

# ELIMINACIÓN DE PIPERACILINA Y TAZOBACTAM A TRAVÉS DE TÉCNICAS CONTINUAS DE REEMPLAZO RENAL (TCRR) CON MEMBRANAS DE AN69 Y POLISULFONA: EVALUACIÓN DEL SIEVING COEFFICIENT

A. Arzuaga<sup>1</sup>, A.R. Gascón<sup>1</sup>, J. Maynar<sup>2</sup>, A. Isla<sup>1</sup>, E. Corra<sup>2</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.

## Resumen

Se han publicado datos contradictorios sobre la fracción de eliminación o sieving coefficient (Sc) de piperacilina durante TCRR.

El objetivo de este estudio in vitro fue evaluar el Sc de piperacilina (PIP) y tazobactam (TZ) durante hemofiltración y hemodiálisis continua (HCVV, HDCVV) utilizando membranas de AN69 y polisulfona (PS).

Se hizo circular Ringer lactato, BSA-Ringer lactato o plasma por la máquina de diálisis (flujo: 150 mL/min). El flujo de diálisis/ultrafiltrado fue de 1500 mL/min. Tras equilibrar el sistema, se inyectó un bolus de PIP-TZ y se tomaron muestras de fluido y de ultrafiltrado. Los fármacos se analizaron mediante HPLC. El Sc se calculó de acuerdo a la fórmula estándar.

Con Ringer lactato (libre de proteínas), se observó paso libre de PIP-TZ a través ambas membranas. Con BSA-Ringer lactato o plasma, el Sc disminuyó y se correlacionó con la fracción no unida a proteínas. Se observaron diferencias significativas entre ambas membranas durante HCVV empleando plasma.

En conclusión, la unión del fármaco a la albúmina contribuye a la disminución del Sc de PIP pero no justifica completamente el valor del Sc in vivo. Otros factores deben ser los responsables de la falta de correlación entre los dos parámetros. Para TZ, el Sc se correlaciona bien con la fracción no unida y el valor in vivo. PS presenta mayor permeabilidad que AN69 durante HCVV tanto para piperacilina como para tazobactam.

## Abstract

Controversial data have been published about the sieving coefficient (Sc) of piperacillin during CRRT. This in vitro study, carried out in three different fluids, was conducted to evaluate the Sc of piperacillin-tazobactam (PIP-TZ) during CVVH and CVVHD using AN69 and polysulfone (PS) membranes in order to clarify the contradictory data about the Sc found in the literature.

Ringer lactate, BSA-containing Ringer lactate and human plasma were circulated in the blood space of the system at a flow of 150 mL/min. The ultrafiltrate or dialysis flow was kept at 1500 mL/min. After equilibration, a bolus of PIP-TZ was injected and serial blood and ultrafiltrate samples were taken. Drugs were measured using HPLC with UV detection. Sc was calculated according to standard formula.

Free passage of PIP-TZ through the membranes was reported with protein free solutions. In the presence of proteins the Sc lowered and correlated to protein free fraction. Significant differences between both membranes were observed during CVVH with plasma.

In conclusion, drug binding to albumin contributes to the decrease of the Sc of PIP but it does not completely justify the in vivo Sc value. Other factors may be responsible for the lack of relationship between both parameters. For TZ the Sc correlated well with the protein free fraction and the in vivo value. PS had a higher permeability than AN69 during CVVH.

## Introducción

PIP-TZ es una combinación de  $\beta$ -lactámico /inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas con un amplio espectro antimicrobiano, útil en el tratamiento de infecciones en pacientes críticos de las unidades de cuidados intensivos (UCI). (1)

La estructura y propiedades farmacocinéticas de PIP-TZ hacen que estas moléculas sean eliminadas mediante técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) como hemofiltración continua veno-venosa (HCVV) y hemodiálisis continua veno-venosa (HDCVV).

El Sc es el parámetro que representa la proporción de una determinada molécula que atraviesa una membrana y se correlaciona, habitualmente, con la fracción no unida a proteínas. Sin embargo, se han publicado datos contradictorios sobre el Sc de PIP. (2, 3, 4, 5)

El objetivo de este estudio es evaluar el Sc durante HCVV y HDCVV utilizando membranas de AN69 y PS.

