



AGGRAVAMENTO DELLA FUNZIONE RENALE DA VORICONAZOLO IN PAZIENTE ANZIANO CON NEFROPATIA CRONICA AFFETTO DA INFEZIONE DA CANDIDA ALBICANS

Pietro Anastasio, Fabiana Marcarelli, Giancarlo Bilancio, Alessandra Antonia Mele, Natale Gaspare De Santo

Prima Divisione di Nefrologia, Seconda Università degli Studi, Napoli

Voriconazole compromises renal function in an elderly CKD patient with *Candida albicans* infection

There has been a progressive increase in the number of intensive care patients being transferred to nephrology units because of improper dosage of drugs, especially patients with chronic kidney disease (CKD). Voriconazole is a new synthetic triazole derivative with stronger therapeutic activity against fungal infections than fluconazole or itraconazole. Its effectiveness is associated with high nephrotoxicity, affecting patients with CKD in particular. The adverse effects of voriconazole involve several segments of the nephron, particularly the proximal tubule, medullary thick ascending limb, and collecting duct, causing loss of potassium and magnesium and back-diffusion of hydrogen ions.

We report the case of an 86-year-old man with moderate CKD who developed acute renal failure as a result of inadequate dosage of voriconazole. He developed oliguria, electrolyte imbalance and fluid overload requiring hemodialysis. Voriconazole withdrawal associated with short daily hemodialysis treatment led to the recovery of diuresis, kidney function, and electrolyte balance. In conclusion, in elderly patients with liver disease and moderate CKD, thorough evaluation is needed before the administration of voriconazole in order to establish the most appropriate dose. (G Ital Nefrol 2010; 27: 306-11)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Acute Renal Failure, CKD, Nephrotoxicity, Voriconazole

PAROLE CHIAVE:

Insufficienza renale acuta, IRC, Nefrotossicità, Voriconazolo

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Pietro Anastasio
Seconda Università degli Studi di Napoli
Prima Divisione di Nefrologia e Dialisi
Via S. Pansini 5
Ed. 17 - Piano Terra
80131 Napoli
e-mail: pietro.anastasio@unina2.it

INTRODUZIONE

La nefrotossicità da farmaci è una causa di IRA con un'incidenza di circa il 7% nei pazienti con normale funzione renale (1), e del 15.7% nei pazienti con nefropatia cronica sottostante ricoverati in ambiente ospedaliero (2). Di particolare importanza per lo sviluppo di IRA è la dose dei farmaci.

Dal momento che molti farmaci sono escreti per filtrazione glomerulare, gli schemi di dosaggio da somministrare sono generalmente basati sui valori di GFR, stimati attraverso la creatininemia.

È noto che la creatininemia non è un indice esatto di valutazione del filtrato glomerulare, in quanto nei pa-

zienti anziani con ridotta massa muscolare e in quelli con epatopatia, la concentrazione sierica può essere relativamente normale, nonostante una significativa perdita di funzione renale.

Per questo motivo il GFR può essere sovrastimato e la dose terapeutica può essere troppo elevata, predisponendo allo sviluppo di nefrotossicità acuta.

Qui riportiamo un caso di peggioramento acuto della funzione renale in seguito a somministrazione di dosaggio inappropriato di Voriconazolo in un paziente anziano con nefropatia cronica, affetto da candidosi sistemica con emocolture positive per *Candida Spp.*

Il Voriconazolo è un derivato triazolico sintetico, correlato strutturalmente con il Fluconazolo, con un ampio

spettro d'azione fungicida, con un grado di attività terapeutica molto superiore a quello del Fluconazolo nei confronti di alcuni miceti: *Candida Spp.* (*C. Albicans*, *C. Krusei*, *C. Glabrata*, *C. Parapsilopsis* e *C. Tropicalis*) ed *Aspergillus Spp.* È attivo su *C. Neoformans* (molto più di Itraconazolo) su *Fusarium Spp.*, su *Scedosporium Spp.*, e su *Pseudallescheria Boydii* (3-5).

