

## FARMACOCINÉTICA DE CEFALOSPORINAS EN PACIENTES SOMETIDOS A TÉCNICAS DE HEMOFILTRACIÓN CONTINUA VENOVENOSA

A. Isla<sup>1</sup>, J. Maynar<sup>2</sup>, A. Arzuaga<sup>1</sup>, A.R. Gascón<sup>1</sup>, E. Corra<sup>2</sup>, J.A. Sánchez-Izquierdo<sup>3</sup>, D. Tora<sup>3</sup>, J.L. Pedraz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco, Vitoria-Gasteiz. España.

<sup>2</sup> Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Santiago Apóstol, Vitoria-Gasteiz. España.

<sup>3</sup> Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Doce de Octubre, Madrid. España.

### Introducción

La hemofiltración continua veno-venosa (HCVV) es una técnica de depuración extracorpórea frecuentemente utilizada en pacientes críticos con fallo renal agudo (FRA) y/o síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) (1). Debido a la alta permeabilidad de la membrana, diferentes fármacos pueden ser eliminados mediante HCVV (2), y entre ellos las cefalosporinas.

El objetivo de este estudio fue establecer la eliminación de ceftazidima, cefepima y ceftriaxona en pacientes críticos sometidos a técnicas de HCVV.

### Materiales y Métodos

En el estudio se incluyeron 8 pacientes con diferente grado de disfunción renal que requerían el empleo de hemofiltración continua veno-venosa y cuyo tratamiento incluía ceftazidima (4 pacientes), cefepima (3 pacientes) o ceftriaxona (1 paciente).

Los pacientes estaban sometidos a técnicas de HCVV con un hemofiltro AN69 de 1 m<sup>2</sup>. Los antibióticos se administraron mediante perfusión intravenosa de 20 minutos de duración. La ceftazidima se dosificó en intervalos de 6 horas: en dos pacientes, que presentaban velocidad de filtración glomerular (VFG) de 0 mL/min se administraron 1000 mg, mientras que a los otros dos, con VFG > 50 mL/min se les administraron 2000 mg. A los tres pacientes tratados con cefepima, todos ellos con VFG < 30 mL/min, se

les administraron 2000 mg cada 8 h. Al último paciente, con una VFG de 77 mL/min, se le administró ceftriaxona (1000 mg/8 h). El flujo de sangre se mantuvo entre 130-250 mL/min y el flujo del ultrafiltrado entre 1000-2300 mL/h. Se recogieron muestras de sangre (5 mL), de las que se obtuvo el plasma, y muestras de ultrafiltrado (5 mL). Todas ellas se almacenaron a -80°C hasta su análisis.

Los niveles de los antibióticos se determinaron mediante HPLC con detección ultravioleta. Todas las técnicas fueron convenientemente validadas de acuerdo a la normativa de la FDA (3). La determinación de la fracción de fármaco libre ( $\alpha$ ) se realizó por ultrafiltración.

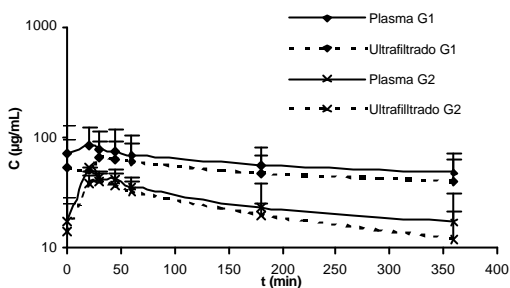
Los parámetros farmacocinéticos se calcularon siguiendo un análisis no compartimental utilizando el programa WinNonlin (4).

El sieving coefficient (Sc), que representa la proporción de una determinada molécula que atraviesa una membrana, se definió como  $ABC_{uf}/ABC_{pl}$ , siendo  $ABC_{uf}$  y  $ABC_{pl}$  el Área Bajo la Curva desde tiempo 0 hasta el último tiempo de muestreo del ultrafiltrado y de plasma respectivamente (5). Para la ceftriaxona el Sc se calculó como el cociente entre la concentración en el ultrafiltrado y en plasma ( $C_{uf}/C_{pl}$ ) para cada tiempo de muestreo (5).

