

CINÉTICA DE LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA

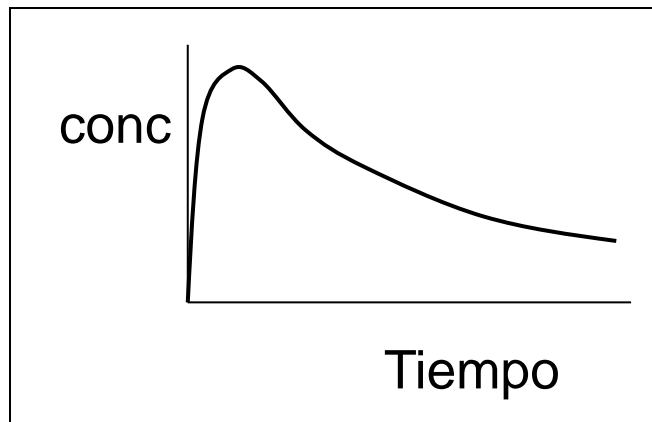
Índice de contenidos

- Introducción: relaciones PK-PD
- Objetivos de la respuesta farmacológica en Farmacocinética
- Concepto de biofase
- Tipo de respuesta farmacológica
- Modelos farmacodinámicos
- Modelos PK-PD
 - Modelo del compartimento del efecto
 - Modelo de respuestas indirectas
- Relación farmacocinética-farmacodinámica de agentes antimicrobianos

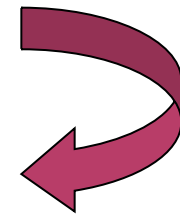
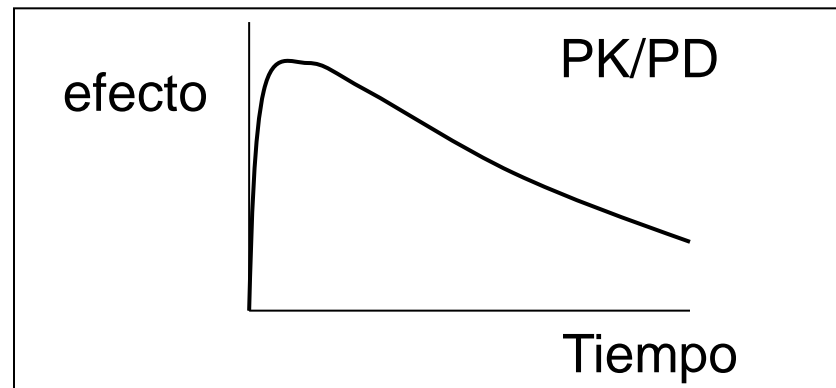
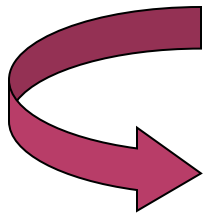
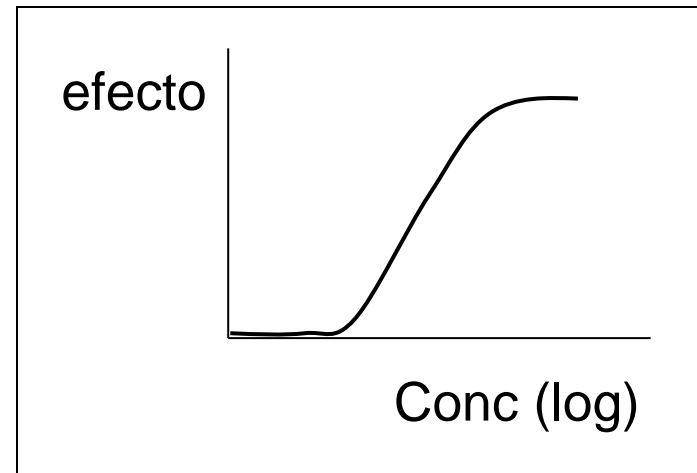
Introducción: relaciones PK/PD

3

Farmacocinética



Farmacodinamia



Objetivos de la respuesta farmacológica en Farmacocinética

4

- Farmacodinamia: relación entre las concentraciones de un fármaco en el lugar de acción y la intensidad de la respuesta farmacológica
- Estudios PK/PD: relacionan las concentraciones de fármaco en fluidos biológicos donde los niveles de fármaco pueden ser medidos y los niveles en el lugar de acción

Concepto de biofase

5

Biofase: lugar de acción característico de cada fármaco. Puede ser:

- Receptor/enzima
- Órgano
- Sangre

Tipos de respuesta farmacológica

6

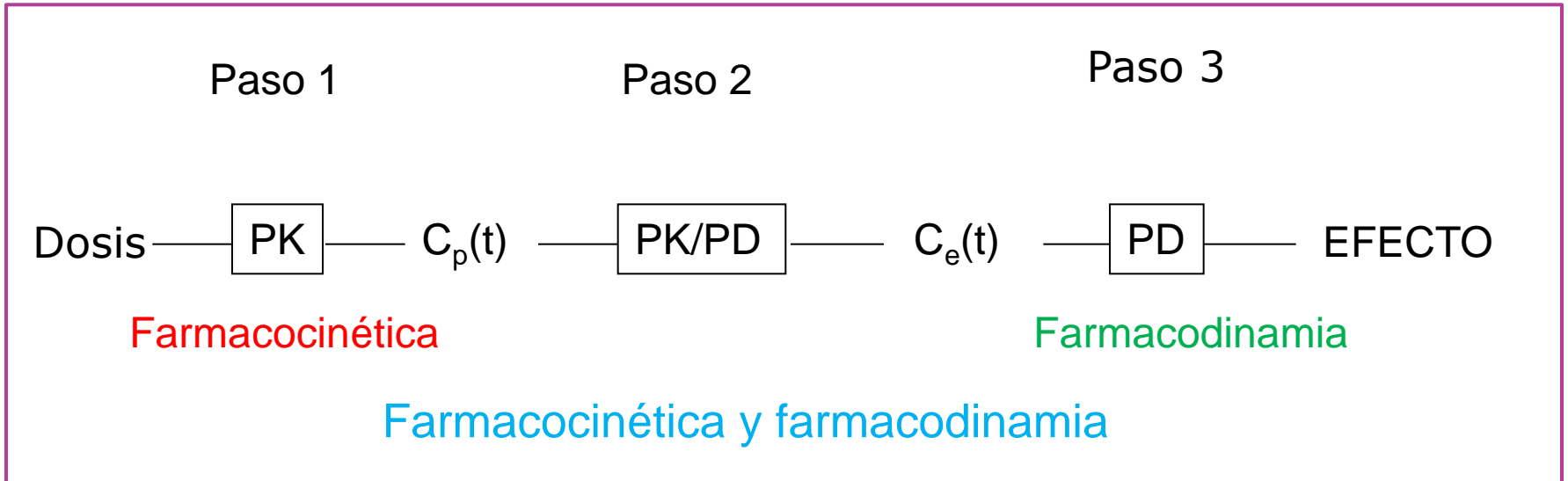
- Gradual: varía en intensidad o en duración en función de las cantidades de fármaco en biofase: tensión sanguínea, T^a corporal
- Cuántica (todo o nada): por ejemplo, la mortalidad

- Directa: por ejemplo la temperatura corporal
- Indirecta: por ejemplo, la bajada de la tensión sanguínea por un diurético

- Reversible
- Irreversible: por ejemplo, antibióticos y antineoplásicos

Relación PK/PD

7



$C_p(t)$: concentración del fármaco en un fluido biológico (sangre, plasma) a un tiempo t

$C_e(t)$: concentración del fármaco en biofase a un tiempo t

Relación PK/PD

8

- Mejor conocimiento del comportamiento farmacológico de un fármaco (duración de acción, efecto retrasado, ritmos circadianos, etc...)
- Posibilidad de reconocer la presencia de metabolitos activos
- Diseño de los regímenes de dosificación
- Mejor conocimiento de potenciales interacciones entre fármacos

Modelos farmacodinámicos

9

Modelos matemáticos basados en la teoría de los receptores para conseguir una mejor descripción empírica de la intensidad de la respuesta farmacológica de un fármaco en función de la concentración en biofase



R: receptor

F: fármaco

E: efecto

Modelos farmacodinámicos

10

- Modelo lineal
- Modelo Log-Lineal
- Modelo del efecto máximo (Emax)
- Modelo de Emax sigmoideo
- Modelo Emax inhibitorio

Modelos farmacodinámicos

11

Modelo lineal

Válido cuando la eficacia del fármaco es proporcional a la concentración en biofase