CASO CLINICO

Il paziente (pz) è un maschio di 86 anni affetto da bronchite cronica ostruttiva, epatopatia cronica HCV correlata, ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica di grado moderato (Creatininemia di 2.1 mg/dL, MDRD eGFR stimato: 34 mL/min/1.73m²), vasculopatia cerebrale ed ipertrofia prostatica, con catetere vescicale a permanenza da circa due anni.

Il pz già ricoverato presso l'ospedale di zona circa un mese prima per edema polmonare acuto, a 10 giorni dalla dimissione presentava nuovo episodio di intensa dispnea, motivo per cui giungeva nuovamente in pronto soccorso e trasferito in terapia intensiva dove si procedeva all'intubazione.

Circa 2 settimane dopo, in seguito a stabilizzazione clinica, il pz veniva trasferito presso la divisione di Medicina Interna con diagnosi di "insufficienza respiratoria conseguente a riacutizzazione di BPCO, ipertensione arteriosa, IRC di grado moderato, encefalopatia vascolare cronica" con la seguente terapia: Enalapril 20 mg, Amlodipina 10 mg, Digossina 0.125, Nitroglicerina per via transdermica 5 mg, O₂ terapia, Ciprofloxacina 500 mg 1 cp/die.

I valori di creatininemia ed azotemia erano rispettivamente 2.1 mg/dL e 89 mg/dL (Tab. I).

All'esame obiettivo il pz si presentava tranquillo, collaborante, con lieve dispnea; F.R. 28 atti/minuto; P.A.: 150/90 mmHg; F.C.: 150 b.p.m, Peso Corporeo 78 kg. All'ascultazione del torace il MV era ridotto in toto, con crepitii medio-basali in entrambe le fasi respiratorie.

L'EAB presentava: pH: 7.42; pCO₂: 28.1 mmHg; pO₂: 62.9 mmHg; HCO₃⁻: 22.4 mMol/L; SAT O₂: 94.4%.

L'RX del torace non metteva in evidenza alcuna lesione pleuro-parenchimale in atto.

In seconda giornata il pz presentava un rialzo della temperatura corporea (38.9 °C) per cui venivano praticati: urinocoltura, esame colturale da catetere succlavia, emocoltura da vena periferica, pertanto si sospendeva la terapia con Ciprofloxacina e si aggiungeva in terapia: Claritromicina 1000 mg/die in 2 somministrazioni per via orale, Piperacillina 4 g e Tazobactam 500 mg tre volte al giorno per via parenterale.

Tale terapia continuava per 3 giorni consecutivi con scarso effetto sulla febbre. Praticava una nuova emocoltura. La creatininemia si manteneva intorno a 2.1 mg/dL con una diuresi di 900 mL/24 h.

Arrivavano intanto i risultati delle colture che evidenziavano: urinocoltura positiva per *Candida Albicans* 300.000 ucf/mL; la coltura sul catetere in succlavia risultava positiva per *Candida Spp.*; l'emocoltura risultava positiva per *Candida Spp.*

L'antibiogramma non era possibile per mancanza momentanea del reagente nella struttura, per tale motivo veniva aggiunto il Fluconazolo 100 mg per os al

TABELLA I - DEGENZA PRESSO IL REPARTO DI MEDICINA INTERNA

Giorni di Degenza	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9
Creatininemia (mg/dL)	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.9	3.4	7.1	7.3
Azotemia (mg/dL)	89	-	-	-	-	140	161	198	210
Potassiemia mEq/L	3.8	3.7	4		4			3.2	3.1
Volume Urinario (mL/24h)	900	900	900	900	850	850	650	500	200
Temperatura Corporea (°C)	36.5	38.9 /39.2	38.9 /39.2	38.9 /39.2	38.2	37.4	37.4	36	36.1
Ciprofloxacina (mg)	500 /die	Sosp.	-	-	-	-	-	-	-
Clarithromicina (mg)	-	500 x 2	500 x 2	500 x 2	Sosp.	-	-	-	-
Piperacillina (g)+	-	4x3	4x3	4x3	Sosp.	-	-	-	-
Tazobactam (mg)	-	500 x 3	500 x 3	500 x 3	Sosp.	-	-	-	-
Fluconazolo (mg)	-	-	-	-	100	100	Sosp.	-	-
Voriconazolo (mg)	-	-	-	-	-	-	800	800	600

