

## Evaluación de la eficacia de cefazolina y cefamandol en diálisis peritoneal

R. Rodríguez, M. T. García de Lomana, F. Coronel, D. Prats, R. Cadórniga, M. C. Saiz Vadillo, M. C. Evora, P. Pastoriza

The evaluation of the efficiency of cefazolina and cefamandol in peritoneal dialysis

Diffusion through the peritoneal membrane as a means of absorption and excretion is studied and an attempt to evaluate the efficiency of both cephalosporines (cefazolina and cefamandol) against the microorganisms which most frequently produce infections in chronic renal insufficiency patients who are under treatment in peritoneal dialysis.

The plasma levels are taken after the administration of these antibiotics to volunteers in peritoneal dialysis in our chronic programme.

The means of administration are:

- 1) Intravenous in the interdialysis phase.
  - 2) Intravenous during the peritoneal dialysis.
  - 3) Administration with dialysate.
  - 4) Intravenous and with the dialysate simultaneously.
- The method of evaluation used was the microbiologic technique of diffusion in solid gelose, using Bacillus Subtilis ATCC-6633.

The pharmacokinetic model is defined and the constant of slow disposition and average H<sub>te</sub>-span.

Evaluation de l'efficacité de 13 céfazoline et du céfamandole dans la dialyse péritonéale (O.P.)

On étudie la diffusion à travers la membrane péritonéale, comme voie d'absorption et d'excretion et il a été évalué l'efficacité des deux céphalosporines (céfazoline et céfamandole) face aux microorganismes qui le plus fréquemment produisent une infection chez les insuffisants rénaux chroniques en traitement avec D.P.

On quantifie les niveaux plasmatiques après l'administration de ces antibiotiques à des individus volontaires soumis à O.P. de notre programme de chroniques.

On a choisi comme voie d'administration:

- 1) I.V. en phase d'interdialyse.
  - 2) I.V. pendant O.P.
  - 3) Administration dans les liquides de O.P.
  - 4) Administration I.V. et dans les liquides simultanément.
- La méthode de valoration employée a été la microbiologique de diffusion en gélose solide, en utilisant Bacillus Subtilis ATCC-6633.

\* Servicio de Regulación Humoral y Diálisis. Hospital Clínico de San Carlos. Universidad Complutense, Madrid.

\*\* Cátedra de Farmacia Galénica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense, Madrid.

On définit le modèle pharmacocinétique et on détermine la constante de disposition lente ainsi que la demi-vie.

### Introducción

El objeto del presente estudio es la evaluación de niveles en sangre y líquido de diálisis, como criterio para enjuiciar la eficacia de estas dos cefalosporinas frente a una serie de microorganismos causantes de procesos infecciosos, en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Se realizó el cálculo de parámetros farmacocinéticos, con la finalidad de corregir o confirmar pautas posológicas habituales y frecuentemente empíricas.

### Materiales y método

Se han estudiado la cefazolina y el cefamandol, en individuos sometidos a D.P., con el fin de determinar sus concentraciones en plasma y líquido de diálisis; para ello, se han realizado con cada individuo cuatro situaciones de ensayo:

- 1) Administración en bolo de una dosis de 1 g por vía i.v., a pacientes con insuficiencia renal terminal, en período de interdialisis.
- 2) Administración i.v. de 1 g de antibiótico, a los mismos individuos al comienzo de la diálisis peritoneal. Determinación de niveles y evaluación de la cantidad de medicamento que pasa al líquido de diálisis.
- 3) Incorporación de 250 mg de antibiótico al líquido de diálisis en cada cambio. Determinación de la cantidad de antibiótico que queda en el líquido de diálisis.
- 4) Administración de 1 g por vía i.v. e incorpo-

ración de 250 mg en cada cambio de diálisis peritoneal. Cuantificación de niveles plasmáticos y determinación de la cantidad de antibiótico que queda en el líquido de diálisis al final de cada cambio.

La evaluación de estas dos cefalosporinas, tanto en sangre como en el líquido de diálisis, se realizó por técnica microbiológica de difusión en gelosa sólida, utilizando *Bacillus Subtilis* ATCC6633.

