

## Revisión

Natalia De la Llama-Celis  
Rafael Huarte-Lacunza  
Cristina Gómez-Baraza  
Iciar Cañamares-Orbis  
Manuel Sebastián-  
Aldeanueva  
Raquel Arrieta-Navarro

# Equinocandinas: buscando diferencias. El ejemplo de su uso en pacientes sometidos a técnicas continuas de reemplazamiento renal

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

## RESUMEN

Las equinocandinas tienen un papel creciente en el tratamiento de las infecciones fúngicas, sobre todo por su novedoso mecanismo de acción. Esto se refleja en las guías de tratamiento recientemente publicadas, pero, ni los estudios "in vitro" o en animales, ni los estudios clínicos muestran diferencias claras entre las tres del grupo. Cuestiones sobre la eficacia clínica comparativa, el perfil farmacocinético en poblaciones especiales, la justificación de su coste o su papel en la terapéutica permanecen sin respuesta. Comparten muchas características comunes pero los tres proveedores mantienen estrategias de marketing que buscan su diferenciación. Aunque existen similitudes en aspectos de su farmacocinética (FC), los datos en pacientes sometidos a técnicas continuas de reemplazamiento renal (TCRR), son limitados. La FC de la eliminación de fármacos en pacientes críticos sometidos a TCRR es muy compleja, con muchas variables que afectan al aclaramiento. Esta revisión esboza los principios básicos que determinan si es necesario el ajuste de dosis y compara las dos publicaciones actualmente disponibles sobre la FC de micafungina y anidulafungina en pacientes sometidos a TCRR

**Palabras Clave:** equinocandinas, farmacocinética, técnicas continuas de reemplazamiento renal.

## Echinocandins: searching for differences. The example of their use in patients requiring continuous renal replacement therapy

## ABSTRACT

The echinocandins have a growing role in the treatment of fungal infections because of their novel mechanism of ac-

tion. This is reflected in recently published management guidelines, but available in vitro data, animal studies, and clinical studies do not clearly differentiate the three agents in class. Comparative clinical efficacy among agents within the class, pharmacokinetic profiles in special populations, pharmacoeconomics justifications, and place in therapy have been largely unanswered. They share many common properties but marketing strategies of drug manufacturers are engaged in product differentiation. Although exist similarities in the pharmacokinetic (PK) profiles of the echinocandins, limited data have been published regarding their pharmacokinetics in continuous renal replacement therapy (CRRT) patients. The pharmacokinetics of drug removal in critically ill patients receiving CRRT is very complex, with multiple variables affecting clearance. This review outlines the basic principles that determine whether a dose adjustment is required. Two studies with data on PK parameters of micafungin and anidulafungin in CRRT patients have been published and are compared following that basic principles in the review.

**Key Words:** echinocandins, pharmacokinetics, continuous renal replacement therapy,

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los recientes avances tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas, éstas siguen suponiendo una importante causa de morbilidad en nuestros hospitales y una considerable carga económica para el sistema sanitario. Afortunadamente en los últimos años hemos asistido a un gran impulso en el desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos, especialmente a la aparición de un grupo de fármacos con un nuevo mecanismo de acción: las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina).

Las equinocandinas son inhibidores no competitivos de la síntesis del glucano, la pieza clave de la red de microfibrillas que constituye la pared fúngica. El resultado de la inhibición es la inestabilidad osmótica y la lisis celular y por similitud con el mundo de las bacterias, algunos autores les han llamado las "penicilinas antifúngicas".

Correspondencia:  
Rafael Huarte Lacunza  
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet  
Paseo Isabel la Católica 1-3. 50009 Zaragoza  
Email: rhuarte@salud.aragon.es

Con la comercialización del primer fármaco del grupo, la caspofungina, la labor de marketing de la industria farmacéutica que la desarrolló iba destinada a competir con otros grupos de antifúngicos con distinto mecanismo de acción como los azoles o la anfotericina, buscando su lugar en la terapéutica. Sin embargo, en el momento actual, la existencia de tres moléculas dentro del mismo grupo hace que se haya fomentado la lucha entre proveedores por encontrar diferencias que les aporten alguna ventaja sobre las dos restantes.