D1-D9 = Giorni di degenza presso il reparto di Medicina Interna

TABELLA II - DEGENZA PRESSO IL REPARTO DI NEFROLOGIA

Giorni di Degenza	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Creatininemia (mg/dL)	6.2	6.0	5.1	3.8	3.5	2.7	2.6
Azotemia (mg/dL)	112	88	64	63	48	44	44
Potassiemia mEq/L	3.5	3.7	3.6	3.5	4	4.7	4.3
Volume Urinario (mL/24h)	500	500	500	800	1950	2000	3000
Temperatura Corporea (°C)	37	36.8	37	37.2	37	36.5	36.5
Fluconazolo (mg)	200	200	200	200	200	200	200
Voriconazolo (mg)	Sosp.	-	-	-	-	-	-

D1-D7 = Giorni di degenza presso il reparto di Nefrologia

TABELLA III - POSOLOGIA DEGLI ANTIFUNGINI PER LE VARIE MICOSI

	ORALE	PARENTERALE	GFR > 50 mL/min	GFR=10- 50 mL/min	GFR <10 mL/min	Micosi Sensibili
VORICONAZOLO	200- 400mg s.g.	6mg/kg in 2 s.g. x 2 g.g. poi 4 mg/kg x 2 s.g.	INV.	Solo per via orale	Solo per via orale	Candidosi orale, esofagea, vaginale C. Sistemiche, Aspergilloso invasiva Feofomicosi, Pennicilloso
FLUCONAZOLO	200-400mg s.g.	100-400 mg x1 s.g.	INV.	50%	25%	Candidosi Urinarie Endocardite da Candida C. orali, esofagea Triptococcosi meningea Dermatofitosi
ITRACONAZOLO	200mg s.g.	200-400mg x 1 s.g.	INV.	50%	50%	Blastomicosi Sporotricosi Onicomicosi Istoplasmosi Coccidioidomicosi polmonare Aspergilloso invasiva

Legenda: INV.= invariato; s.g. = somministrazione giornaliera; g.g. = giorni; GFR: Filtrato Glomerulare Renale; C = Candidosi

giorno e sospeso il trattamento antibiotico.

Dopo 2 giorni di trattamento con Fluconazolo la febbre si riduceva da 38.2 °C a 37.4 °C, ma non scompariva, ragion per cui gli internisti sospendevano il Fluconazolo ed aggiungevano in terapia il Voriconazolo alla dose di 800 mg al giorno per 2 giorni e 600 mg il terzo giorno. La febbre scompariva dopo il primo giorno (36.2 °C) ma la funzione renale peggiorava con un progressivo aumento nei 3 giorni successivi della creatininemia ed una contestuale contrazione della diuresi (Tab. I).

Il paziente veniva quindi trasferito presso la nostra

divisione di Nefrologia, per intraprendere trattamento emodialitico mediante posizionamento di CVC in vena femorale dx; veniva inoltre sospeso il Voriconazolo e sostituito con il Fluconazolo al dosaggio di 200 mg al giorno per os.

Il ritmo dialitico è stato giornaliero, con durata di 2-3 ore per ciascun trattamento.

Dal terzo giorno di ricovero in nefrologia la creatininemia e l'azotemia mostrarono un decremento con contemporanea ripresa della diuresi (Tab. II), pertanto dopo sette giorni dall'ingresso si interrompeva il trattamento sostitutivo.

TEST DI VERIFICA

1) Quali tra i seguenti farmaci utilizzati dal paziente possono dare più facilmente IRA?