Los individuos objeto de este tratamiento son insuficientes renales terminales sometidos a diálisis peritoneal tres veces por semana. Algunos datos clínicos de interés para este estudio, correspondientes a los pacientes tratados, se encuentran reflejados en la tabla I.

TABLA I

	Cefazolina			Cefamandol		
	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3
Edad	64	33	56	60	50	38
Peso	61	75	76	70	66	57
Sexo	H	V	V	V	V	V
l. urea	180	193	274	183	146	262
l. creatinina	4,8	7,6	10,4	6,67	6,22	6,52

### Resultados

1. *Niveles plasmáticos.* — En las figuras 1 y 2, se representan los valores correspondientes

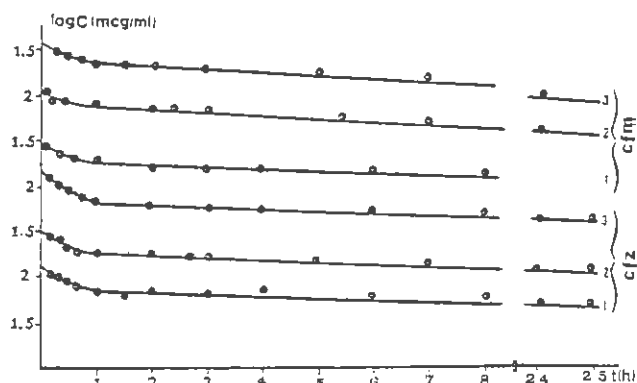


Fig. 1. Niveles plasmáticos. Primera experiencia.

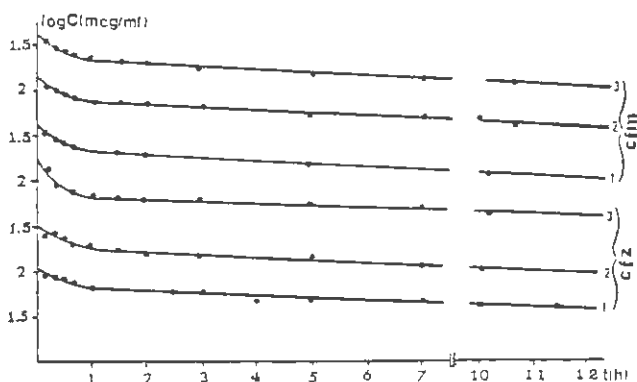


Fig. 2. Niveles plasmáticos. Segunda experiencia.

a los niveles plasmáticos de cefazolina y cefamandol en las situaciones de ensayo 1 y 2. En las tablas II y III, se recogen las concentraciones

TABLA II

Niveles plasmáticos de cefazolina y cefamandol alcanzados en la primera experiencia  
Concentraciones plasmáticas (mcg/ml)

Tiempo	Cefazolina			Cefamandol		
	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3
10'	116,2976	92,1594	136,7191	91,1321	111,9288	—
20'	107,6309	83,1436	99,5776	—	92,1321	100,2998
30'	95,6538	73,7380	94,4533	75,0604	88,4323	89,1661
40'	83,6071	67,6784	80,6090	66,1813	85,7294	82,0352
1 h	79,5828	62,3577	73,8146	61,1521	83,1593	76,7403
1 h 30'	68,9430	—	70,0161	57,7298	79,8199	74,5175
2 h	74,9644	62,3577	62,6240	54,7016	75,0604	73,1201
3 h	68,9430	55,3035	61,5249	52,5412	70,5848	62,6109
4 h	70,9047	—	60,4567	—	—	—
5 h	—	49,3493	—	—	67,6974	56,9563
6 h	65,2094	—	54,3716	47,0435	—	—
7 h	—	47,6853	—	—	66,3242	55,8881
8 h	61,0998	—	52,6734	42,7858	—	—
10 h	—	—	—	—	61,1044	47,1330
12 h	—	—	45,5922	—	—	—
24 h	49,9763	39,4870	39,6009	18,6208	38,8866	—
24 h 15'	—	—	—	—	—	27,7408
25 h	49,9763	38,1555	39,6009	—	—	—

nes plasmáticas obtenidas para cada uno de los dos antibióticos y para cada individuo en estas dos situaciones.