## Materiales y Métodos

Este estudio *in vitro* se llevó a cabo con dos membranas diferentes: AN 69 de 0,9 m<sup>2</sup> y PS de 1,15 m<sup>2</sup>. 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 PIP y TZ con cada filtro y empleando cada una de las técnicas mencionadas utilizando tres medios diferentes como vehículo de PIP-TZ: solución ringer lactato, solución ringer lactato con albúmina bovina (BSA) y plasma humano. Se inyectó la dosis de PIP-TZ y se dejó equilibrar el sistema. Se recogieron muestras prefiltro y de ultrafiltrado a 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60 y 90 minutos en los casos de soluciones ringer lactato y a 0, 5, 10, 15, 30, 40 y 50 minutos en el caso del plasma y se almacenaron a -80 °C hasta su análisis.

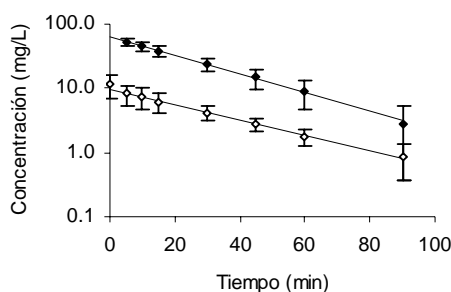
Los niveles de los antibióticos se determinaron mediante HPLC con detección ultravioleta, de acuerdo con una técnica descrita anteriormente (6). La determinación de la fracción de fármaco libre ( $\alpha$ ) se realizó por ultrafiltración.

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.

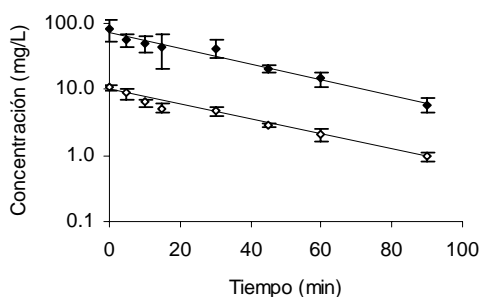
## Resultados y Discusión

La eliminación de PIP y TZ *in vitro* durante la HCVV y la HDCVV sigue una farmacocinética de primer orden como se refleja en las figuras 1 y 2.

### a) Ringer lactato



### b) Ringer lactato - BSA



### c) Plasma humano

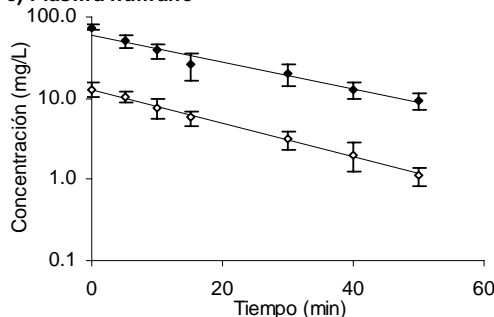


Figura 1. Concentración prefiltro de PIP (■) y TZ (□) (mg/L) frente al tiempo (min) con AN69 durante HCVV; media  $\pm$  DE y regresión lineal. a) Ringer lactato, b) BSA-Ringer lactato, c) Plasma humano.