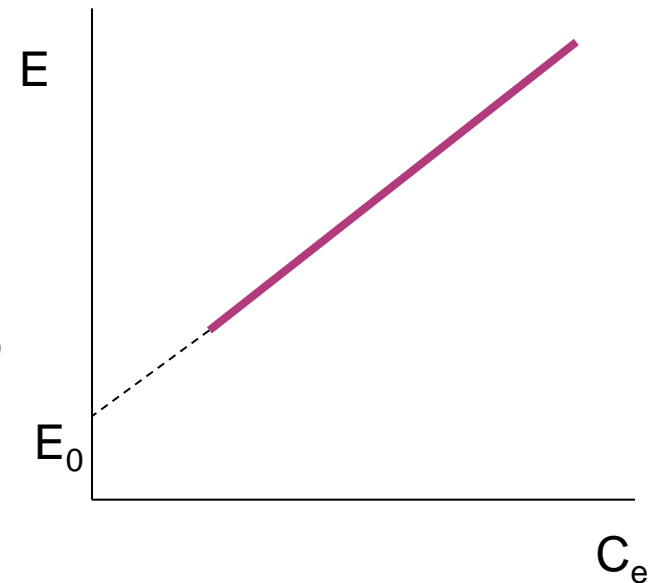
$$E = S \cdot C_e + E_0$$

E: intensidad del efecto

C_e : concentración en el lugar de acción

E_0 : intensidad del efecto en ausencia de fármaco

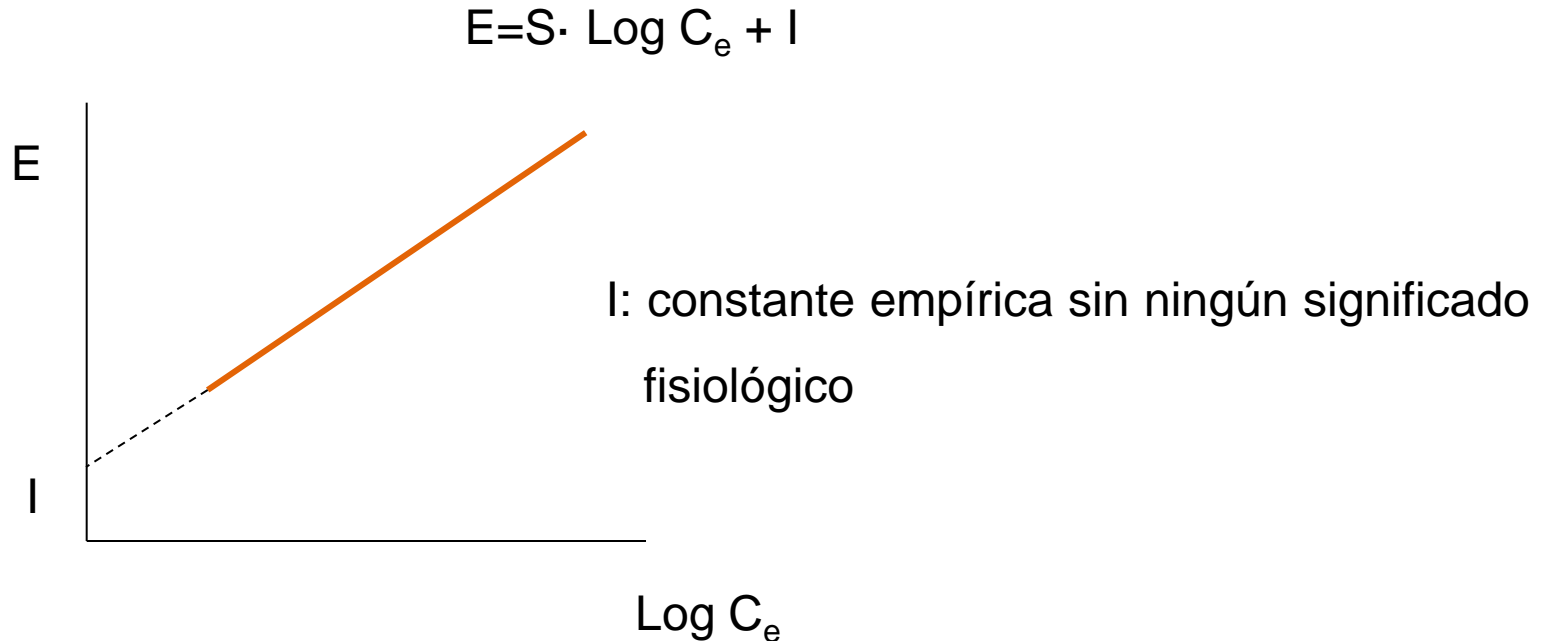
S: pendiente



Modelos farmacodinámicos

12

Modelo Log-lineal



Modelos farmacodinámicos

13

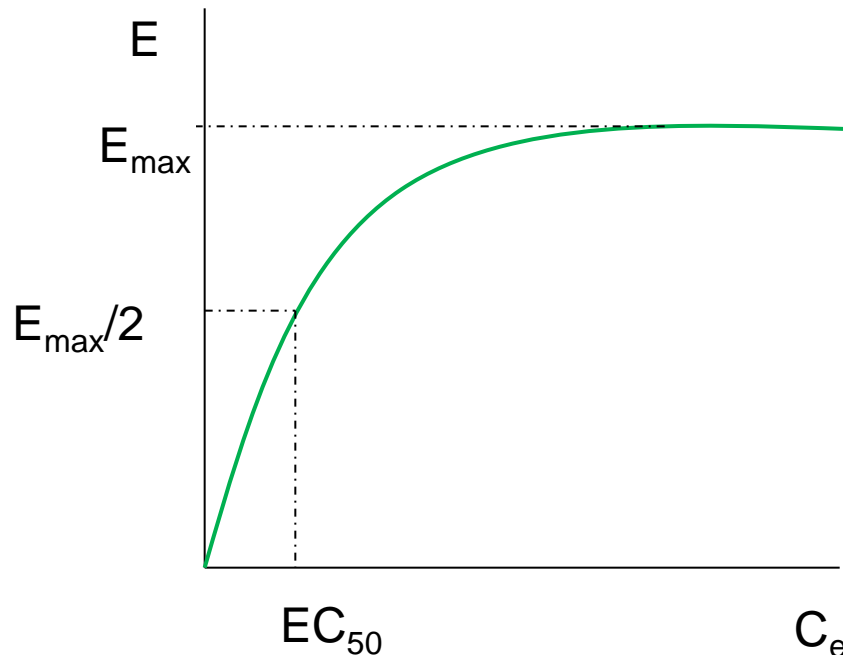
Modelo del efecto máximo

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C_e}{EC_{50} + C_e} (+ E_0)$$

E_{\max} : efecto máximo

EC_{50} : concentración de fármaco que produce el 50% del efecto máximo

E_0 : efecto en ausencia de fármaco

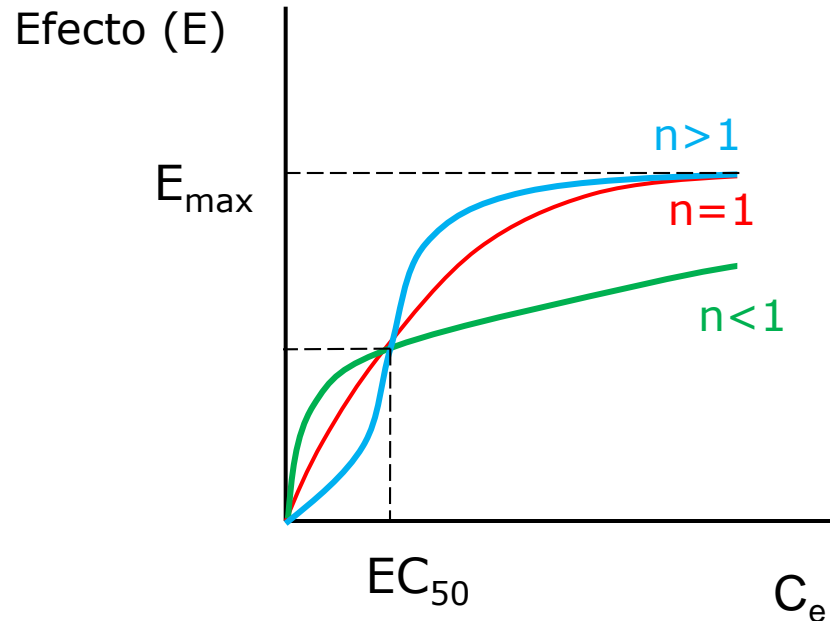


Modelos farmacodinámicos

14

E_{\max} sigmoide

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C_e^n}{EC_{50}^n + C_e^n} (+ E_0)$$