La tabla IV reúne los valores de  $\beta$  y  $t_{1/2}$  obtenidos a partir del seguimiento de los niveles plasmáticos después de la administración de 1 g de antibiótico por vía i.v. a pacientes en período

de interdiálisis y a los mismos pacientes en curso de diálisis peritoneal.

La tabla V y la figura 3 reflejan las concentraciones en sangre de cefazolina y cefamandol, obtenidas tras la administración de 1 g de antibiótico por vía i.v. y 250 mg en cada cambio de líquido de diálisis (ensayo 4).

**TABLA III**  
Niveles plasmáticos alcanzados en la segunda experiencia  
Concentraciones plasmáticas (mcg/ml)

Tiempo	Cefazolina			Tiempo	Cefamandol		
	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3		Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3
10'	98,0204	<b>84,4676</b>	141,5525	10'	110,2046	114,8682	<b>113,4890</b>
20'	87,0121	74,7160	94,5025	20'	91,8864	101,8583	<b>96,4960</b>
30'	84,1003	69,2016	<b>87,4376</b>	30'	86,3118	98,1840	92,1833
40'	78,5658	64,0941	84,7618	40'	83,1784	84,7656	83,1424
h		61,1188		1 h	75,3211	<b>76,4985</b>	75,9032
h 10'	69,9502			h 30'	69,2907	75,7704	69,1815
h 30'		56,3117	67,0421	2 h	66,6193	69,7854	66,9982
2 h		54,6110	64,9905	3 h	63,7431	67,2681	60,2440
2 h 30'	67,6094			5 h	49,6259	52,8323	48,1156
3 h	59,0037	49,8107	63,9883	7 h	44,0554	46,1317	42,5325
4 h	48,1047			10 h	36,6353	41,8215	
5 h	53,2762	44,7410	58,2917	10 h 40'		38,3177	37,1320
7 h	45,9213	37,1057	50,2102				
10 h	<b>41,4638</b>	33,8441	42,9835				
11 h 30'	40,0762						
11 h 50'			41,6681				
12 h 40'		32,3225					

**TABLA IV**  
Valores de  $\beta$  y  $T_{1/2}$  para la cefazolina y cefamandol en la primera y segunda experiencias

	Cefazolina				Cefamandol			
	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3	Media	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3	Media
<b>Primera experiencia</b>								
$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	0,0143	<b>0,0165</b>	0,0214	0,0174	0,0499	0,0308	0,0416	0,0407
$t_{1/2}$ (h)	<b>48,4615</b>	42,0000	32,3831	40,9480	13,8817	22,5000	16,6587	17,6821
<b>Segunda experiencia</b>								
$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	0,0529	0,0525	0,0492	0,0515	0,0801	0,0689	0,0712	0,0734
$t_{1/2}$ (h)	13,1002	13,2000	14,0854	<b>13,4618</b>	8,6516	12,1366	9,7331	10,1737

**TABLA V**

**Niveles plasmáticos alcanzados en la cuarta experiencia**

Concentraciones plasmáticas (mcg/ml)

Cefazolina			Cefamandol				
Tiempo	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3	Tiempo	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3
10'	—	89,9003	—	10'	193,0316	210,2325	127,4182
20'	99,6365	85,4564	160,3430	20'	117,7254	136,0197	127,4182
30'	91,6336	70,9546	128,2775	30'	124,9226	155,2935	115,4197
40'	84,2735	73,3948	126,2494	40'	110,9428	146,7197	106,6969
1 h	73,4452	64,1281	120,3553	1 h	115,4197	143,9682	115,4197
1 h 30'	72,2256	74,6668	126,2494	1 h 30'	115,4197	133,4689	104,5510
2 h	74,6855	69,7845	116,5795	2 h	94,7058	170,7111	100,4957
3	85,3922	68,6146	107,6504	3 h	100,4957	152,3813	100,4957
5 h	92,8500	68,6146	104,2732	5 h	92,8509	133,4689	113,1591
7 h	85,3922	77,2346	102,6246	7	115,4197	136,0197	107,4732
10 h	89,7917	67,4644	104,2732	10 h	85,7877	138,9313	100,5542
11 h 15'	—	66,3334	109,3798	10 h 40'	85,7877	—	—

