

ELIMINACIÓN DE CEFEPIMA A TRAVÉS DE TÉCNICAS CONTINUAS DE REEMPLAZO RENAL (TCRR): ESTUDIOS *IN VITRO* E *IN VIVO*

A. Isla¹, A.R. Gascón¹, J. Maynar², A. Arzuaga¹, D. Tora³, J.L. Pedraz¹

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

² Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Santiago Apóstol, Vitoria-Gasteiz. España.

³ Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Doce de Octubre, Madrid. España.

Resumen

El objetivo de este estudio fue caracterizar tanto *in vitro* como *in vivo* la eliminación de cefepima mediante técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) como hemofiltración continua venovenosa (HCVV) y hemodiálisis continua venovesa (HDCVV) y evaluar la idoneidad de los regímenes posológicos habitualmente utilizados en base a índices de eficacia farmacocinéticos/farmacodinámicos.

Los estudios *in vitro* se llevaron a cabo en tres fluidos diferentes, utilizando membranas de AN69 o polisulfona (PS). En el estudio *in vivo* se incluyeron cuatro pacientes, que recibieron 2000 mg/ 8 h de cefepima. Las concentraciones se midieron por HPLC.

Con Ringer lactato (libre de proteínas), se observó paso libre de cefepima a través de ambas membranas. Con la membrana de PS no se observaron diferencias entre las técnicas, pero con AN69 el Sc fue menor en HDCVV en los ensayos llevados a cabo en plasma. En los pacientes el sieving coefficient (Sc) fue $0,76\pm 0,21$ y la fracción libre, no unida a proteínas $0,79\pm 0,09$. El aclaramiento por TCRR fue el $46,2\pm 29,2$ % del aclaramiento total. La semivida de eliminación fue $4,6\pm 0,9$ horas y el volumen de distribución $32,7\pm 15,6$ L.

En conclusión, cefepima es significativamente eliminada por TCRR. Es necesario considerar el aclaramiento de cefepima por TCRR para establecer pautas posológicas adecuadas. Al administrar 2000 mg/8 h se consiguen concentraciones plasmáticas adecuadas frente a patógenos sensibles con CMI ≤ 8 µg/mL

Abstract

The aim of this study was to characterize the *in vitro* and *in vivo* elimination of cefepime by continuous renal replacement therapies (CRRT) such as continuous venovenous hemofiltration (CVVH) or continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) and to examine the adequacy of typically described dosing regimens considering pharmacokinetic/ pharmacodynamic indexes.

In vitro assays were carried out in three different fluids, using AN69 or polysulfone (PS) membranes. Four patients, who received 2000 mg cefepime every 8 hours, entered the *in vivo* study. Concentrations of cefepime were measured by HPLC.

Free passage of cefepime through the membranes was reported with protein free solutions. With PS membranes no differences were observed between techniques. With AN69, however, Sc was lower in CVVHDF in the assays carried out in plasma. In patients, sieving coefficient (Sc) was 0.76 ± 0.21 whereas the unbound drug fraction, 0.79 ± 0.09 . Clearance by CRRT was 46.2 ± 29.2 % of the total clearance. Serum elimination half-life was 4.6 ± 0.9 hours and the volume of distribution was 32.7 ± 15.6 L.

In conclusion, cefepime is significantly removed by CRRT. Cefepime clearance by CRRT has to be considered in order to establish a correct dosage regimen. Administering 2000 mg cefepime every 8 h plasma antibiotic concentrations to cover sensible pathogens with MIC ≤ 8 µg/mL are achieved.

Introducción

Cefepima es una cefalosporina de cuarta generación con un amplio espectro antimicrobiano y una alta tolerancia, útil en el tratamiento de infecciones en pacientes críticos de las unidades de cuidados intensivos (UCI). (1,2)

Su bajo peso molecular, el bajo grado de unión a proteínas plasmáticas y su excreción principalmente renal hacen que esta molécula sea susceptible de ser eliminada mediante técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) como hemofiltración continua veno-venosa (HCVV), hemodiálisis continua veno-venosa (HDCVV) o hemodiafiltración continua veno-venosa (HDFCVV).