- Claritromicina
- Piperacillina + Tazobactam
- Ciprofloxacina
- Fluconazolo
- Voriconazolo.

DISCUSSIONE

Il caso presentato descrive lo sviluppo di un peggioramento acuto della funzione renale in un pz anziano, con IRC moderata, in seguito alla somministrazione di un dosaggio inappropriato di Voriconazolo per via endovenosa (800 mg/die).

Il Voriconazolo è un nuovo chemioterapico antifungino che agisce inibendo l'enzima lanosterolo 14- α -demetilasi, citocromo P450 dipendente, che blocca la sintesi di ergosterolo nei miceti sensibili. È forte il legame farmaco proteico (88%), presenta una buona distribuzione tissutale (anche liquorale) e viene metabolizzato dal citocromo P450 (isoenzima CYP2C19) con discrete differenze razziali (fino al 20% degli Asiatici appaiono metabolizzatori lenti del Voriconazolo). La farmacocinetica del Voriconazolo non appare peraltro lineare ed è soggetta ad ampie variazioni individuali per quanto attiene la biodisponibilità, il legame farmacoproteico, la metabolizzazione, la *clearance* plasmatica del chemioterapico e quindi la sua emivita plasmatica ed il volume di distribuzione (6-8).

Il Voriconazolo presenta un ampio spettro d'azione fungicida, con un grado di attività molto superiore a quello del Fluconazolo nei confronti di alcuni miceti: *Candida* Spp. (non solo *Candida Albicans* ma anche *Candida Krusei*, *Candida Glabrada*, *Candida Parapsilosis* e *C. Tropicalis*) ed *Aspergillus* Spp. È attiva su *Candida Neoformans* (molti più dell'Itraconazolo) su *Fusarium* Spp. (con attività simile a quella di Amfotericina B), su *Scedosporium* Spp.

Le indicazioni elettive sono le candidosi localizzate (Esofagiti in pazienti con infezione da HIV) e sistemiche oltre che l'aspergillosi invasiva (Tab. III).

Nei pazienti con disfunzione renale si verifica un accumulo del solvente del farmaco, la sulfobutilete-beta-ciclodestrina che è tossica, per cui il Voriconazolo non deve essere usato nei pazienti con *clearance* della creatinina <50 mL/min. In questi pazienti il farmaco deve essere usato per os alle dosi consentite a meno che la valutazione del rapporto rischio-beneficio giustifichi l'uso del Voriconazolo per via endovenosa in presenza di GFR <50 mL/min. I livelli di creatinina sierica de-

vono essere monitorati attentamente in questi pazienti e qualora si verificasse un aumento di questi valori bisogna valutare la possibilità di passare al trattamento per via orale. Il Voriconazolo viene eliminato in parte attraverso l'emodialisi e dopo una seduta *standard* di 4 ore non sono necessarie dosi supplementari.

Il farmaco viene eliminato prevalentemente per via renale ove peraltro non si reperiscono metaboliti attivi, è un potente inibitore del sistema citocromo P450 e per questa ragione determina frequenti interazioni farmacologiche (9).

Il Voriconazolo è associato ad una elevata nefrotossicità specialmente nei pazienti con pregresso danno renale o con nefropatia diabetica (10, 11). Il suo meccanismo d'azione primario, una volta legato agli steroli delle membrane cellulari, è creare dei pori che aumentano la permeabilità della membrana. Gli effetti renali del Voriconazolo sono evidenziati in più segmenti nefronici, quali il tubulo prossimale, la branca ascendente midollare e il dotto collettore. Le anomalie elettrolitiche che ne derivano sono la perdita di potassio, l'ipomagnesemia, la retrodiffusione di ioni idrogeno nel dotto collettore. L'IRA definita come un aumento superiore al 50% della concentrazione della creatinemia, con un livello di picco >2 mg/dL, si sviluppa in circa il 30% dei casi. Il rischio di insufficienza renale è dose dipendente con un progressivo aumento del rischio di IRA all'aumentare della dose cumulativa. Il meccanismo dell'IRA non è ancora del tutto chiarito, con evidenze che supportano sia una tossicità tubulare diretta sulle membrane cellulari, sia una vasocostrizione intrarenale. Il meccanismo della vasocostrizione intrarenale resta incerto. Anche se gli effetti diretti sull'endotelio vascolare possono mediare la vasocostrizione, è stato postulato un ruolo preminente del *feedback* glomerulo tubulare (TGF). Un maggiore ingresso di NaCl nelle cellule della macula densa, mediato da alterazioni della permeabilità di membrana, può fornire il segnale per la costrizione arteriolare. Un carico salino riduce il rischio di nefrotossicità acuta, probabilmente inibendo la sensibilità del TGF.