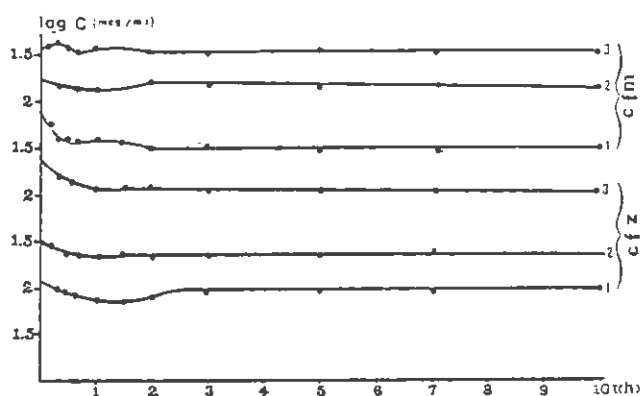


Fig. 3. Niveles plasmáticos. Cuarta experiencia.

**2. Concentraciones en el líquido de diálisis.**

— La tabla VI recoge las concentraciones de antibiótico determinadas en el líquido de diálisis, y se calculan los valores de velocidad de transferencia del antibiótico de la sangre a dicho líquido en la situación experimental 2, en la cual el peritoneo se comporta como vía de eliminación. La representación de la cinética de velocidad de transferencia queda reflejada en la figura 4, así como los valores de la constante de velocidad de proceso  $K_d$  para cada antibiótico y para cada individuo, obteniéndose un valor medio de:

$$K_d(\text{cefazolina}) = 0,0454 \text{ h}^{-1}$$

$$K_d(\text{cefamandol}) = 0,0771 \text{ h}^{-1}$$

**TABLA VI**

**Concentraciones de antibiótico determinadas en el líquido de diálisis en la segunda experiencia**

Concentración en líquidos de diálisis (mcg/ml)

N.º cambio	Cefamandol			Cefazolina		
	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3
1	18,8736	28,7438	41,1572	25,4949	34,4489	12,9218
2	21,5245	32,7323	38,8022	24,1099	24,2871	16,9315
3	23,6033	33,4011	17,0806	20,0720	15,4038	18,3481
4	17,5543	26,4903	18,6557	16,3638	19,7315	16,0358
5	26,0534	18,7517	14,0823	15,5067	28,5723	18,7275
6	24,3904	27,4064	14,2520	17,0515	9,9897	17,6376
7	18,9251	22,5029	19,1230	15,4116	10,7066	15,4874
8	17,3845	23,5226	13,1135	15,0988	16,8686	15,2187
9	19,7973	15,6833	14,1516	15,7232	22,4477	13,7878
10	22,3526	19,4603	14,0532	11,3889	12,1481	15,3628
11	16,5488	15,8378	13,5076	11,1144	12,7429	13,2740
12	16,3585	16,7086	—	—	11,7663	15,0156

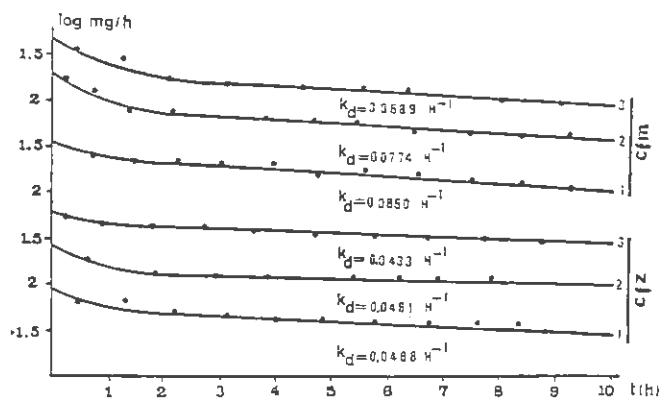


Fig. 4. Velocidad de paso al líquido de diálisis. Segunda experiencia.