Como grupo comparten muchas características comunes pero con el tiempo han ido apareciendo numerosas publicaciones que tratan de mostrar diferencias entre ellas que podrían explotarse en la práctica clínica en distinto grado.

Existen numerosas revisiones<sup>1-3</sup> que tratan de recoger esas posibles diferencias entre las tres moléculas y el tema surge como debate en muchas reuniones de expertos y en monográficos de revistas<sup>4</sup>. No existen estudios "head to head" de comparación de la eficacia entre ellas, salvo una publicación<sup>5</sup> que compara micafungina y caspofungina y concluye que no existen diferencias en la respuesta. Por ello, los temas diferenciales más recurrentes han sido las indicaciones aprobadas para cada una en sus respectivas fichas técnicas (especialmente en lo referente al uso en la edad pediátrica), el distinto perfil de interacciones de cada equinocandina con otros fármacos, la distinta concentración mínima inhibitoria "in vitro" de cada una para distintas especies de candida, las diferencias en el perfil de efectos adversos y en los últimos tiempos, la posibilidad de uso en pacientes críticos sometidos a hemofiltración sin necesidad de ajuste de dosis.

Es en este último tema donde recientemente hemos asistido en nuestro medio a una intensa campaña de marketing, que ha supuesto incluso la publicación de artículos de revisión por expertos avalando el uso de micafungina en este tipo de pacientes<sup>6</sup>. La opinión está basada principalmente en la publicación de Hirata et al.<sup>7</sup> en la que se concluía que micafungina no necesita ajuste de dosis cuando se administra a pacientes sometidos a terapia de sustitución renal. Posteriormente se publicó el trabajo de Leiner et al.<sup>8</sup> realizado con anidulafungina y cuya conclusión era igualmente que no era necesario un ajuste de dosis, pero que ha sido contestado en algunos foros por el hecho de que en el artículo figura que un 20% del fármaco era adsorbido en la membrana del hemofiltro, con lo que se pone en duda la conveniencia de su uso en estos pacientes sin ajustar la dosis.

El objetivo de esta revisión es tratar de aclarar los aspectos que pueden ser más relevantes a la hora de valorar la necesidad del ajuste de dosis de un fármaco administrado en estas circunstancias y si las dos publicaciones mencionadas pueden servir para llevar a cabo un posicionamiento terapéutico de cada equinocandina.

## FUENTES

Para la realización de esta revisión se han realizado búsquedas bibliográficas amplias, utilizando las siguientes palabras clave o términos Mesh: echinocandins, pharmacokinetics,

renal replacement therapy en las siguientes fuentes documentales: Medline, Embase y "The Cochrane Library".

## TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL Y FACTORES QUE AFECTAN AL AJUSTE DE DOSIS DE FÁRMACOS

La mortalidad por fracaso renal agudo suele ser elevada especialmente en pacientes críticos, por ello se han desarrollado distintas técnicas para disminuir la morbimortalidad, destacando la introducción de las diferentes técnicas de sustitución renal continua. En 1977, Kramer introduce por primera vez la sustitución renal continua mediante la hemofiltración arteriovenosa continua (HAVC). Posteriormente se han desarrollado variaciones sobre estas técnicas. La mayor ventaja de estas nuevas formas de diálisis es la eliminación, lenta pero continua, de líquidos y solutos. Generalmente son mejor toleradas por el paciente crítico que las técnicas convencionales.

Las técnicas continuas de reemplazamiento renal (TCRR) pueden afectar a los niveles de fármacos en función de distintos factores que van desde la propia técnica de depuración que se utilice, de la molécula que estemos estudiando, del propio paciente y en parte de la interrelación entre ellas. Todos estos factores deben ser tenidos en cuenta a la hora de determinar si la proporción de molécula que depuramos por nuestra TCRR es significativa y si es necesario ajustar su dosificación y como hacerlo para alcanzar el objetivo terapéutico<sup>9-10</sup>.

En lo referente a la técnica, lo primero que hay que tener en cuenta es si estamos utilizando un proceso de convección, de difusión o mixto, el tipo de membrana y su permeabilidad, la capacidad de adsorción, etc.

Entre los factores que dependen del paciente, hay que analizar la composición del medio interno, la situación de aclaración efectivo por las distintas vías por las que se puede eliminar un fármaco y si existe algún tratamiento concomitante que pueda interactuar con el proceso.