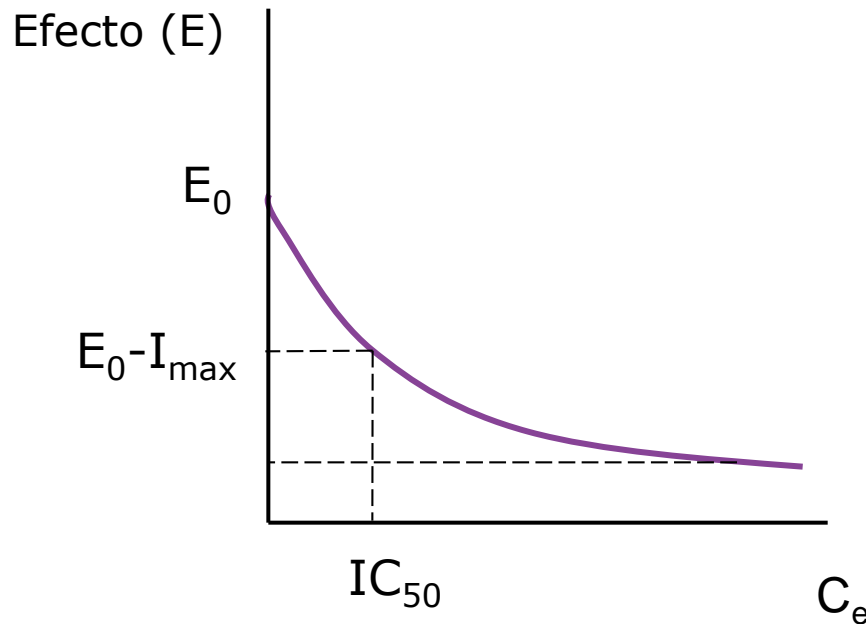


Modelos farmacodinámicos

15

E_{\max} inhibitorio

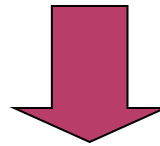
$$E = E_0 - \frac{I_{\max} \cdot C_e}{IC_{50} + C_e}$$



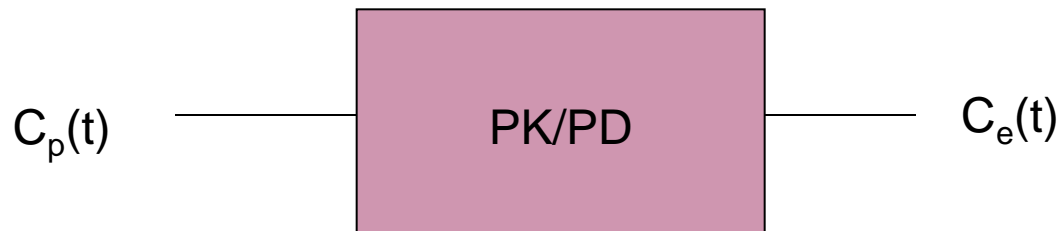
Modelos farmacocinéticos/ farmacodinámicos

16

Son modelos matemáticos para conocer la relación entre la concentración de fármaco en plasma y en el lugar de acción, evaluando las relaciones entre las concentraciones de fármaco en plasma y el efecto farmacológico.



Relación entre la concentración de fármaco en el lugar de acción y el efecto farmacológico



Modelos farmacocinéticos/ farmacodinámicos

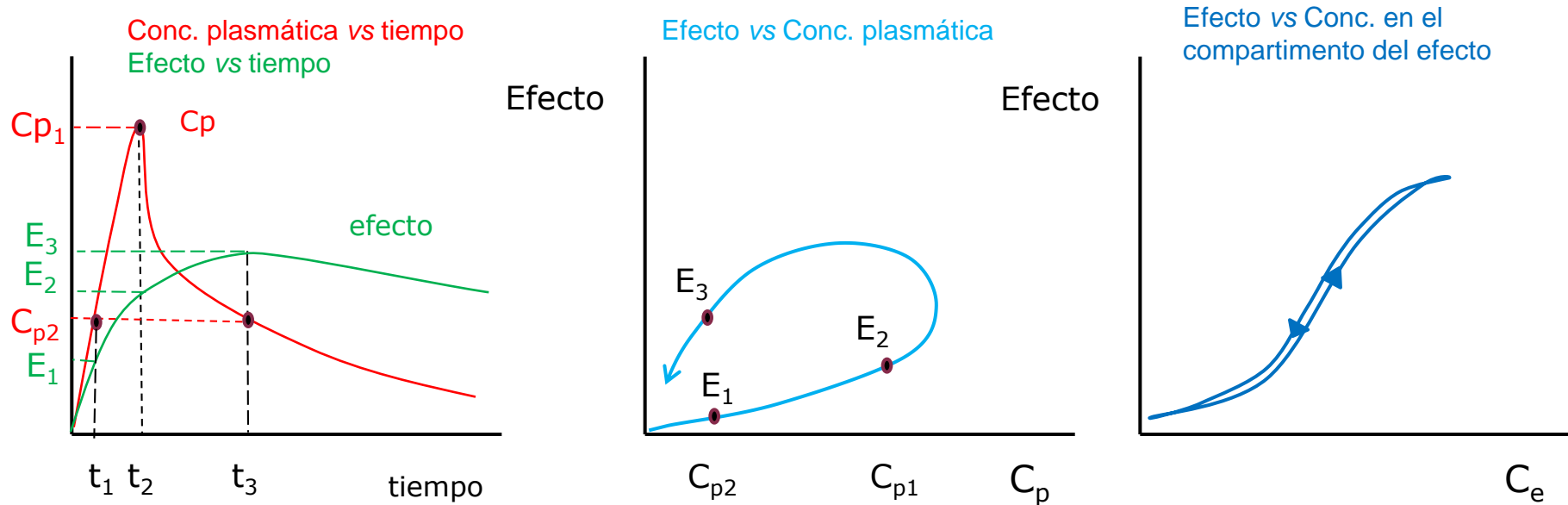
17

1. Modelo del compartimento del efecto
2. Modelo de respuestas indirectas

Modelo del compartimento del efecto

18

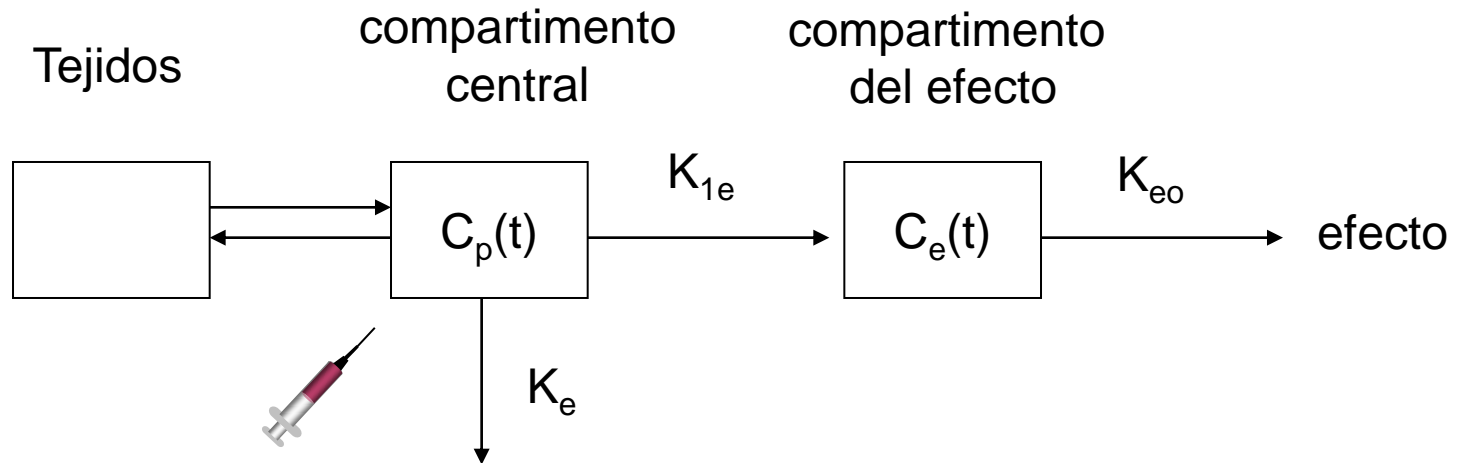
Este modelo asume que las diferencias entre $C_p(t)$ y $C_e(t)$ se deben a un retraso en la distribución desde plasma hasta el lugar de acción (compartimento del efecto). Este modelo justifica el retraso entre la $C_p(t)$ y la respuesta



C_e : compartimento del efecto (lugar de acción)