Las concentraciones residuales de antibiótico detectadas en el líquido de diálisis, después de la administración de 250 mg de cefazolina o

cefamandol en cada cambio, quedan reflejadas en la tabla VII. Del mismo modo, en la tabla VIII se agrupan los niveles residuales de antibiótico correspondientes a la cuarta experiencia, en la que se administra 1 g de medicamento por vía i.v. y 250 mg en cada cambio de líquido de diálisis, comportándose, por lo tanto, en estas dos situaciones el peritoneo como vía de absorción. A la vista de estos valores, se aprecia que la transferencia de antibiótico en el cuarto ensayo es menor que la observada para la tercera experiencia, debido a que, al realizar de forma simultánea la administración por vía i.v., el gradiente de concentración es menos favorable que cuando no existe esta administración.

Las figuras 5 y 6 representan la evolución de las concentraciones de estos antibióticos en el líquido de diálisis, en las experiencias descritas en el párrafo anterior.

**TABLA VII**  
Niveles en el líquido de diálisis en la tercera experiencia  
Concentración en líquidos de diálisis (mcg/ml)

N.º cambio	Cefamandol			Cefazolina		
	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3
1	82,7644	42,9051	42,1208	77,8972	66,8069	64,3200
2	47,5608	47,3594	75,2557	78,2113	81,8128	62,0421
3	73,0140	35,1341	34,1680	76,9872	93,4924	54,7124
4	36,0538	40,0359	40,9083	77,8863	78,3599	68,5148
5	42,3623	40,0358	41,9471	73,5397	74,7307	61,0433
6	28,8792	44,2015	34,2928	80,1176	75,3194	74,5180
7	62,8860	40,0359	33,4400	77,7847	66,1174	56,6432
8	41,8266	42,2599	40,2802	80,1176	92,8746	46,5293
9	52,4080	43,6960	45,2391	84,6755	79,5194	49,1921
10	41,0500	32,7487	51,7283	66,7884	77,1229	57,4583
11	43,1415	37,4328	46,4316	78,3118	90,4124	74,2084
12	41,4881	35,3763	41,2482	84,8364	91,5859	—

**TABLA VIII**  
Niveles de antibiótico en líquidos de diálisis, determinados en la cuarta experiencia  
Concentración en líquidos de diálisis (mcg/ml)

N.º cambio	Cefamandol			Cefazolina		
	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3	Ind. 1	Ind. 2	Ind. 3
1	105,9165	32,5148	68,6151	93,0340	86,9891	91,1909
2	89,7829	64,9788	51,15001	89,9276	81,9706	94,7794
3	75,1251	64,9788	42,2875	75,8478	77,5816	95,6393
4	81,1543	52,9386	44,9689	98,8912	75,7870	73,2653
5	65,1979	49,8209	35,1651	91,8841	109,8500	87,7924
6	56,9703	51,8648	41,8290	78,7793	90,5217	80,5542
7	60,9507	34,4249	60,9708	69,8270	94,6786	74,2119
8	81,2723	49,4825	52,3046	75,9182	87,5109	83,8199
9	64,1713	50,1089	49,2131	94,6058	92,1889	80,4937
10	78,4665	41,9576	52,9102	80,2462	90,8068	74,3334
11	75,8677	—	—	95,6767	94,3977	86,6439
12	72,1300	—	—	90,2655	69,7083	80,5082

## Comentarios

A la vista de los niveles plasmáticos obtenidos y las concentraciones encontradas en el líquido de diálisis, podemos afirmar que, para ambos antibióticos, cefazolina y cefamandol, los niveles de medicamentos son superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias de la casi totalidad de los microorganismos causantes de los procesos infecciosos de mayor incidencia en este Servicio.

Tomando como referencia la tabla IX, hay que destacar que ambas cefalosporinas son ineficaces frente a *Serratia*, *Pseudomonas* y algunas especies de *Enterobacter* y *Proteus* que, aunque con menor incidencia, son responsables de algunos procesos infecciosos peritoneales.