El objetivo de este estudio es caracterizar *in vitro* la eliminación de cefepima mediante HCVV y HDCVV utilizando dos membranas diferentes. Así mismo también se presenta un estudio farmacocinético/farmacodinámico en pacientes críticos sometidos a TCRR.

Materiales y Métodos

El estudio *in vitro* se llevó a cabo con dos membranas diferentes: una de poliacrilonitrilo (AN 69) de 0,9 m² y otra de polisulfona (PS) de 1,15 m². Con cada membrana se hicieron ensayos de HCVV y HDCVV. En todos ellos el flujo de sangre se mantuvo a 150 mL/min y los flujos de ultrafiltración (en la modalidad de HCVV) y diálisis (en la modalidad de HDCVV) se fijaron en 1500 mL/h. Se evaluó la eliminación de cefepima con cada filtro y empleando cada una de las técnicas mencionadas utilizando tres medios diferentes como vehículo de cefepima: solución ringer lactato, solución ringer lactato con albúmina bovina (BSA) y plasma humano. Se recogieron muestras prefiltrado y de ultrafiltrado a 0, 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos y se almacenaron a -80 °C hasta su análisis.

En el estudio *in vivo* se incluyeron 4 pacientes con diferente grado de disfunción renal que requerían el empleo de TCRR y cuyo tratamiento incluía cefepima. Los pacientes estaban sometidos a técnicas de HCVV o HDFCVV con hemofiltros de AN69 o de PS. Los pacientes recibieron una dosis de 2000 mg cada 8 horas mediante perfusión endovenosa de 20 minutos

de duración. Las características de cada paciente se reflejan en la Tabla 1. De los pacientes se extrajeron muestras de sangre prefiltrado, de las que se obtuvo el plasma y de ultrafiltrado a lo largo de todo un intervalo posológico, a 0, 20, 30, 45, 60, 180, 360 y 480 minutos. Se consideró tiempo 0 el inicio de la perfusión endovenosa. Todas las muestras se almacenaron a -80 °C.

Tabla 1 Características de los pacientes

| Pac. | Edad (años) | Peso (kg) | Cl _{cr} (mL/min) | Filtro | Qs (mL/min) | Qd (mL/h) | Quf (mL/h) |
|------|-------------|-----------|---------------------------|--------|-------------|-----------|------------|
| 1 | 18 | 65 | 29 | AN69 | 250 | 0 | 2100 |
| 2 | 72 | 80 | <10 | AN69 | 150 | 500 | 1640 |
| 3 | 47 | 70 | N.D. | AN69 | 140 | 0 | 1000 |
| 4 | 75 | 70 | 35 | PS | 180 | 1000 | 1500 |

N.D. No determinado. De acuerdo con otros parámetros la función renal era normal.

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 (α) 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 calculó como el cociente entre la concentración en el ultrafiltrado y en plasma (C_{uf}/C_{pl}) para cada tiempo de muestreo (5) en las ensayos *in vitro*. En los pacientes se calculó 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).

Resultados y Discusión

La Tabla 2 muestra los valores medios (DE) del Sc y α de cefepima obtenidos en los estudios *in vitro* de HCVV y HDCVV llevados a cabo en los tres fluidos.

El estudio *in vitro* mostró que cefepima es capaz de atravesar libremente las membranas de AN69 y PS. Así mismo, se observó que la fracción libre de fármaco es mayor cuando se utiliza la solución de ringer lactato con BSA que plasma, y

por ello el Sc fue menor en los ensayos llevados a cabo en plasma. Esto podría ser debido a diferencias en la unión de la molécula a la albúmina humana y la bovina, o a su unión a otras proteínas presentes en plasma.

Por último, no se detectaron diferencias en el Sc entre HCVV o HDCVV con la membrana de polisulfona. Sin embargo, sí se observó un menor Sc en los ensayos llevados a cabo en plasma con la membrana de AN69 en CVVHD que en CVVH.