Modelo del compartimento del efecto

19



K_{1e} : constante de distribución

K_e : constante de eliminación

K_{e0} : constante de equilibrio

Modelo del compartimento del efecto

20

Paso 1. Establecer la relación entre $C_e(t)$ y $C_p(t)$ basado en un modelo PK

$$C_p(t) = \frac{D}{V} e^{-K_{el} \cdot t}$$

$$C_e(t) = \frac{D \cdot K_{eo}}{V \cdot (K_{eo} - K_{el})} \cdot (e^{-K_{el} \cdot t} - e^{-K_{eo} \cdot t})$$

Paso 2. Seleccionar el modelo PD

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C_e}{EC_{50} + C_e} (+ E_0)$$

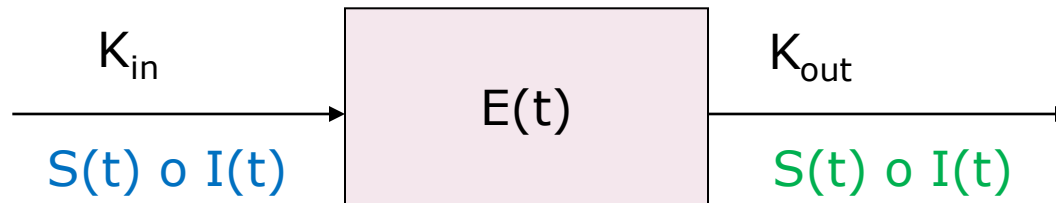
Modelo de las respuestas indirectas

21

En ausencia de fármaco

$$\frac{dE(t)}{dt} = K_{in} - K_{out} \cdot E(t)$$

En presencia de fármaco



$S(t) \text{ o } I(t)$: estimulación o inhibición

K_{in} : función de producción del efecto (orden 0)

K_{out} : función de pérdida del efecto (orden 1)

Modelo de las respuestas indirectas

22

Paso 1. Identificar la ecuación que describe el cambio de efecto a lo largo del tiempo en presencia de fármaco

$$\frac{dE}{dt} = K_{in} \cdot S(t) - K_{out} \cdot E(t) \quad \text{cuando el fármaco estimula el efecto}$$

$$\frac{dE}{dt} = K_{in} \cdot I(t) - K_{out} \cdot E(t) \quad \text{cuando el fármaco inhibe el efecto}$$

$$\frac{dE}{dt} = K_{in} - K_{out} \cdot S(t) \cdot E(t) \quad \text{cuando el fármaco estimula la pérdida de efecto}$$

$$\frac{dE}{dt} = K_{in} - K_{out} \cdot I(t) \cdot E(t) \quad \text{cuando el fármaco inhibe la pérdida de efecto}$$

Modelo de las respuestas indirectas

23

En presencia de fármaco:

$$S(t) = 1 + \frac{E_{\max} \cdot C_p(t)}{EC_{50} + C_p(t)}$$

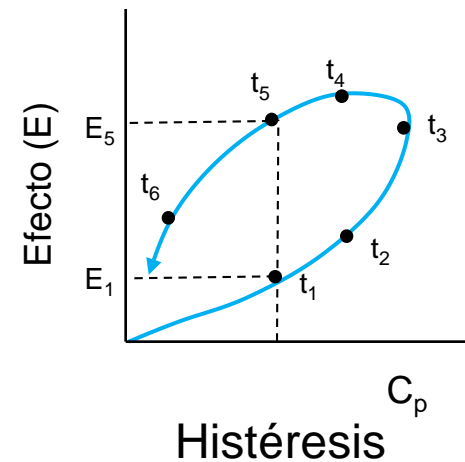
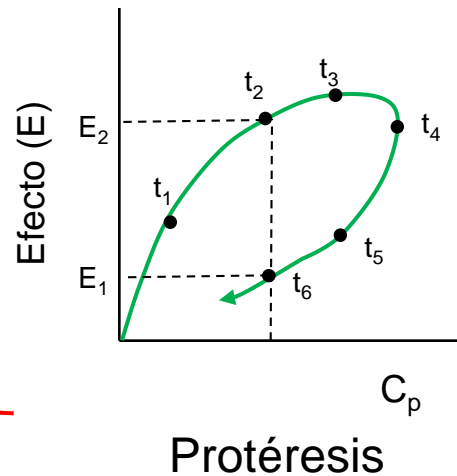
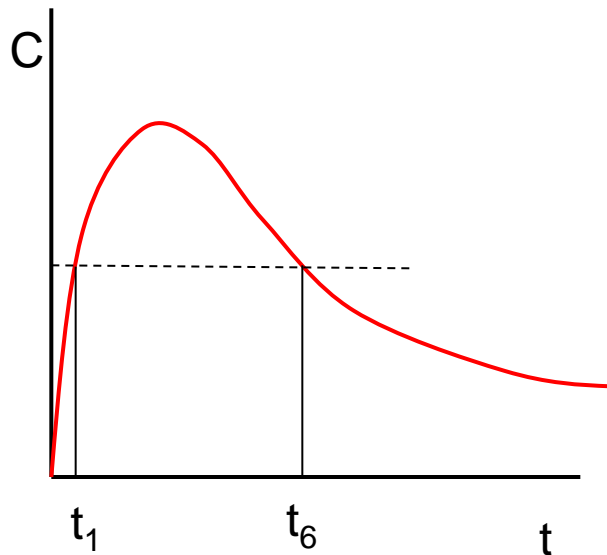
$$I(t) = 1 - \frac{C_p(t)}{IC_{50} + C_p(t)}$$

Paso 2. Ajuste de los datos experimentales de $C_p(t)$ y $E(t)$ a las ecuaciones para estimar los parámetros

Protéresis e histéresis

24

Fenómeno que ocurre cuando la intensidad de la respuesta es diferente a diferentes tiempos aunque la concentración sea la misma



Protéresis: histéresis en el sentido de las agujas del reloj

Histéresis: histéresis en el sentido contrario a las agujas del reloj

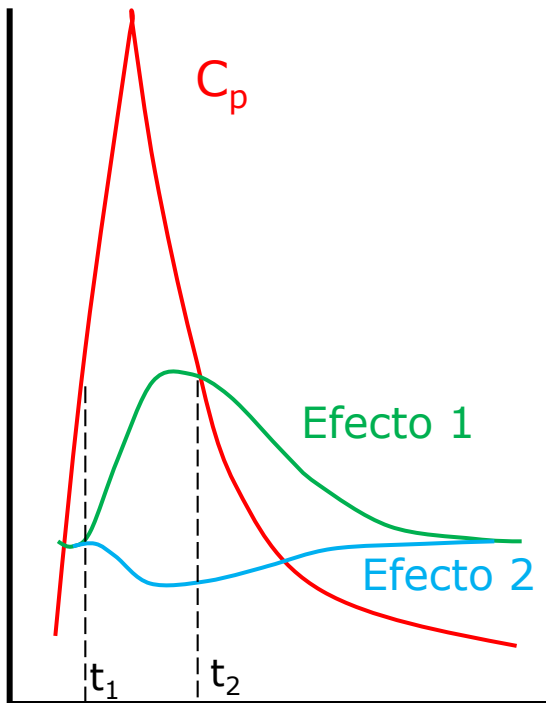
Protéresis e histéresis

25

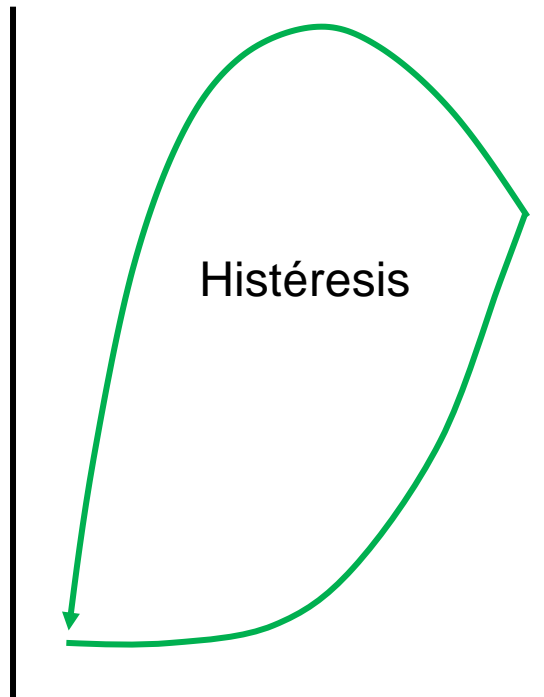
Conc. plasmática vs tiempo

Efecto 1 vs tiempo

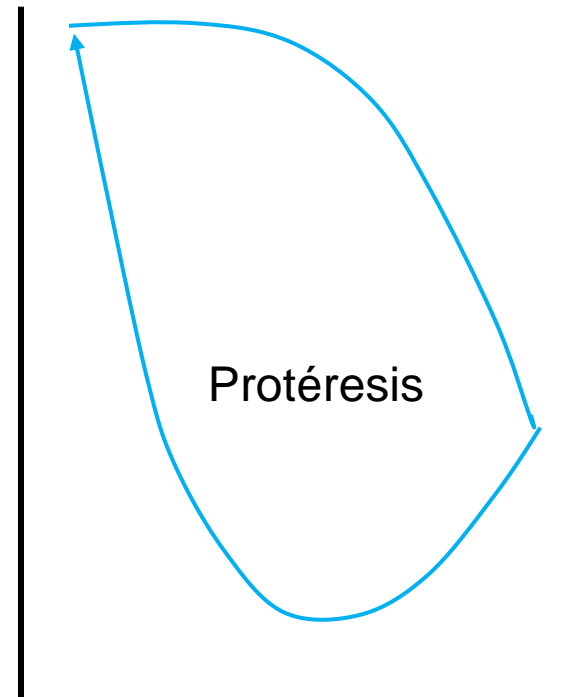
Efecto 2 vs tiempo



Efecto 1 vs C_p



Efecto 2 vs C_p



Protéresis e histéresis

26

□ Protéresis:

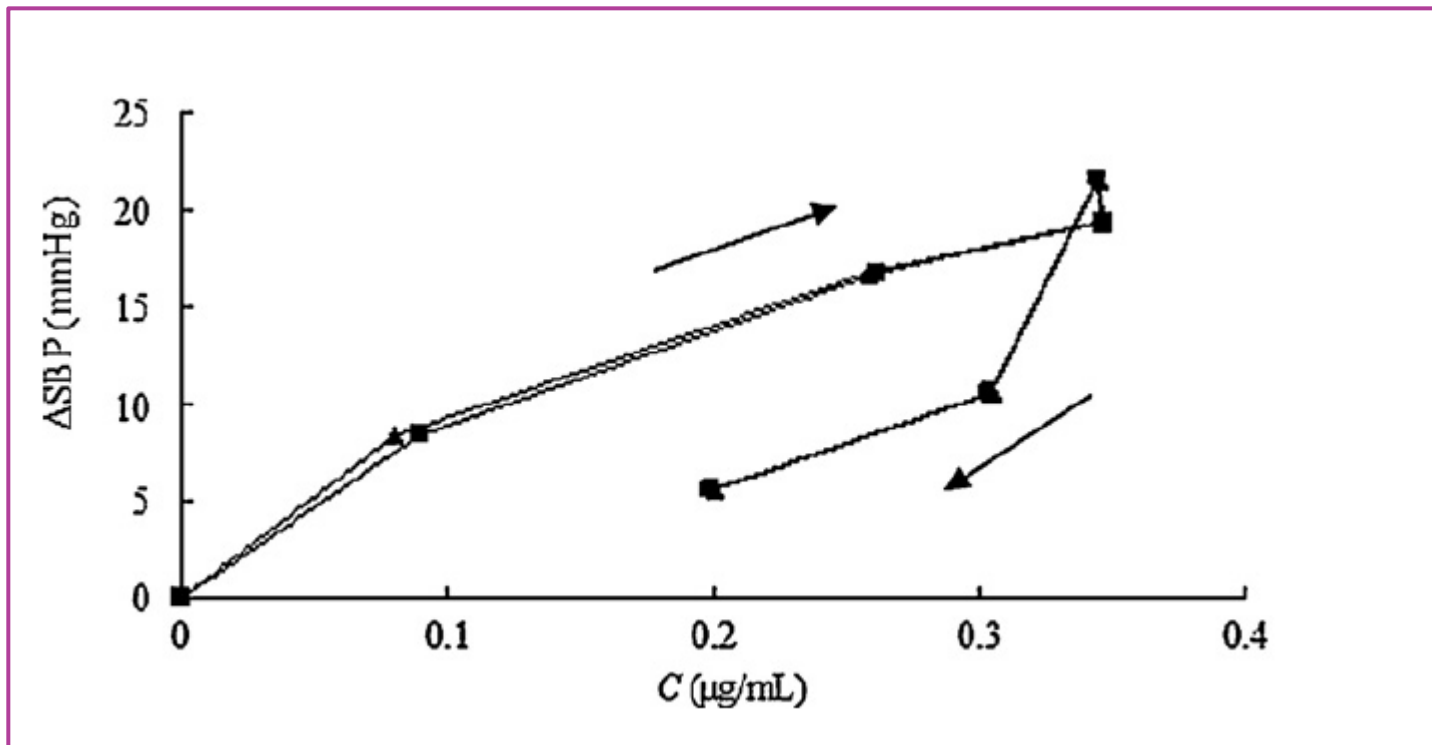
- Tolerancia
- Formación de metabolitos antagonistas
- ↓ del nº de receptores tras la exposición prolongada al fármaco

□ Histéresis:

- Retraso en la distribución
- Retraso en la respuesta farmacológica
- Sensibilización de receptores
- Formación de metabolitos agonistas
- ↑ del nº de receptores tras la exposición prolongada al fármaco

Protéresis e histéresis

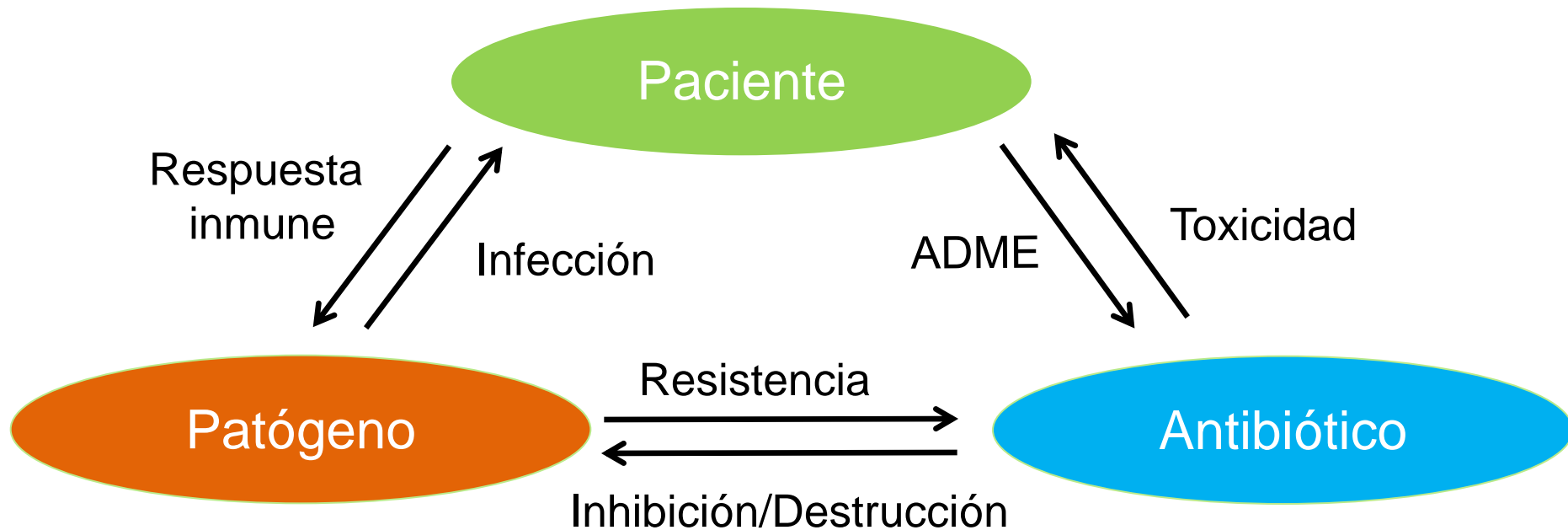
27



Relación entre la disminución de la presión sistólica (SBP) y la concentración plasmática de atenolol en ratas