De las dos cefalosporinas estudiadas, se puede concluir, a la vista de los resultados obtenidos en la tercera y cuarta experiencias, que la membrana peritoneal es más permeable al cefamandol, con lo que los niveles en sangre son

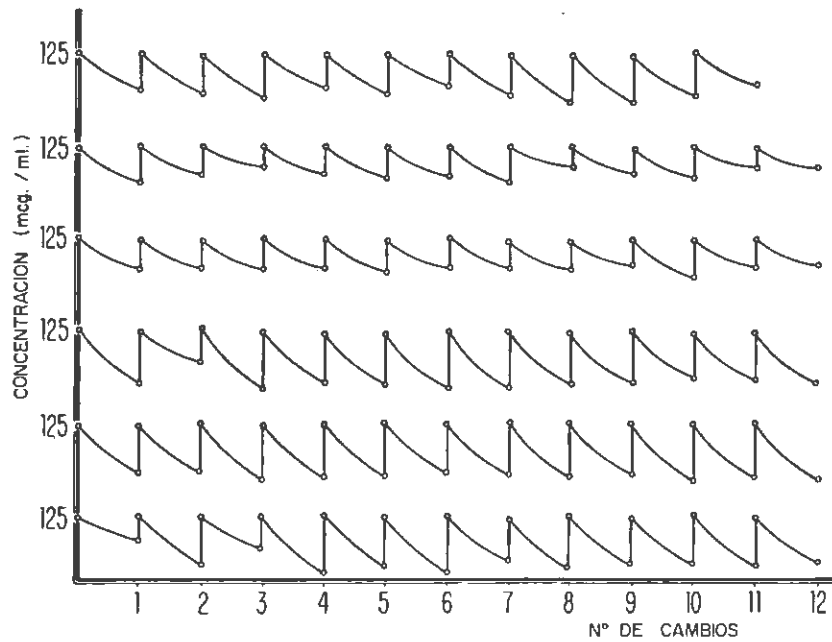


Fig. 5.

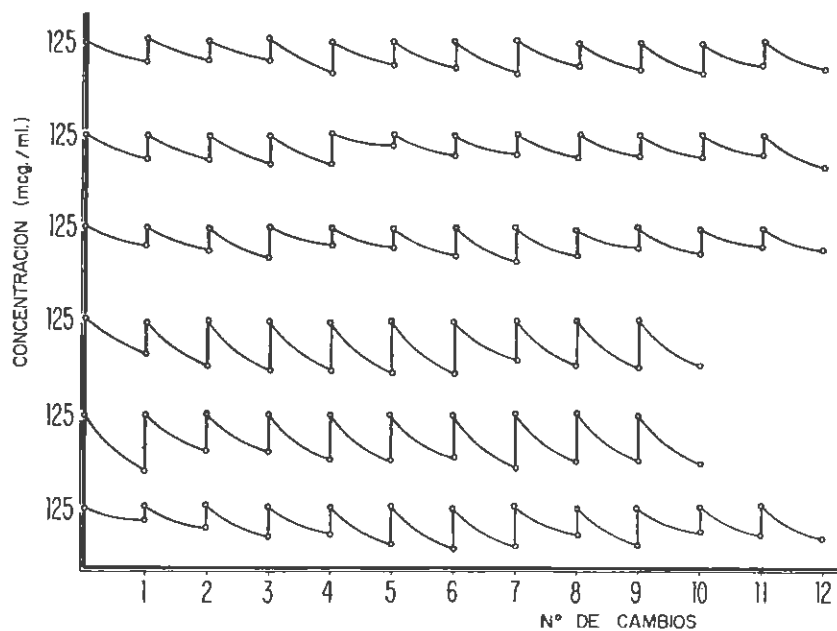


Fig. 6.

superiores a los alcanzados por la cefazolina en las mismas condiciones de ensayo; los valores encontrados en el líquido de diálisis, aunque inferiores a los correspondientes de cefazolina, son ampliamente superiores a los niveles mínimos inhibitorios.

Finalmente, podemos indicar, a partir del seguimiento de los niveles plasmáticos de la primera y segunda experiencias, que ambas cefalosporinas siguen en el organismo una cinética correspondiente a un modelo bicompartimental abierto. Si en el tercer ensayo, en el que se administran 250 mg en el líquido de diálisis y se valora la cantidad residual en cada cambio, se calcula la cantidad de antibiótico que pasa a la sangre procedente de este líquido y se representa gráficamente (fig. 7), al final del último cambio, la concentración existente en sangre desaparece de acuerdo con la ecuación

$$C = C_0 e^{-\beta t} \quad (1)$$

correspondiente a la fase de eliminación del modelo bicompartimental. A partir de dicha ecuación, se puede calcular la concentración existente en plasma en cualquier tiempo. Así, en el caso 1, en el que se han administrado 250 mg de cefamandol en el líquido de diálisis durante 12 cambios y en este momento se interrumpe el proceso de depuración artificial, para determinar la concentración de antibiótico existente en sangre en un momento dado, se aplica dicha ecuación (1) utilizando la constante de disposición lenta  $\beta$  de la primera experiencia. De este modo, se puede determinar que en este caso, y para este individuo, al cabo de 3 días la concentración de antibiótico que permanece en sangre era superior a los niveles mínimos inhibitorios.