Tabla 2. Valores de Sc y de α en los ensayos *in vitro* llevados a cabo en ringer lactato, ringer lactato con BSA y en plasma

| AN69 | CVVH | | CVVHD | |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Sc | α | Sc | α |
| Ringer | 1,00 (0,05) | N.D. | 0,93 (0,03) | N.D. |
| Ringer+BSA | 1,02 (0,01) | 0,91 (0,02) | 1,03 (0,01) | 0,99 (0,03) |
| Plasma | 0,95 (0,05) | 0,80 (0,01) | 0,82 (0,06) | 0,84 (0,02) |
| PS | CVVH | | CVVHD | |
| | Sc | α | Sc | α |
| Ringer | 1,02 (0,03) | N.D. | 0,99 (0,05) | N.D. |
| Ringer+BSA | 1,01 (0,05) | 0,93 (0,09) | 0,97 (0,02) | 0,93 (0,07) |
| Plasma | 0,90 (0,05) | 0,82 (0,06) | 0,92 (0,02) | 0,78 (0,04) |

N.D. No determinado

En los ensayos *in vivo*, la cefepima fue bien tolerada por todos los pacientes. Los perfiles medios de concentración-tiempo obtenidos en las muestras de plasma prefiltrado y de ultrafiltrado de los pacientes se presentan en la Figura 1.

En la Tabla 3 se resumen los parámetros farmacocinéticos del antibiótico en cada individuo, así como el valor medio y la desviación estándar (DE).

En los pacientes se observó una buena correlación entre los flujos de ultrafiltrado-díalisis y el aclaramiento por TCRR (Cl_{TCRR}), como se observa en la Figura 2, lo que explica el menor Cl_{TCRR} del paciente 3, ya que estaba sometido a flujos inferiores que el resto de casos. En este paciente, sin embargo, el aclaramiento total (Cl_t)

es mayor debido a que su función renal era considerablemente mejor (pese a que no se determinó el aclaramiento de creatinina, en base a otros parámetros que no constan en la Tabla 1, su función renal era normal) y hay que tener presente que la principal ruta de eliminación de este fármaco en este paciente será la excreción renal. La semivida de eliminación osciló entre 3,3 y 5,2 h. El volumen de distribución varió entre 20,1 y 73,0 L.

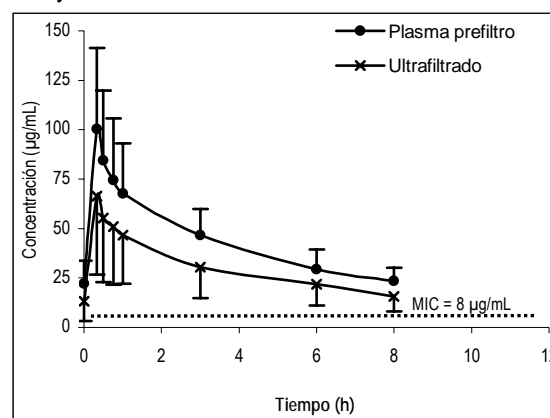


Figura 1. Curvas concentración-tiempo en plasma y ultrafiltrado en el estado de equilibrio estacionario en pacientes críticos sometidos a TCRR tras la administración de 2000 mg/8h.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de cefepima en pacientes críticos sometidos a TCRR

| Paciente | 1 | 2 | 3 | 4 | Media (DE) |
|----------------------|-------|------|-------|-------|--------------|
| C_{max} (µg/mL) | 157,2 | 80,2 | 63,1 | 101,3 | 100,5 (40,9) |
| C_{min} (µg/mL) | 11,7 | 23,7 | 14,4 | 30,5 | 20,1 (8,6) |
| Cl_t (mL/min) | 70,4 | 98,3 | 172,2 | 105,2 | 111,5 (43,1) |
| Cl_{TCRR} (mL/min) | 29,1 | 31,5 | 7,8 | 40,3 | 27,2 (13,8) |
| Cl_{CRRT} (%) | 41,3 | 32,0 | 4,5 | 38,3 | 29,0 (16,8) |
| X_{CRRT} (%) | 33,8 | 25,5 | 4,2 | 45,9 | 27,4 (17,6) |
| Sc | 0,76 | 0,83 | 0,47 | 0,97 | 0,76 (0,21) |
| α | N.D. | N.D. | 0,72 | 0,85 | 0,79 (0,09) |
| $t_{1/2}$ (h) | 3,3 | 5,1 | 4,9 | 5,2 | 4,6 (0,9) |
| V_{SS} (L) | 20,1 | 43,4 | 73,0 | 47,3 | 46,0 (21,7) |

