infectieuses et tropicales 2016*. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses

et Tropicales (CMIT), 25e édition (1 septembre 2015). Alinéa Plus, Pilly (2016)

70. ANSM. Lettres aux professionnels de santé/Réévaluation des pénicillines du groupe M oxacilline et cloxacilline (2011).

<http://ansm.sante.fr/content/download/33715/441787/version/1/file/lp-110520Penicilline.pdf>

71. E.F. Berbari, S.S. Kanj, T.J. Kowalski, R.O. Darouiche, A.F. Widmer, S.K. Schmitt, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*, 61 (6) (2015), pp. e26-e46

72. D. van de Beek, C. Cabellos, O. Dzapova, S. Esposito, M. Klein, A.T. Kloek, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis *Clin Microbiol Infect*, 22 (Suppl. 3) (2016), pp. S37-S62

73. G. Habib, P. Lancellotti, B. Iung. 2015 ESC Guidelines on the management of infective endocarditis: a big step forward for an old disease. *Heart Br Card Soc*, 102 (13) (2016), pp. 992-994

74. J. Fishbain, A.Y. Peleg. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis*, 51 (1) (2010), pp. 79-84

75. Société française de dermatologie. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles (2016). [http://www.sfdermato.org/media/image/upload-editor/files/Guidelines%202016\(1\).pdf](http://www.sfdermato.org/media/image/upload-editor/files/Guidelines%202016(1).pdf)

76. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines (2015). [http://www.sfdermato.org/media/image/upload-editor/files/Guidelines%202016\(1\).pdf](http://www.sfdermato.org/media/image/upload-editor/files/Guidelines%202016(1).pdf)

77. T. Komatsu, T. Inomata, I. Watanabe, M. Kobayashi, H. Kokubun, J. Ako, et al. Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of penicillin G in patients with infective endocarditis.

J Pharm Health Care Sci, 2 (2016), p. 9

78. C.A. Johnson, C.E. Halstenson, J.S. Kelloway, B.E. Shapiro, S.W. Zimmerman, A. Tonelli, et al. Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in patients with renal disease. *Clin Pharmacol Ther*, 51 (1) (1992), pp. 32-41

79. T. Ferry, A. Sénéchal, M.-C. Gagnieu, A. Boibieux, F. Laurent, T. Perpoint, et al. Prolonged subcutaneous high dose (1 g bid) of Ertapenem as salvage therapy in patients with difficult-to-treat bone and joint infection. *J Infect*, 65 (6) (2012), pp. 579-582

80. J.S. Solomkin, J.E. Mazuski, J.S. Bradley, K.A. Rodvold, E.J.C. Goldstein, E.J. Baron, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect*, 11 (1) (2010), pp. 79-109

81. K.-H. Lee, Y.-F. Ueng, C.-W. Wu, Y.-C. Chou, Y.-Y. Ng, W.-C. Yang.

The recommended dose of ertapenem poses a potential risk for central nervous system toxicity in haemodialysis patients – case reports and literature reviews. *J Clin Pharm Ther*, 40 (2) (2015), pp. 240-244

82. F. Thalhammer, W.H. Hörl. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*, 39 (4) (2000), pp. 271-279

83. H. Xu, W. Zhou, D. Zhou, J. Li, N. Al-Huniti. Evaluation of aztreonam dosing regimens in patients with normal and impaired renal function: a population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation analysis. *J Clin Pharmacol*, 57 (3) (2017), pp. 336-344

84. Prise en charge des personnes vivant avec le VIH. <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>



85. R.L. Chaves, A. Chakraborty, D. Benziger, S. Tannenbaum. Clinical and pharmacokinetic considerations for the use of daptomycin in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia and severe renal impairment. *J Antimicrob Chemother*, 69 (1) (2014), pp. 200-210