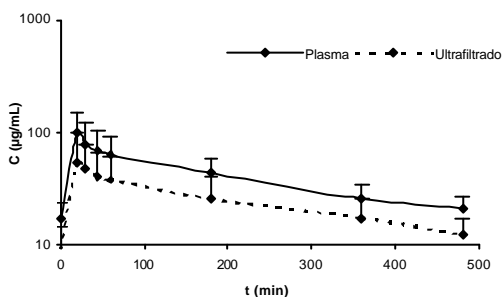
### Resultados y Discusión

Las figuras 1, 2 y 3 muestran los niveles en plasma y ultrafiltrado de ceftazidima, cefepima y ceftriaxona respectivamente.

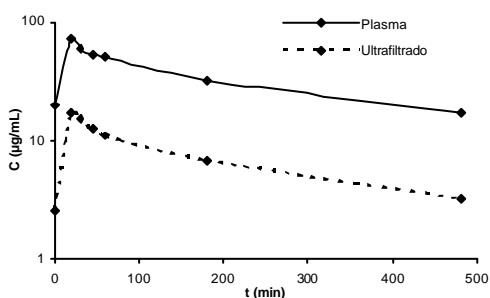
En la tabla 1 se recogen los parámetros farmacocinéticos de los tres antibióticos.



**Figura 1.** Concentraciones medias de ceftazidima en plasma y ultrafiltrado. G1: pacientes con VFG<10 mL/min (n=2). G2: VFG>50 mL/min (n=2).



**Figura 2.** Niveles medios de cefepima en plasma y ultrafiltrado (n=3).



**Figura 3.** Niveles de ceftriaxona en plasma y ultrafiltrado (n=1).

Dada la permeabilidad de los filtros, cabe esperar que, en general, la fracción libre del fármaco en plasma sea un factor determinante del Sc, puesto que las proteínas no pueden atravesar la membrana debido a su alto peso molecular (5, 6).

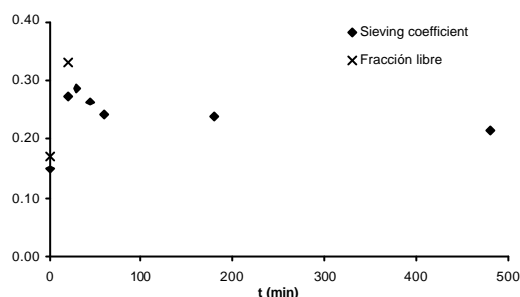
**Tabla 1.** Parámetros farmacocinéticos de ceftazidima, cefepima y ceftriaxona (N.D.: No determinado).

Antibiótico	VFG (mL/min)	$\alpha$	Sc	$t_{1/2}$ (h)	Vd (L)	Cl <sub>t</sub> (mL/min)	Cl <sub>uf</sub> (%)
Ceftazidima	0	0,87	0,87	9,10	20,40	26,50	100
	0	0,98	0,98	9,36	9,39	13,00	100
	80	0,85	1,01	2,24	44,00	249,60	7,28
	75	0,74	0,91	9,18	45,92	59,30	29,38
Cefepima	29	N.D.	0,76	3,28	16,48	58,80	49,48
	<10	N.D.	0,83	5,06	46,29	65,20	20,53
	7	0,72	0,47	4,91	45,78	110,10	7,07
Ceftriaxona	77	0,17-0,33	0,15-0,29	4,50	16,71	44,80	7,92

En el caso de la ceftazidima, el Sc es similar a la fracción libre en plasma en los cuatro pacientes estudiados y no varía en función del grado de funcionalidad renal, tal y como se observa en la tabla 1. De este modo, el valor medio del Sc en los tres pacientes es de  $0,94 \pm 0,06$  y el valor medio de  $\alpha$   $0,86 \pm 0,10$ . Estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores en pacientes anúricos (7).

En cuanto a la cefepima también existe una buena correlación entre Sc y  $\alpha$ , obteniéndose un valor medio de Sc de  $0,68 \pm 0,19$ , mientras que la fracción libre medida toma un valor de 0,72. Diversos autores han encontrado en pacientes anúricos valores similares (8).