N.D. No determinado

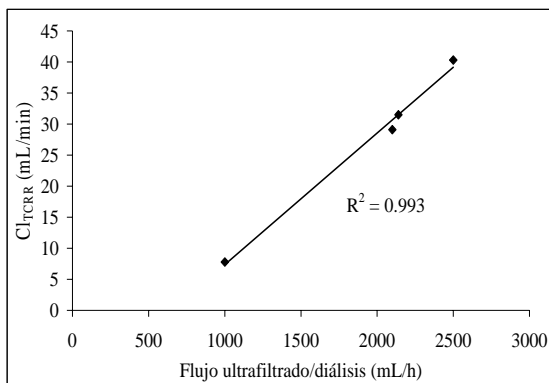


Figura 2. Relación entre el Cl_{TCRR} y el flujo de ultrafiltrado-diálisis.

Los antibióticos beta-lactámicos presentan actividad antibacteriana tiempo-dependiente, por lo que el mejor índice de eficacia PK/PD es el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas permanecen por encima de la CMI_{90} del patógeno (tsupraCMI). En pacientes críticos el tsupraCMI debe ser el 100% del intervalo de dosificación, es decir, las concentraciones de fármaco deben permanecer constantemente por encima del valor de la CMI. En los pacientes estudiados, tras la administración de dosis de 2000 mg de cefepima cada 8 horas, se obtuvieron concentraciones mínimas de cefepima en plasma superiores a 10 $\mu\text{g/mL}$, por lo que este régimen de dosificación parece efectivo en infecciones causadas por bacterias sensibles a este antibiótico con $CMI \leq 8 \mu\text{g/mL}$. Éste es el caso de algunas enterobacterias (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*), para las que el NCCLS ha definido como cepas sensibles a cefepima las que presentan de CMI_{90} de 0,12 $\mu\text{g/mL}$. Para otras enterobacterias (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*) el valor de la CMI_{90} es de 2 $\mu\text{g/mL}$. *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus* tienen CMI_{90} de 8 $\mu\text{g/mL}$ y 0,12 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Los estreptococos del grupo viridans presentan valores de 1 $\mu\text{g/mL}$ y para los estreptococos beta-hemolíticos y *S. pneumoniae* el valor es de 0,06 $\mu\text{g/mL}$.

En conclusión, cefepima se elimina de manera significativa mediante TCRR y es capaz de atravesar libremente las membranas de AN69 y PS. A la hora de establecer regímenes de dosificación de cefepima en pacientes críticos sometidos a TCRR, será necesario tener en

cuenta el aclaramiento del fármaco mediante estas técnicas. El hecho de que en el estado estacionario las concentraciones mínimas hayan sido superiores a 10 $\mu\text{g/mL}$ en todos los pacientes estudiados permite sugerir una dosificación de 2000 mg de cefepima cada 8 horas cuando en el foco de la infección se hayan aislado bacterias sensibles al antibiótico con $CMI \leq 8 \mu\text{g/mL}$.

Agradecimientos

Este proyecto está subvencionado por el Gobierno Vasco (PI-1999-34). Queremos así mismo agradecer al Gobierno Vasco la beca predoctoral concedida a A. Isla.

Bibliografía

- Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of cefepime during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 3148 (2001).
- Lipman J, Walli SC, Richard C. Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: pharmacokinetic modelling indicating improved troughs with revised dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 2559 (1999).
- US Food and Drug Administration, Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, Center for Drug Evaluation and Research. (CDER), Rockville, May 2001.
- WinNonlin Standard 1.1, Scientific Consulting, Inc. North California, USA. (1996).
- TA Golper. Drug removal during continuous renal replacement therapies. *Dial Transpl* 22: 195 (1993).

Autor de contacto:

José Luis Pedraz Muñoz
 knppemuj@vc.ehu.es
 Universidad del País Vasco
 Paseo de la Universidad 7
 Vitoria-Gasteiz 01006
 Telf.: 945 013091
 Fax: 945 013040