Farmacocinética/farmacodinamia de agentes antimicrobianos

28



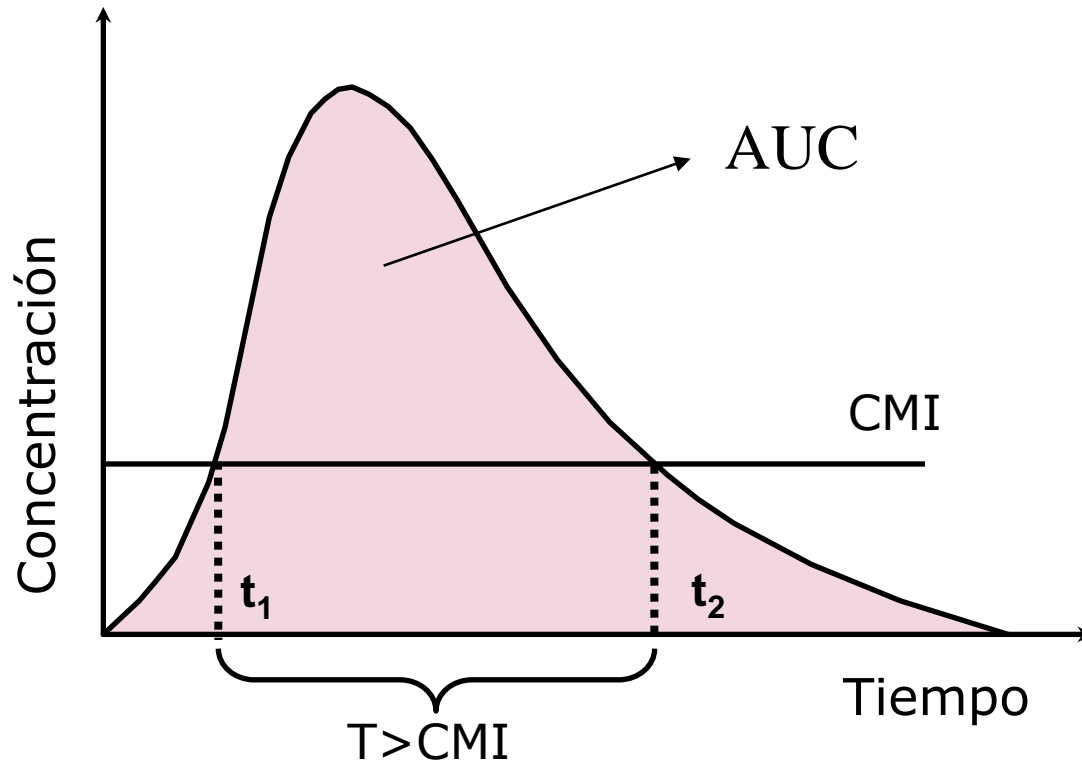
Farmacocinética/farmacodinamia de agentes antimicrobianos

29

“Infectious disease practitioners have a unique opportunity to deliver pathogen-directed therapy because they can remove the offending pathogen from the patient's body and examine it in the laboratory”

Farmacocinética/farmacodinamia de agentes antimicrobianos

30



CMI (concentración mínima inhibitoria): Concentración mínima que evita el crecimiento neto del microorganismo

Farmacocinética/farmacodinamia de agentes antimicrobianos

31

Clasificación de antibióticos en función del tipo de actividad

Tipo	Objetivo	Parámetro relacionado con la eficacia	Antibióticos
Concentración dependiente Prolongado EPA	Dosis altas Intervalo de dosificación amplio	C_{max}/CMI AUC_{24h}/CMI	aminoglucósidos fluoroquinolonas metronidazol daptomicina
Tiempo dependiente Poco o moderado EPA	Larga exposición al antibiótico	$T_{>CMI}$	β -lactámicos
Concentración-independiente Prolongado EPA	Optimizar la cantidad de fármaco	AUC_{24h}/CMI	glucopéptidos linezolid tetraciclinas clindamicina azitromicina glicilciclinas

AUC_{24h} : área bajo la curva concentración-tiempo en un intervalo de 24 horas

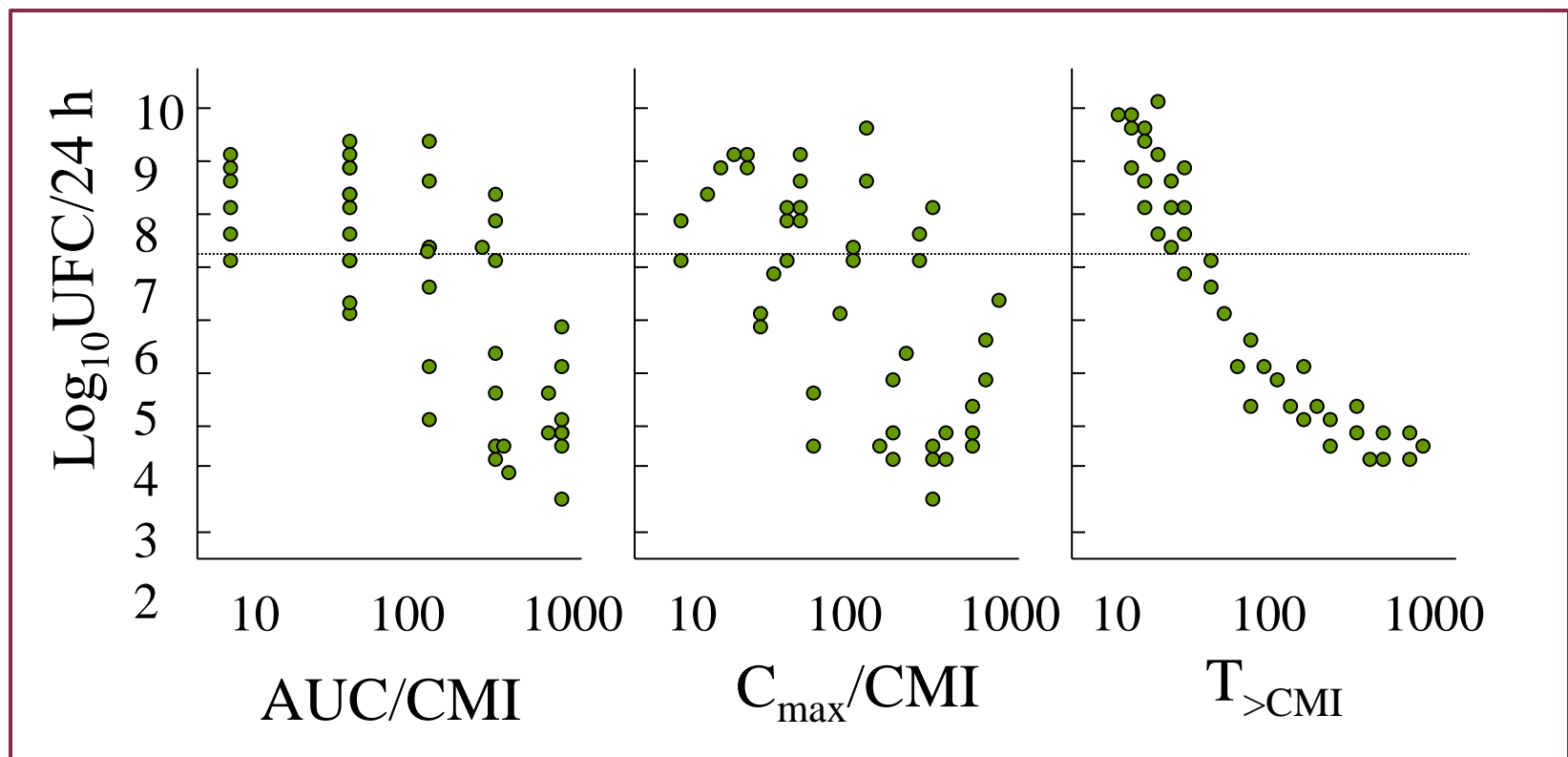
EPA: efecto post-antibiótico

$T_{>CMI}$: tiempo (expresado como porcentaje del intervalo de dosificación), durante el cual las concentraciones de fármaco están por encima de la CMI