Los factores que dependen del fármaco son principalmente el volumen de distribución, la fracción unida y no unida a proteínas, el tamaño molecular y la carga iónica.

A continuación se revisan los factores de los que depende la eliminación de un fármaco en las TCRR, comentando de forma paralela las publicaciones de Hirata et al. y Leitner et al. para tratar de analizar si sus conclusiones pueden ser aplicables en nuestro medio y de manera generalizada para todos los pacientes sometidos a estas técnicas.

### Factores que dependen de la técnica

Si atendemos al tipo de técnica utilizado, la primera diferencia entre los dos estudios estriba en que el de micafungina se realiza con hemodiafiltración continua mientras que el de anidulafungina se hace en pacientes sometidos a hemofiltración continua veno venosa.

Se ha referido en estudios de antibióticos que el aclaramiento total del fármaco varía ampliamente utilizando distintas

técnicas y por ello consideran que los datos así obtenidos son de poco valor informativo a la hora de plantear cuidados prospectivos de los pacientes<sup>11</sup>. Normalmente con la hemodiafiltración se consigue un mayor porcentaje de eliminación. Combina el efecto de diálisis y de hemofiltración y el aclaramiento se debe a una mezcla e interacción entre difusión y convección.

Una importante característica que determina el funcionamiento de estos dispositivos es el coeficiente de ultrafiltración (Uc) el cual constituye una cualidad intrínseca de cada modelo y/o de la marca del hemofiltro. Este coeficiente está determinado por el tipo de membrana usado en la manufactura de estos dispositivos y es una función del número de poros por unidad de área, el diámetro de los poros, y la longitud de los poros desde el lado sanguíneo hasta el lado efluente del sistema<sup>12</sup>.

La siguiente diferencia entre los dos estudios publicados se encuentra en el tipo de membrana utilizado y la velocidad de filtración. En el estudio de micafungina se utiliza un filtro cuya membrana es de polimetilmetacrilato y la sangre era bombeada a través del filtro con un flujo de 1 a 1,5 ml/kg/min. En el de anidulafungina se usó una membrana de polimetilsulfona y el flujo era superior al del otro estudio con 160-180 ml/min. También era diferente la tasa de ultrafiltración, con 800 a 1.300 ml/h para el estudio de micafungina y 25ml/min para anidulafungina.

El aclaramiento de fármacos en los filtros tiende a ser mayor cuanto mayor es la velocidad del flujo, aunque esta diferencia se hace menor con moléculas más grandes<sup>10</sup>.

Existen publicaciones sobre las características de las membranas que recogen que, en la química de los polímeros, pequeñas modificaciones estructurales o de la secuencia de monómeros pueden originar sustanciales diferencias de las propiedades físicas y de interacción biológica del material<sup>19,13</sup>. Incluso una misma membrana teórica, fabricada por compañías diferentes, pueda diferir considerablemente en cuanto a sus características de depuración o biocompatibilidad.

Además, en el estudio de anidulafungina se menciona la superficie de la membrana (1,2m<sup>2</sup>), dato que no aparece en el de micafungina. Se sabe que el aumento de la superficie de la membrana aumenta la convección y la difusión<sup>14</sup>. También lleva implícita una mayor adsorción<sup>15</sup>.

### Factores dependientes del paciente

Como ya se ha comentado, entre los factores que pueden influir en la mayor o menor eliminación de fármacos con las técnicas de TCRR, varios de ellos dependen de la situación del paciente, sobre todo porque pueden influir en la farmacocinética y en aspectos como la cantidad de proteínas a las que puede unirse el fármaco, o el pH de la sangre que puede afectar a la carga iónica.

La fracción de fármaco no unida a proteínas plasmáticas es la fracción farmacológicamente activa, metabolizable y excretable. Es además la fracción eliminable por TCRR.

En general, las dos publicaciones comentadas obvian la presentación de estos datos. Ninguno de ellas analiza los

niveles de proteínas plasmáticas, aunque se sabe que existe gran variabilidad interindividual y especialmente en pacientes críticos<sup>16</sup>.