TEST DI VERIFICA

2) L'effetto nefrotossico del Voriconazolo si esplica a livello:

- Arteriosa efferente
- Arteriola afferente
- Tubulo prossimale, branca ascendente, dotto collettore
- Membrana basale glomerulare
- Papilla renale.

La sospensione del Voriconazolo, associato a brevi trattamenti sostitutivi giornalieri per 5 giorni, ha comportato una ripresa della diuresi e un recupero della funzionalità renale, con ritorno a concentrazioni di creatininemia sui valori precedenti la somministrazione del farmaco (12-14).

La scelta dell'emodialisi *standard* di breve durata permette una corretta gestione della temperatura, della profilatura del sodio e dell'ultrafiltrazione (15), una buona stabilità emodinamica (16), un adeguato controllo dei fluidi (17), un ridotto fabbisogno di anticoagulanti (17), un supporto nutrizionale adeguato (18), un controllo metabolico soddisfacente (19) a costi inferiori a quelli di una CRRT (19). Comunque la querelle sulla scelta della modalità di applicazione della terapia sostitutiva della funzione renale per i pazienti con IRA prosegue senza sosta e viene ciclicamente riproposta in modo artificioso e confuso, con scarsi vantaggi per i pazienti. Recenti raccomandazioni di importanti Società mediche suggeriscono che le due modalità - continue o CRRT vs trattamenti emodialitici standard di breve durata - sarebbero equivalenti (20). I dati disponibili presentano dei limiti metodologici, ma sembrano supportare l'idea che la modalità di trattamento non influenzi in misura significativa la sopravvivenza o il recupero della funzione renale (21).

In conclusione il presente *case report* si presta a due considerazioni:

1) Sempre più spesso arrivano nei reparti nefrologici pazienti provenienti da unità di terapia intensiva o altre divisioni, dove i farmaci vengono somministrati a dosaggi impropri specie in pazienti con parziale insufficienza renale.

2) Nei pazienti anziani con ridotta massa muscolare o epatopatici la creatinina sierica può presentare solo minimi aumenti a confronto di una marcata riduzione del filtrato glomerulare (22).

Uno studio condotto da Liano et al. (23) sulla epidemiologia dell'IRA in 13 ospedali di Madrid in Spagna, su 748 episodi di IRA, 253 (34%) si manifestavano in pazienti ricoverati in terapia intensiva.

In questo sottogruppo, la necrosi tubulare acuta era responsabile del 76% dei casi di IRA e la mortalità globale era del 71.5% rispetto al 31.5% dei casi di IRA non ricoverati nel reparto di terapia intensiva (23, 24).

Da quanto detto si può concludere che occorre maggiore attenzione nella somministrazione corretta di farmaci in corso di compromissione della funzione renale in pazienti anziani.

TEST DI VERIFICA

3) L'incidenza della necrosi tubulare acuta quale causa dell'IRA nei reparti di terapia intensiva è:

- a. < al 40%
- b. < al 50%
- c. < al 60%
- d. > al 70%
- e. > all'80%.

RIASSUNTO

Sempre più spesso afferiscono ai reparti di nefrologia pazienti provenienti dalle unità di terapia intensiva, dove vengono somministrati farmaci a dosaggi impropri specie in pazienti con parziale insufficienza renale.