Farmacocinética/farmacodinamia de agentes antimicrobianos

32

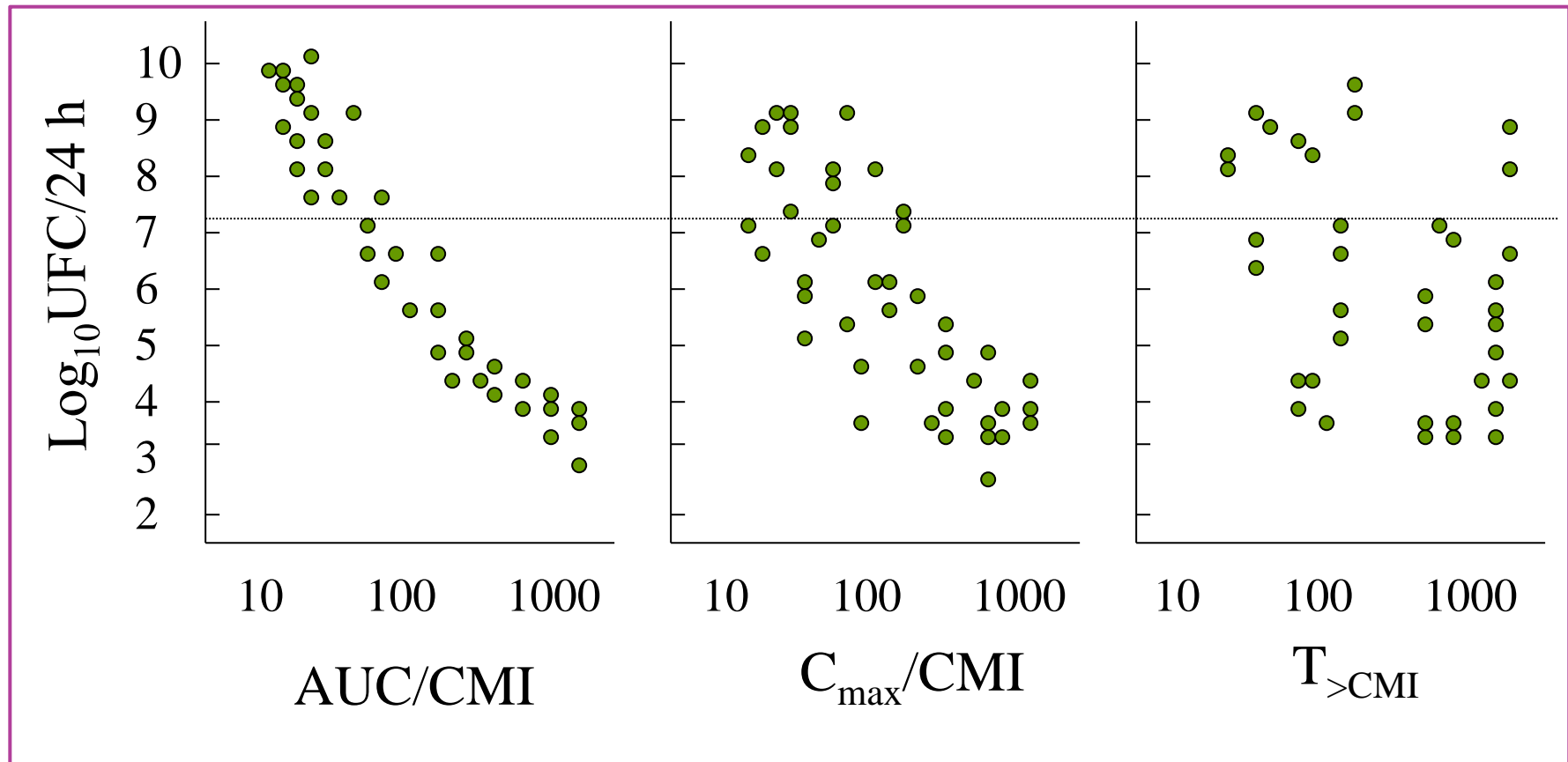
Relación entre los índices de eficacia y la inhibición del crecimiento bacteriano de un antibiótico con **actividad tiempo dependiente**



Farmacocinética/farmacodinamia de agentes antimicrobianos

33

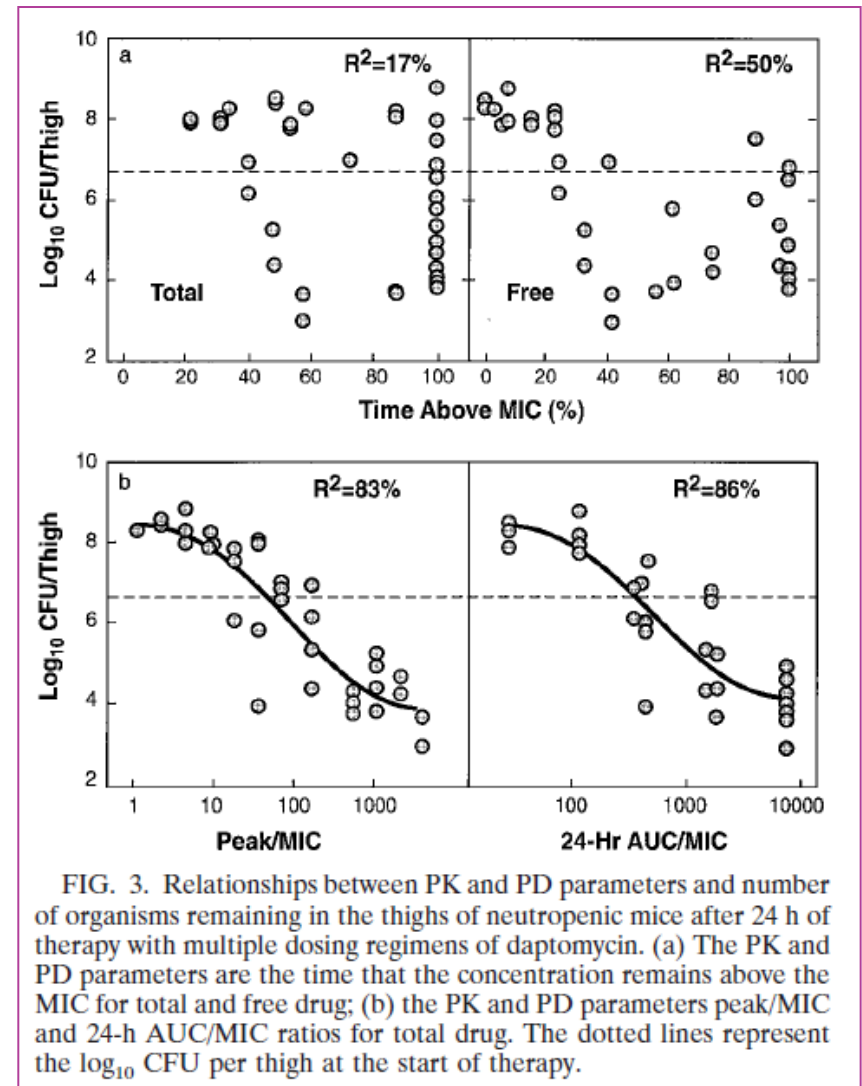
Relación entre los índices de eficacia y la inhibición del crecimiento bacteriano de un antibiótico con **actividad concentración dependiente**



Farmacocinética/farmacodinamia de agentes antimicrobianos

34

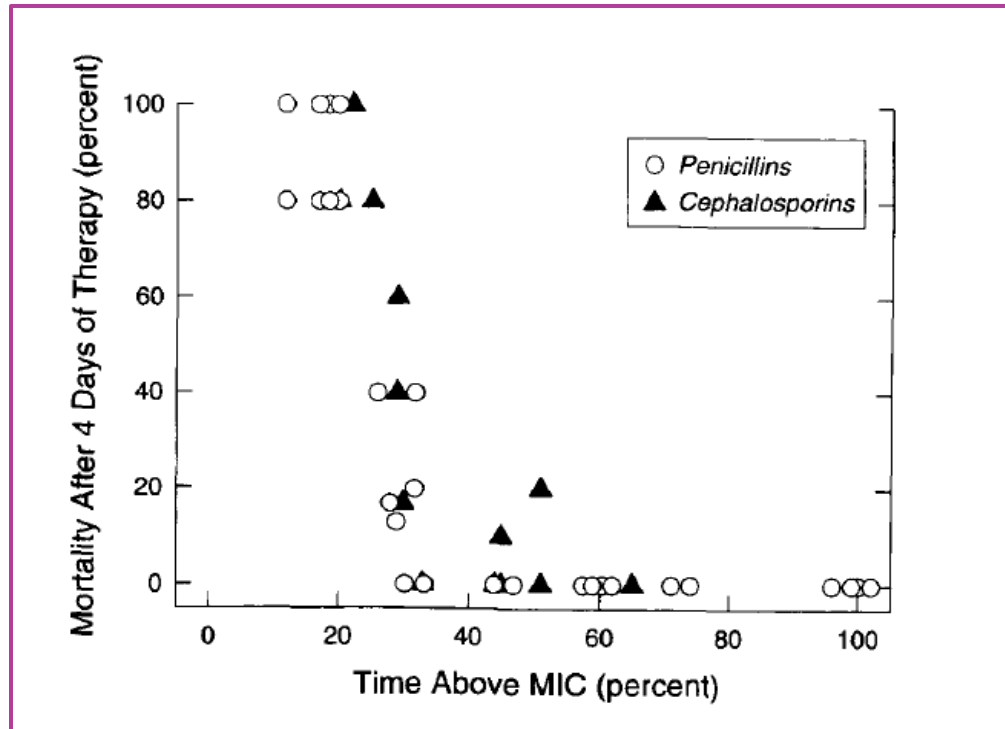
Relación entre los índices de eficacia y la inhibición del crecimiento bacteriano de daptomicina, un antibiótico con actividad concentración dependiente