En el trabajo de Hirata (micafungina), solamente 4 de los pacientes del estudio son sometidos a hemodiafiltración y de ellos hay uno que por haber recibido dos dosis diarias no se incluyó en los resultados. En los tres de los que se dispone información, la concentración de fármaco en el ultrafiltrado es mínima, aunque se observa una gran variación en la concentración en sangre (de 6 a 25 mg/L) y también en los datos de aclaramiento, aunque la media es igual en los pacientes sometidos a hemodiafiltración y en los que no la reciben y al no haber diferencias en la concentración de fármaco en las dos vías, la conclusión del estudio es que no se necesita ajuste de dosis. Las dosis de micafungina empleadas van desde 150 a 300 mg, aunque en los tres incluidos en los resultados que reciben hemodiafiltración solo se habían administrado 150 mg.

En el estudio de anidulafungina 10 pacientes fueron sometidos a hemofiltración y 8 de ellos la continuaron durante los 3 días del estudio. Utilizan una dosis de carga de 200 mg y luego 100 mg día y presentan los datos del AUC obtenido en la rama arterial y en la rama venosa. No se observó anidulafungina en el ultrafiltrado, pero si una diferencia media del 20% entre los valores de AUC mencionados. Esta diferencia se debe a un proceso de adsorción al material sintético de la membrana y va disminuyendo con el tiempo (máximo a las dos horas y con una media del 9% a las 72 horas). Este efecto decreciente puede ser debido a un fenómeno de saturación. En el estudio de micafungina no se observa ese proceso adsorptivo, aunque como ya se ha mencionado se utiliza otro tipo de filtro.

La adsorción a los filtros de membrana supone una mayor eliminación de fármaco del plasma y los distintos filtros tienen una capacidad adsorptiva diferente. Sin embargo, la adsorción es un proceso saturable y su influencia en la eliminación de un fármaco dependerá de la frecuencia del cambio de filtro de forma que si se cambian cada 18-24 horas, la adsorción tiene una influencia menor en la eliminación. No hay estudios sobre la capacidad adsorptiva de distintos filtros para muchos fármacos y la adsorción al filtro no suele tenerse en cuenta en las guías de dosificación<sup>17</sup>.

### Factores que dependen del fármaco

El tercer grupo de factores que pueden contribuir a la eliminación de un fármaco en las TCRR son los que dependen del propio fármaco.

Las técnicas de hemofiltración están basadas en el transporte convectivo de solutos. Para poder ser eliminada por hemofiltración una sustancia debe estar en el agua plasmática en forma libre. Su tamaño molecular debería ser inferior al del poro de la membrana aunque la adsorción a la membrana podría representar una vía alternativa de eliminación. La capacidad de un soluto para atravesar la membrana queda expresado por su coeficiente de tamizado (sieving coefficient SC). El SC es la proporción de la concentración de soluto en el ultrafiltrado y en el agua plasmática. Un valor de SC=1 significa un paso total

a través de la membrana y un  $SC = 0$  significa que no existe paso alguno a través de la membrana

Entre los parámetros dependientes del fármaco que pueden influir en un mayor o menor grado de eliminación por estas técnicas está el volumen de distribución (Vd). A pesar de que se ha demostrado la variabilidad del Vd en el paciente crítico, hay que recalcar que este hecho será clínicamente relevante sólo para aquellos fármacos con Vd muy pequeños.

En teoría, cuanto mayor sea el Vd menor será la cantidad de droga en el compartimento central y menor será la cantidad proporcional eliminada mediante circuitos extracorpóreos.

Anidulafungina presenta el mayor Vd de las tres equinocandinas (0,5 L/kg) y la media en los pacientes del estudio es de 41,27 L, seguida por micafungina (0,22-0,24) y caspofungina (0,14)<sup>1</sup>.

Sin embargo hay que tener en cuenta, que puede haber fármacos con un elevado Vd en los que la hemofiltración tiene un gran impacto en su eliminación porque más importante que el propio Vd sería la "competición" entre las rutas de eliminación fisiológicas y la extracorpórea. Así, un Vd elevado para fármacos con un bajo aclaramiento por las vías fisiológicas, no conlleva automáticamente una eliminación extracorpórea in-significante<sup>17</sup>.