TABLA IX

Germen	Incidencia %	Concentración mínima inhibitoria	
		Cefazolina	Cefamandol
Estafilococo aureus	0,36	0,32	0,5
Estafilococo epidermidis	0,58	—	0,4
Klebsiella	0,43	2	3,1
Enterococo	3,06	> 32	—
E. Coli	0,29	1,5	0,4
Proteus mirabilis	0,14	4,6	1,6
Enterobacter	Aerogenes	2	1
		0,14	8
Pseudomona A.	Clocae	> 128	> 100
		0,14	> 100
Candida albicans	0,14	—	—
Serratia M.	0,14	> 128	> 100
Streptococo fecalis	0,14	—	—

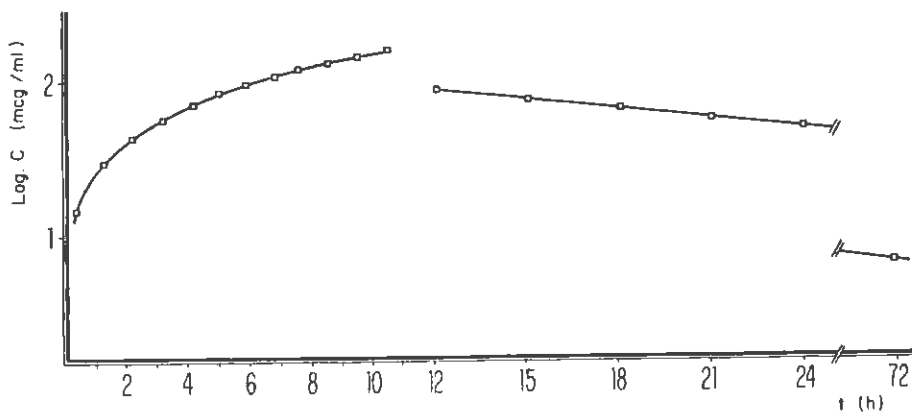


Fig. 7.

## Resumen

Se estudia la difusión a través de la membrana peritoneal, como vía de absorción y de excreción, y se intenta evaluar la eficacia de las dos cefalosporinas (cefazolina y cefamandol) frente a los microorganismos que más frecuentemente producen una infección en los **insuficientes renales crónicos que están en tratamiento con diálisis peritoneal**.

Se cuantifican los niveles plasmáticos después de la administración de estos antibióticos en individuos voluntarios sometidos a diálisis peritoneal de nuestro programa de crónicos.

Se elige como vía de administración:

- 1) Intravenosa en la fase de interdiálisis.
- 2) Intravenosa durante la diálisis peritoneal.
- 3) Administración con los líquidos de diálisis peritoneal.

- 4) Administración i.v. y con los líquidos, **simultáneamente**.

**El** método de valoración empleado ha sido la técnica microbiológica de difusión en gelosa sólida, utilizando *Bacillus Subtilis* ATCC-6633.

Se define el modelo farmacocinético y se determina la constante de disposición lenta, así como la vida media.

## Bibliografía

1. Wagner, J. G.: *Clinical Pharmacokinetics* (1979).
2. **García de Lomana, J. y cols.: Infección en diálisis peritoneal.** SEDYT 11, 1, 1-8 (1981).
3. **Gibaldi, M.; Perrier, D.: Pharmacokinetics. Vol. 1** (1975).
4. **Cadorniga, R. y cols.: Estudio preliminar farmacocinético de antibióticos en diálisis peritoneal.** SEDYT 11, 4, 147-160 (1981).
5. **Estudio preliminar farmacocinético de cefazolina y cefamandol en diálisis peritoneal. 1 Congreso Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética.** Clermont-Ferrand, abril 1981.