Safdar N, Andes D, Craig WA. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:63-68

Farmacocinética/farmacodinamia de agentes antimicrobianos

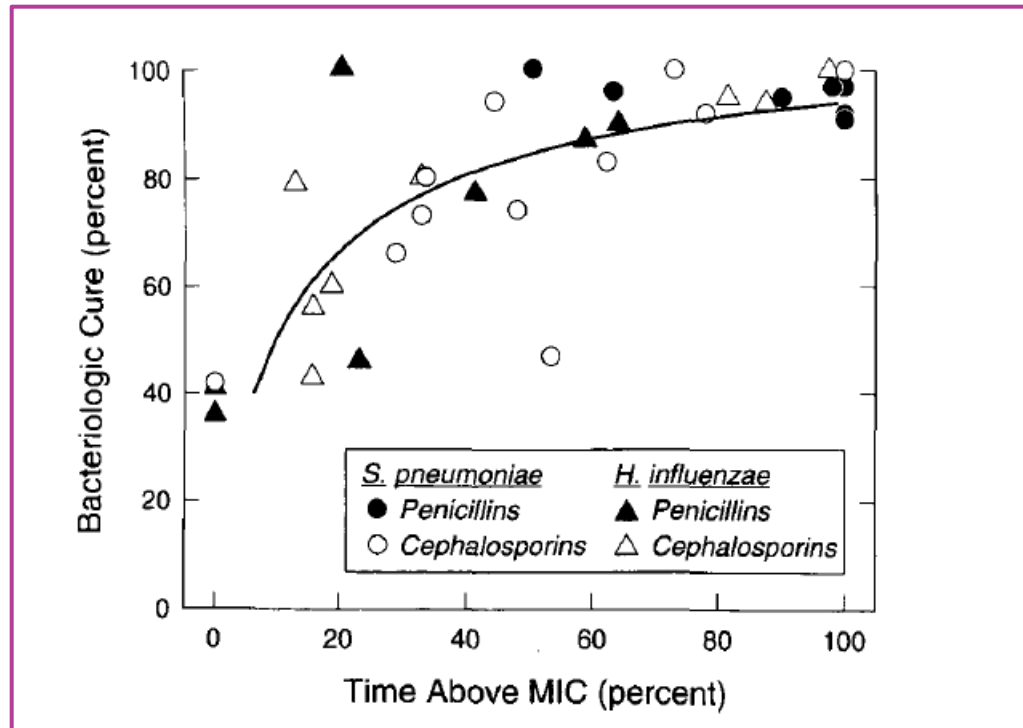
35



Relación entre el $t_{>CMI}$ de betalactámicos y la mortalidad (%) tras 4 días de tratamiento en modelos animales infectados por *S. pneumoniae*

Farmacocinética/farmacodinamia de agentes antimicrobianos

36



Relación entre el $t_{>CMI}$ de betalactámicos y la curación microbiológica (%) en pacientes con otitis media debida a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*

Farmacocinética/farmacodinamia de agentes antimicrobianos

37

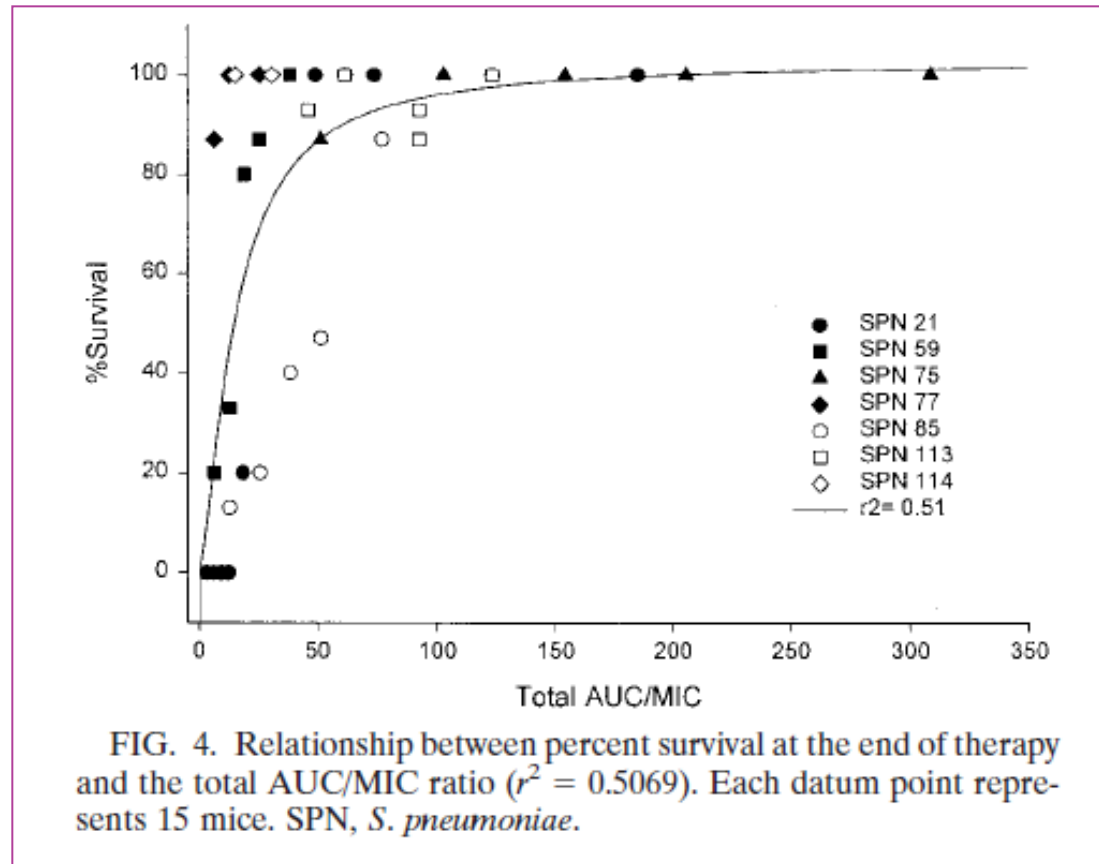


FIG. 4. Relationship between percent survival at the end of therapy and the total AUC/MIC ratio ($r^2 = 0.5069$). Each datum point represents 15 mice. SPN, *S. pneumoniae*.

Farmacocinética/farmacodinamia de agentes antimicrobianos

38

Índices de eficacia PK/PD

- Concentración dependiente y prolongado EPA
 - Aminoglucósidos: $C_{\max}/\text{CMI} \geq 10-12$
 - Fluoroquinolonas:
 - $\text{AUC}_{24\text{h}}/\text{CMI} \geq 25-30$ (infecciones no graves e infección respiratoria por *Streptococcus pneumoniae*)
 - $\text{AUC}_{24\text{h}} \geq 125$ (infecciones graves y en inmunodeprimidos)
 - Daptomicina. $\text{AUC}_{24\text{h}}/\text{CMI} \geq 666$

$\text{AUC}_{24\text{h}}$: área bajo la curva concentración-tiempo en un intervalo de 24 horas

EPA: efecto post-antibiótico

Farmacocinética/farmacodinamia de agentes antimicrobianos

39

Índices de eficacia PK/PD

- Tiempo dependiente y poco o moderado EPA
 - Betalactámicos:
 - Penicilinas: $fT > CMI > 50\%$
 - Cefalosporinas y aztreonam
 $fT > CMI > 60-70\%$ y
 - Carbapenemas $fT > CMI > 30-40\%$.
 - Macrólidos: $fT > CMI > 40\%$
- Concentración-independiente y prolongado EPA
 - Glucopéptidos. Vancomicina:
 $AUC_{24h}/CMI \geq 400$
 - Linezolid: $AUC_{24h}/CMI \geq 100$
 - Tetraciclinas: $AUC_{24h}/CMI \geq 15-25$
 - Azitromicina: $AUC_{24h}/CMI \geq 25$
 - Glicilciclinas. Tigeciclina:
 $AUC_{24h} \geq 15-20$

$fT > CMI$: tiempo (expresado como porcentaje del intervalo de dosificación), durante el cual las concentraciones de fármaco libre están por encima de la CMI

Farmacocinética/farmacodinamia de agentes antimicrobianos

40

Optimización de las pautas de dosificación

- **Actividad tiempo-dependiente:** intervalos de dosis más cortos y a concentraciones más bajas (ejemplo, infusión continua de betalactámicos)
- **Actividad concentración-dependientes:** dosis más elevadas con intervalos más largos (ejemplo, monodosis de aminoglicósidos)
- **EPA prolongado:** intervalos muy largos sin pérdida de eficacia (ejemplo, aminoglicósidos, quinolonas y macrólidos)