Otro factor relevante es la unión a proteínas plasmáticas del fármaco. La fracción de fármaco no unida a proteínas plasmáticas es la fracción farmacológicamente activa, metabolizable y excretable. Es además la fracción eliminable por TCRR, y se correlaciona bien con el coeficiente de sieving. Las equinocandinas como grupo presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas (aunque algo menor para caspofungina) por lo que según este factor, las técnicas de TCRR no debieran influir en la eliminación de ninguna de las tres aunque como ya se ha comentado, también influiría la situación individual de cada paciente en cuanto a los niveles de proteínas plasmáticas.

En cuanto al tamaño molecular, los tres fármacos tiene un peso molecular elevado, pero si no estuviesen unidas a proteínas plasmáticas, no sería suficiente como para no atravesar el tamaño de poro que habitualmente se usa en esta técnicas (10 a 20 kD)<sup>10,17</sup>.

El otro factor dependiente del fármaco que puede influir es la carga molecular. Como resultado de la propia carga del material del filtro o secundario a un efecto llamado de Gibbs Donnan por el que proteínas negativamente cargadas (albúmina) que captan cationes, se disminuye el transporte transmembrana, si bien es un determinante menor de que las drogas no se depuren por TCRR<sup>18</sup>.

Por último, hay que considerar que según estudios de FC/FD, las equinocandinas presentan un efecto concentración dependiente y tiene un efecto postantifúngico considerable y su máximo efecto se da al maximizar el cociente AUC/CMI según unos estudios o  $C_{max}/CMI$  en otros<sup>19</sup>.

Aunque tampoco está totalmente clarificada la relación de los valores de CMI "in vitro" y la respuesta clínica con estos fármacos y está frecuentemente descrito un efecto paradójico o

"Eagle Effect" (menor respuesta al aumentar la concentración de fármaco por encima de la CMI), habría que considerar que lo más relevante podrían ser las concentraciones pico obtenidas y en principio estas estarían afectadas en menor medida por el efecto de la hemofiltración. En el trabajo de Leitner se menciona que las concentraciones más bajas obtenidas superan en todo momento las CMI descritas para anidulafungina para las distintas especies de candida. Este análisis no sería suficiente teniendo en cuenta el criterio de la relación  $C_{max}/CMI$  como el parámetro FC/FD que mejor explicaría su efecto y que en algunas estimaciones sitúa en 3 veces la CMI mínimo para alcanzar un efecto fungistático y 10 veces la CMI como la concentración pico que maximiza el efecto<sup>20</sup>.

## CONCLUSIONES

Los esfuerzos por buscar diferencias clínicamente relevantes entre las tres equinocandinas están llevando a numerosas publicaciones, revisiones y monografías, a menudo con escaso soporte desde el punto de vista de la evidencia científica. Esta debe ser el pilar sobre el que se sustente la selección de un fármaco en la práctica clínica. La indicación de una u otra equinocandina en pacientes sometidos a TCRR no puede argumentarse en publicaciones como la de Hirata y la de Leitner y ni siquiera son comparables entre ellas. Serían necesarios estudios mucho más completos comparando las tres moléculas frente a la misma técnica, mismo tipo de hemofiltro, misma membrana, flujos etc. y considerando además las variaciones farmacocinéticas interindividuales.

Para estimar la importancia de la eliminación de un fármaco por TCRR, es necesario compararlo con el peso que tienen el resto de las vías de eliminación en el paciente y como estén de comprometidas esas vías de manera individual. Una misma tasa de eliminación por la TCRR, puede ser muy relevante para un fármaco y no serlo en absoluto para otro<sup>10</sup>. En equinocandinas hay que considerar que anidulafungina se elimina principalmente en heces, mientras que caspofungina se elimina en un 41% en orina y micafungina un 41% en heces y menos del 15% en orina<sup>1</sup>.

Además, hay que tener en cuenta que la situación de futuro puede llevar a usar técnicas cada vez más potentes que tratan de eliminar mediadores inflamatorios en el paciente crítico y por ello vayan a ser más exigentes con la eliminación de fármacos que ahora se consideran no afectados. Se ha observado por ejemplo para los carbapenemes que con los cambios en las técnicas a lo largo de los años ha ido aumentando la cantidad de fármaco que se elimina<sup>11</sup>.