Il Voriconazolo è un nuovo derivato triazolico sintetico con attività terapeutica nei confronti di alcuni miceti molto superiore a quello del Fluconazolo e dell'Itraconazolo. La sua efficacia è associata ad una elevata nefrotossicità specialmente nei pazienti con pregresso danno renale. Gli effetti dannosi del Voriconazolo si manifestano in vari segmenti del nefrone, quali il tubulo prossimale, la branca ascendente midollare e il dotto collettore con perdita di potassio, magnesio e retro diffusione di ioni idrogeno. Viene descritto il caso di un paziente di 86 anni con parziale danno renale che presenta una insufficienza renale acuta in seguito a somministrazione di Voriconazolo in dose inadeguate. Si instaura un quadro di oliguria, alterazioni elettrolitiche, sovraccarico idrico che ha richiesto il trattamento emodialitico sostitutivo. La sospensione del Voriconazolo associato a trattamenti emodialitici brevi giornalieri, ha portato una ripresa della diuresi e un recupero della funzionalità renale e del quadro elettrolitico. In conclusione nei pazienti anziani, epatopatici, con parziale compromissione della funzione renale occorre una attenta valutazione nell'uso di dosaggi appropriati di Voriconazolo.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243-8.
2. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-6.
3. Alvarez-Lerma F, Nicolás-Arfelis JM, Rodríguez-Borregán JC, et al. Clinical use and tolerability of voriconazole in the treatment of fungal infections in critically ill patients. *J Chemother* 2005; 17 (4): 417-27.
4. Jarque I, Sanz MA. Current indications for voriconazole in onco-hematological patients. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24 (3): 213-6.
5. Scott LJ, Simpson D. Voriconazole: a review of its use in the management of invasive fungal infections. *Drugs* 2007; 67 (2): 269-98.
6. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45 (7): 649-63.
7. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Eve MD, Oliver SD, Nichols D. The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole - a novel wide-spectrum antifungal agent. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl. 1): 2-9.
8. Brüggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* 2008; 30 (4): 403-11.
9. Abel S, Allan R, Gandelman K, Tomaszewski K, Webb DJ, Wood ND. Pharmacokinetics, safety and tolerance of voriconazole in renally impaired subjects: two prospective, multicentre, open-label, parallel-group volunteer studies. *Clin Drug Investig* 2008; 28 (7): 409-20.
10. von Mach MA, Burhenne J, Weilemann LS. Accumulation of the solvent vehicle sulphobutylether beta cyclodextrin sodium in critically ill patients treated with intravenous voriconazole under renal replacement therapy. *BMC Clin Pharmacol* 2006; 6: 6.
11. Veroux M, Corona D, Gagliano M, et al. Voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39 (6): 1838-40.
12. Robatel C, Rusca M, Padolin C, Marchetti O, Liaudet L, Buclin T. Disposition of voriconazole during continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHDF) in a single patient. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54 (1): 269-70.
13. Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, et al. Pharmacokinetics of voriconazole during continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60 (5): 1085-90.
14. Quintard H, Papy E, Massias L, et al. The pharmacokinetic profile of voriconazole during continuous high-volume venovenous hemofiltration in a critically ill patient. *Ther Drug Monit* 2008; 30 (1): 117-9.
15. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (1): 197-202.
16. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (2): 342-9.
17. Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (2): 294-300.
18. Fiaccadori E, Parenti E, Maggiore U. Nutritional support in acute kidney injury. *J Nephrol* 2008; 21 (5): 645-56.
19. Berbece AN, Richardson RM. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int* 2006; 70 (5): 963-8.
20. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36 (1): 296-327.
21. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network: Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008; 299 (7): 793-805. Review.
22. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney Int* 1996; 50: 811-8.
23. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney Int Suppl* 1998; 66: S16-24.
24. Alffenaar JW, de Vos T, Uges DR, Daenen SM. High voriconazole trough levels in relation to hepatic function: how to adjust the dosage? *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 262-3.