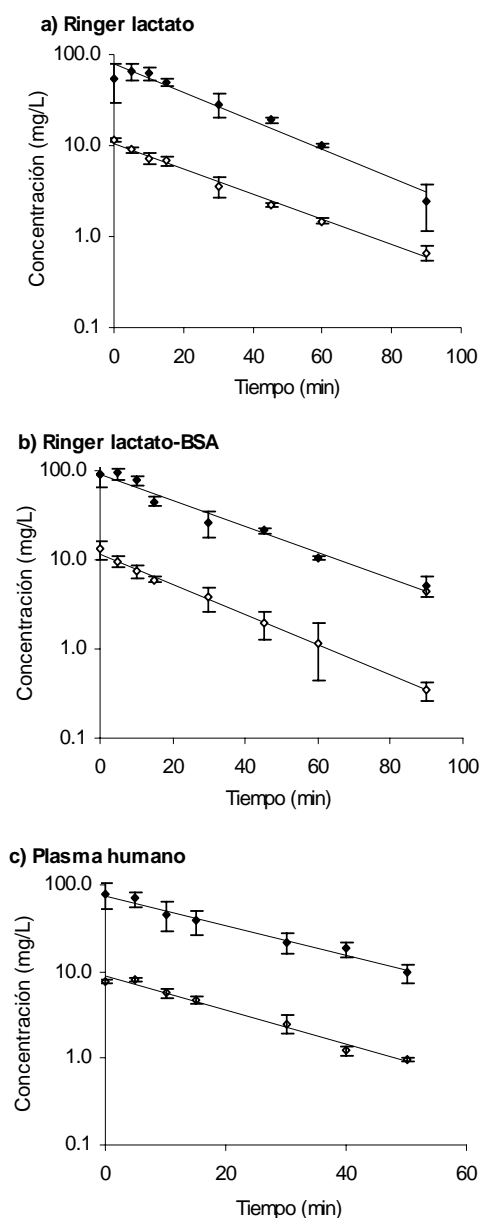


Figura 2. Concentración prefiltro de PIP (■) y TZ (□) (mg/L) frente al tiempo (min) con PS durante HDCVV; media  $\pm$  DE y regresión lineal. a) Ringer lactato, b) BSA-Ringer lactato, c) Plasma humano.

La Tabla 1 muestra los valores medios (DE) del Sc y  $\alpha$  de PIP y TZ obtenidos en los estudios *in vitro* de HCVV y HDCVV llevados a cabo en los tres fluidos y con las membranas de AN69 y PS.

Tabla 1. Valores de Sc y de  $\alpha$  en los ensayos *in vitro* llevados a cabo en Ringer lactato, Ringer lactato con BSA y en plasma

PIP-AN69	CVVH		CVVHD	
	Sc	$\alpha$	Sc	$\alpha$
Ringer	1,02 (0,01)	N.D.	0,85 (0,03)	N.D.
Ringer+BSA	0,73 (0,07)	0,81 (0,05)	0,80 (0,07)	0,86 (0,06)
Plasma	0,70 (0,12)	0,92 (0,04)	0,79 (0,06)	0,78 (0,05)
PIP-PS	CVVH		CVVHD	
	Sc	$\alpha$	Sc	$\alpha$
Ringer	1,03 (0,09)	N.D.	0,83 (0,06)	N.D.
Ringer+BSA	0,80 (0,08)	0,73 (0,12)	0,77 (0,12)	0,91 (0,04)
Plasma	0,92 (0,12)	0,81 (0,04)	0,84 (0,17)	0,87 (0,02)
TZ-AN69	CVVH		CVVHD	
	Sc	$\alpha$	Sc	$\alpha$
Ringer	1,04 (0,05)	N.D.	0,99 (0,02)	N.D.
Ringer+BSA	1,04 (0,14)	0,89 (0,04)	0,98 (0,08)	0,74 (0,15)
Plasma	0,78 (0,04)	0,80 (0,23)	0,62 (0,03)	0,59 (0,12)
TZ-PS	CVVH		CVVHD	
	Sc	$\alpha$	Sc	$\alpha$
Ringer	0,96 (0,13)	N.D.	0,93 (0,10)	N.D.
Ringer+BSA	0,91 (0,14)	0,81 (0,03)	0,77 (0,10)	0,84 (0,05)
Plasma	1,04 (0,03)	0,70 (0,05)	0,77 (0,18)	0,73 (0,04)

N.D. No determinado

Con Ringer lactato (libre de proteínas), se observó paso libre de PIP y TZ a través ambas membranas. Con BSA-Ringer lactato o plasma, el Sc disminuyó y se correlacionó con  $\alpha$ .

PS fue más permeable a PIP y TZ que AN69 durante la HCVV cuando se empleó plasma.