Respecto a la ceftriaxona, se observa que la unión a proteínas plasmáticas varía en función de la concentración plasmática. El Sc se modifica en la misma proporción, observándose que a mayores niveles plasmáticos tanto la fracción libre como el sieving coefficient se reducen. Así, la fracción libre determinada cuando la concentración plasmática ( $C_{pl}$ ) es máxima fue de 0,33 y el Sc en ese punto fue de 0,27. En cambio, la fracción libre determinada cuando  $C_{pl}$  era la mínima (predosis), fue de 0,17 y el Sc en ese punto de 0,15. En la figura 4 se pueden observar los cambios producidos en el Sc en los diferentes tiempo de muestreo, y en la fracción libre, medidos a  $t = 0$  min ( $C_{min}$ ) y tras finalizar la perfusión ( $C_{max}$ ).



**Figura 4.** Comparativa entre la fracción libre de ceftriaxona, determinada a  $t=0\text{min}$  ( $C_{\text{min}}$ ) y a  $t=20\text{min}$  ( $C_{\text{máx}}$ ), y la evolución del sieving coefficient en los diferentes tiempos de muestreo.

Atendiendo a la contribución de la hemofiltración a la eliminación del fármaco, en el caso de ceftazidima se observan diferencias dependiendo de la funcionalidad renal del paciente: en los pacientes con fallo renal total (VFG = 0 mL/min) el porcentaje de aclaramiento por ultrafiltración ( $Cl_{\text{uf}}$ ) respecto aclaramiento total fue del 100%, es decir, en pacientes anúricos el único proceso que contribuye a la eliminación de este fármaco es la hemofiltración. En los pacientes con función renal mayor (VFG = 80 y 75 mL/min) la contribución de la hemofiltración al aclaramiento total fue menor (7,28% y 29,38%).

Respecto a cefepima, la contribución de la hemofiltración continua veno-venosa al aclaramiento total del fármaco osciló entre el 7,07% y el 49,48%.

El aclaramiento por ultrafiltración de ceftriaxona en el único paciente al que se administró este antibiótico fue de 7,92%.

Hay que tener en cuenta, no obstante, que estos pacientes presentan una alta variabilidad, por lo que la inclusión de nuevos pacientes es necesaria para confirmar estas observaciones.

En conclusión, podemos decir que la eliminación de las tres cefalosporinas analizadas por técnicas de HCVV se correlaciona con su grado de unión a las proteínas plasmáticas, y que en el caso de la ceftazidima la contribución de la HCVV al aclaramiento del fármaco es mayor cuanto menor es la función renal.

### Agradecimientos

Este proyecto está subvencionado por el Gobierno Vasco (PI-1999-34). Queremos así mismo agradecer al Gobierno Vasco las becas predoctorales concedidas a A. Isla y A. Arzuaga.

### Bibliografía

1. R. Bellomo, C Ronco. Continuous haemofiltration on the intensive care unit. Crit Care 4: 339 (2000)
2. CA Lindsay, R Bawdon, R Quigley. Clearance of Ticarcillin-claculanic acid by continuous venovenous hemofiltration in three critically ill children, two with and one without concomitant extracorporeal membrane oxygenation. Pharmacother 16: 458 (1996)
3. Guidance for Industry. Bioanalytical Method for Human Studies. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Centre of Drug Evaluation and Research (CDER). (1998)
4. WinNonlin Standard 1.1, Scientific Consulting, Inc. North California, USA. (1996)
5. TA Golper. Drug removal during continuous renal replacement therapies. Dial Transpl 22: 195 (1993)
6. TA Golper. Update on drug sieving coefficients and dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. Blood Purif Intensive Care 132: 349 (2001)
7. GR Matzke, RF Frye, MS Joy, PM Palevsky. Determinants of ceftazidime clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. Antimicrob Agents Chemother 44: 1639 (2000)
8. RS Malone, DN Fish, E Abraham, I Teitelbaum. Pharmacokinetics of cefepime during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 45: 3148 (2001)

### Autor de contacto:

José Luis Pedraz Muñoz  
 e-mail: knprogaa@vf.ehu.es  
 Universidad del País Vasco  
 Paseo de la universidad nº 7.  
 Vitoria-Gasteiz  
 Telf. 945 013091 Fax: 945 013040