Debido a la variedad en las TCRR, sería complicado dar fórmulas de ajuste de dosis (en caso de necesitarlo) que cuadrasen la situación de un paciente individual (con los condicionantes de variabilidad mencionados) y para cada tipo de técnica.

Considerando los aspectos diferenciales ya mencionados, sabemos que en cuanto a las indicaciones aprobadas la experiencia clínica suele equiparar a los distintos fármacos de la

misma clase terapéutica conforme aumenta su uso. Por otro, las diferencias de las CMI "in vitro" tienen menor relevancia si se considera que se plantean nuevos puntos de corte que irán ajustados para cada equinocandina y cada tipo de candida. Además los estudios de FC/FD al proponer que el mejor factor que predice la respuesta es el cociente AUC libre/CMI las iguala porque las mayores CMI de caspofungina en algunos casos se compensarían por una unión a proteínas algo inferior con lo que aumentaría el AUC de fármaco libre; y por último, el hándicap de anidulafungina para su uso en edad pediátrica por su contenido en alcohol ha desaparecido con la nueva formulación<sup>21</sup>. Ya hemos comentado en este artículo la posibilidad de que tampoco la necesidad de ajuste de dosis en pacientes críticos sometidos a TCRR sea un elemento diferencial y por ello, y pese a la cantidad de publicaciones sobre el tema, hay revisiones<sup>22</sup> que plantean que la gran cuestión permanece sin respuesta: ¿hay una diferencia clínicamente relevante entre las equinocandinas que decante su uso según la evidencia publicada?

## BIBLIOGRAFÍA

- Chen SCA, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin Antifungal Drugs in Fungal Infections. A Comparison. *Drugs* 2011; 71: 11-41
- Zaas AK. Echinocandins: a wealth of choice – how clinically different are they? *Curr Op Infect Dis* 2008; 21:426-432
- Eschenauer G, Depestel DD, Carver PL. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3:71-97
- Pemán J, Torre-Cisneros J. Micafungina: nuevos retos y nuevas posibilidades en el tratamiento de la infección fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29 (Supl 2):1-49
- Pappas PG, Rotstein CMF, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ. et al. Micafungin versus Caspofungin for Treatment of Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:883-93
- Alvarez-Lerma F, Grau S, Díaz Y, Fernández J. Experiencia de micafungina en pacientes con técnicas de depuración extrarrenal. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:184-189
- Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, Ogawa F, Yamazaki H, Kikuta A et al. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127:897-901.
- Leitner JM, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Jager W, Bohmdorfer M, Thalhammer F. Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:880-884
- Cotterill S. Antimicrobial prescribing in patients on haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36:773-80.
- Böhler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage. *Kidney Int Suppl* 1999 Nov; (72):S24-8.
- Cirillo I, Vaccaro N, Balis D, Redman R, Matzke GR. Influence of continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodiafiltration on the disposition of doripenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1187-1193
- FitzGerald DJ, Cocere G. Hemofiltration and inflammatory mediators. *Perfusion* 2002; 17(suppl):23-2
- Aljama P, Amate JM, Conde JL. Criterios de clasificación de las membranas. *Nefrología* 1996; 16 Supl.(4):50- 63
- Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46:997-1038.
- Hirayama Y, Oda S, Wakabayashi K, Sadahiro T, Nakamura M, Watanabe E et al. Comparison of Interleukin-6 Removal Properties among Hemofilters Consisting of Varying Membrane Materials and Surface Areas: An in vitro Study. *Blood Purif* 2011; 31:18-25
- Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:645-51
- Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:929-934
- Golper TA, Marx MA. Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Kidney Int* 1998; 53(S66):165-168.
- Pound MW, Townsend ML, Drew RH. Echinocandin pharmacodynamics: review and clinical implications. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1108-18.
- Andes D. In Vivo Pharmacodynamics of antifungal drugs in treatment of candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1179-1186
- Kuti EL, Kuti JL. F. Pharmacokinetics, antifungal activity and clinical efficacy of anidulafungin in the treatment of fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6:1287-300
- Holt SL, Drew RH. Echinocandins: Addressing outstanding questions surrounding treatment of invasive fungal infections. *Am J Health-Syst Pharm* 2011; 68:1207-20