Los resultados obtenidos para TZ se correlacionan bien con los resultados *in vivo* obtenidos por nuestro grupo en un estudio previo con 14 pacientes críticos sometidos a HCVV con AN69 (4). Se obtuvo, para TZ, un Sc de 0,78 (0,28) y  $\alpha$  fue de 0,65 (0,24). Estos resultados concuerdan con los publicados por Mueller y cols. (7). Sin embargo, el Sc obtenido para PIP

en el presente estudio *in vitro* es diferente al que obtuvimos en el estudio *in vivo*:  $Sc = 0,34$  (0,25) y  $\alpha = 0,79$  (0,14). Keller y cols.(8) ( $Sc_{PIP} = 0,71$  (0,21)) y Mueller y cols.(7) ( $Sc_{PIP} = 0,87$  (0,21)) obtuvieron (*in vivo*) valores que concuerdan con nuestros resultados *in vitro*. Por otro lado, de acuerdo con los resultados de nuestro estudio *in vivo*, Capellier y cols.(9) y Kroh y cols.(5) han mostrado (*in vivo*) valores de  $Sc$  mucho menores, diferentes a  $\alpha$ .

De los resultados *in vitro* obtenidos para PIP, podemos decir que la unión a la albúmina no es la causa de la disminución del valor del  $Sc$  con respecto a la fracción libre. Deben ser otros elementos del sistema *in vivo* los que contribuyan al hecho de que la eliminación extracorporal de PIP sea menor que la esperada a partir de los datos *in vitro*.

En conclusión, la unión del fármaco a la albúmina contribuye a la disminución del  $Sc$  de PIP pero no justifica completamente el valor del  $Sc$  *in vivo*, menor de lo esperado de acuerdo con la fracción no unida a proteínas plasmáticas. Otros factores deben ser los responsables de la falta de correlación entre los dos parámetros. Para TZ, el  $Sc$  se correlaciona bien con la fracción no unida a proteínas plasmáticas y el valor *in vivo*. PS presenta mayor permeabilidad que AN69 durante HCVV tanto para PIP como para TZ.

## Agradecimientos

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

## Bibliografía

1. Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, Gallego M, Valles J. Microbial testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest*; 123: 174 (2003)
2. Golper TA, Marx AM. Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Kidney Int*; 53: S165 (1998)
3. Reetze-Bonorden P, Bohler J, Keller E: Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. *Pharmacokinetic and therapeutic considerations. Clin Pharmacokin*; 24: 362 (1993)
4. Arzuaga A, Maynar J, Gascón AR, Isla A, Corral E, Fonseca F, Sánchez-Izquierdo JA, Rello J, Canut A, Pedraz JL. Influence of renal function on the pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in ICU patients during CVVH. *J Clin Pharmacol*, in press
5. Kroh UF. Drug administration in critically ill patients with acute renal failure. *New horizons* 1995; 3(4): 748
6. Arzuaga A, Isla A, Gascón AR, Maynar J, Martin A, Solinís MA, Toral D, Pedraz JL. Quantitation and stability of piperacillin and tazobactam in plasma and ultrafiltrate from patients undergoing continuous venovenous hemofiltration by HPLC. *Biomed Chromatograph*. In press.
7. Mueller SC, Majcher-Peszunska J, Hickstein H, Francke A, Pertschy A, Schulz M, Mundkowski R; Drewelow B. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in anuric intensive care patients during continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*; 46:1557 (2002)
8. Keller EJ, Böhler A, Busse-Grawitz P, Reetze-Bonorden B, Krumme B and Schollmeyer P. Single dose kinetics of piperacillin during continuous arteriovenous hemodialysis in intensive care patients. *Clin Nephrol*; 43 (Sup 1); S20 (1995)
9. Capellier G, Cornette C, Boillot A, Guinchart C, Jacques T, Blasco G, Barale F. Removal of piperacillin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med*; 26: 88 (1998)

## Autor de contacto:

José Luis Pedraz Muñoz  
knppemuj@vc.ehu.es  
Universidad del País Vasco  
Paseo de la Universidad nº 7  
Vitoria-Gasteiz 01006  
Telf.: 945 013091  
Fax: 945 013040