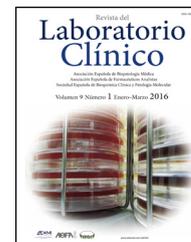


Revista del Laboratorio Clínico

www.elsevier.es/LabClin



ORIGINAL

Desarrollo y validación de un procedimiento de medida para la medición simultánea de la concentración de masa de ceftazidima, meropenem y piperacilina en el plasma mediante UHPLC-MS/MS

Raúl Rigo Bonnín* y Pedro Alía Ramos

Sección de Fármacos, Área de Bioquímica Especial, Laboratorio Clínico, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona España

Recibido el 1 de agosto de 2016; aceptado el 16 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Antibiótico;
Ceftazidima;
Meropenem;
Piperacilina;
UHPLC-MS/MS;
Validación

Resumen

Introducción: La ceftazidima, el meropenem y la piperacilina son antibióticos β -lactámicos de amplio espectro empleados en el tratamiento empírico de pacientes críticos con sepsis. Estos fármacos presentan una actividad antimicrobiana dependiente del tiempo por lo que sus concentraciones de masa en el plasma deberían medirse y mantenerse por encima de la concentración mínima inhibitoria. El objetivo de este estudio es desarrollar y validar un procedimiento de medida basado en la cromatografía de alta y rápida resolución acoplada a la espectrometría de masas en tándem para la medición simultánea de la concentración de masa de ceftazidima, meropenem y piperacilina en el plasma.

Material y métodos: Después de una precipitación de proteínas de las muestras con acetonitrilo y posterior dilución con agua, los eluatos son introducidos en una columna C_{18} de fase inversa usando un gradiente de agua/acetonitrilo que contiene ácido fórmico. Los antibióticos son detectados mediante un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo trabajando en las modalidades de ionización por electrospray y monitorización de reacción múltiple.

Resultados: Los límites de cuantificación son cercanos a 0,50 mg/l. Los coeficientes de variación y sesgos relativos son inferiores a 10,8 y 12,0%, respectivamente. Los valores de recuperación están comprendidos entre 55,7 y 77,4%. La evaluación del efecto matriz muestra una sobreexpresión iónica para todos los antibióticos. No se observan interferencias ni contaminación por arrastre.

Conclusiones: El procedimiento de medida validado podría ser empleado en la práctica diaria del laboratorio clínico para la medición de estas magnitudes farmacológicas, principalmente en pacientes críticos con sepsis.

© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raulr@bellvitgehospital.cat (R. Rigo Bonnín).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2016.10.004>

1888-4008/© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Antibiotic,
Ceftazidime,
Meropenem,
Piperacillin,
UHPLC-MS/MS,
Validation

Development and validation of a procedure for the simultaneous measurement of ceftazidime, meropenem and piperacillin mass concentration in plasma using UHPLC-MS/MS

Abstract

Introduction: Ceftazidime, meropenem and piperacillin are broad spectrum antibiotics often used for the empirical treatment of infections in critically ill patients with sepsis. These antibiotics show time-dependent antimicrobial activity, meaning that the antibiotic mass concentration in plasma should be measured and maintained above the minimal inhibitory concentration. The aim of this study was to develop and to validate an ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry procedure for the simultaneous measurement of ceftazidime, meropenem, and piperacillin mass concentration in plasma.

Material and methods: After protein precipitation with acetonitrile and subsequent dilution of the supernatant with water, eluates were introduced into a reverse-phase C₁₈ column using a water/methanol gradient containing formic acid. Antibiotics were detected by electrospray ionisation mass spectrometry in multiple reaction monitoring mode.

Results: The lower limits of quantification were close to 0.50 mg/l. Coefficients of variation and absolute relative biases were less than 10.8 and 12.0%, respectively. Recovery values ranged from 55.7 to 77.4%. Evaluation of the matrix effect showed ion enhancement for all antibiotics. No interferences or carry-over were observed.

Conclusions: The validated measurement procedure could be used in daily clinical laboratory practice to measure the mass concentration of these antibiotics in plasma, and in critically ill patients with sepsis.

© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La ceftazidima (fig. 1A), el meropenem (fig. 1B) y la piperacilina (fig. 1C) son antibióticos β-lactámicos ampliamente utilizados en el tratamiento empírico de pacientes críticos con sepsis¹⁻³. En este tipo de pacientes, la farmacocinética de estos antibióticos es heterogénea e impredecible dadas las características físico-patológicas diferenciales que presentan respecto a otras poblaciones (elevada variabilidad en los volúmenes de distribución, eliminación, penetración y distribución del fármaco en los tejidos, así como la presencia de hipoalbuminemia y disfunción orgánica). Por este motivo, se recomienda que los regímenes posológicos en estos pacientes se basen en conceptos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD). Para la ceftazidima (CFT), el meropenem (MEM) y la piperacilina (PIP), al tratarse de antibióticos dependientes del tiempo (con mínimo o nulo efecto postantibiótico), el parámetro PK/PD que mejor se asocia con la eficacia del tratamiento y con la prevención de la aparición de resistencia bacteriana es el porcentaje de tiempo durante el cual la concentración del antibiótico en el plasma se mantiene por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) (% T > CMI o % fT > CMI)⁴⁻⁷. Sin embargo, actualmente no está claro cuáles han de ser los valores de estos parámetros PK/PD. Mientras que algunos estudios sugieren que estos valores deben estar comprendidos entre el 40 y el 70%, otros recomiendan aumentarlos hasta el 100% o, incluso, que los valores de la concentración del antibiótico en el plasma se mantengan entre cuatro y cinco veces por encima de la CMI⁴⁻⁷. La posibilidad de ajustar la dosis de estos antibióticos, a partir de los valores obtenidos mediante

la medición de sus concentraciones de masa en el plasma, podría suponer un avance importante en el tratamiento de las infecciones graves en los pacientes críticos.

En la actualidad, existen pocos trabajos publicados en los que se haya estudiado la medición simultánea de estas magnitudes farmacológicas mediante la cromatografía líquida de alta y rápida resolución (UHPLC) acoplada a la espectrometría de masas en tándem (MS/MS)⁸⁻¹². Tres de ellos⁹⁻¹¹ presentan tiempos cromatográficos relativamente elevados, y otros tres emplean tratamientos o preparación de la muestra que requieren tiempos considerables¹⁰⁻¹².

El objetivo de este trabajo es desarrollar y validar un procedimiento de medida para la medición simultánea de la concentración de masa de ceftazidima, meropenem y piperacilina en el plasma basado en la UHPLC-MS/MS, que requiera un proceso de preparación de la muestra sencillo y práctico, así como un tiempo cromatográfico reducido.

Material y métodos

Reactivos químicos

Para la preparación de los materiales de calibración y de control se emplean los materiales de referencia certificados *Ceftazidime CRS* (pureza del 85,3%), *Meropenem trihydrate CRS* (pureza del 87,0%) y *Piperacillin CRS* (pureza del 94,4%) de la Farmacopea Europea (European Directorate for the Quality of Medicines-Council of Europe, Estrasburgo, Francia). Como patrones internos (PI) se utilizan los fármacos deuterados D₅-Ceftazidima (PI para la CFT), D₆-Meropenem

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8544044>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8544044>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)