

Seminario Modelos PK-PD

Daniel S. Parra González

Asignatura de Biofarmacia y Farmacocinética
Bogotá, mayo de 2017

CONTENIDO

- Introducción conceptos básicos
- Generalidades modelos PK-PD
- Modelos Reversibles
- Modelos de Efectos de Fármaco Proporcionales y Aditivos
- Modelos de Compartimento de Efectos o Unión
- Modelos de Respuesta Indirecta
- Modelos de Procesos Irreversibles
- Modelos de Farmacología de Sistemas
- Simulación de Ensayos Clínicos Controlados



Introducción - Conceptos Básicos

Utilidad de Modelos PK-PD



1. Determinar régimenes de dosificación para alcanzar concentraciones en plasma con seguridad y eficacia óptima.
2. Conocer el balance riesgo-beneficio de un fármaco en particular.
3. Predecir la seguridad y eficacia que tendrá un fármaco en un ensayo clínico controlado desde un diseño de estudio.
4. Entender la relación entre componentes de un sistema fisiológico y relacionarlo con la respuesta farmacológica.

Exposición

- EC: cualquier dosis o tasa de infusión al cuerpo
- EQ: medida de concentración en plasma aguda o integrada en plasma o fluido biológico (C_{\max} , C_{\min} , C_{SS} , AUC)

Respuesta (R)

Se refiere a una medida de la observación farmacológica. Por ejemplo: presión sanguínea diastólica.

$$R(t) = \text{Respuesta en el tiempo, } t. \text{ Presión Arterial Diastólica}$$

Efecto (E)

Se refiere al cambio en R de un tiempo a otro. Es un valor calculado desde la respuesta observada y un control.

$$E = \text{Efecto. Cambio de la línea base en PAD en 8 semanas}$$

Conceptos Farmacodinámica (2)

Semanas	1	2	3	4	5	6	7	8
Respuesta (mmHg)		92						82

$$E = R(t = 8) - R(t = 0) = 82 \text{ mmHg} - 92 \text{ mmHg} = -10 \text{ mmHg}$$

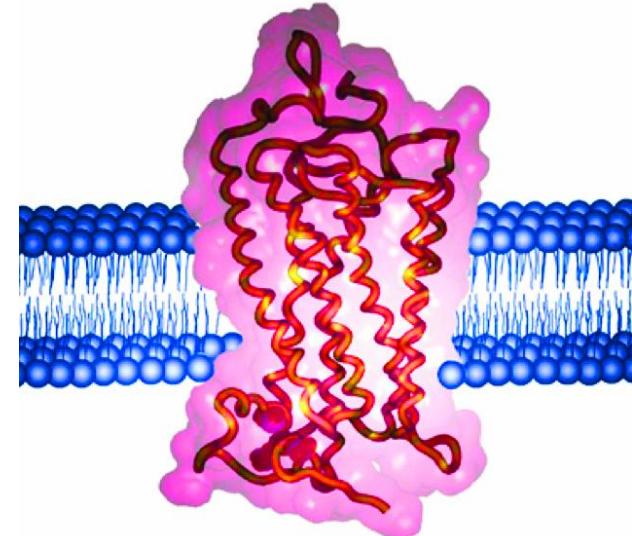
Este fármaco exhibe eficacia como antihipertensivo.

Existen varios tipos de efectos medibles:

- A. Biomarcadores: afinidad por receptor
- B. Efectos mecanísticos: inhibición de actividad convertidora de angiotensina
- C. Subrogado potencial: cambio en línea base de presión arterial o lípidos
- D. Desenlace clínico: disminución de la mortalidad, disminución de complicaciones

Interacción entre Fármacos y Receptores

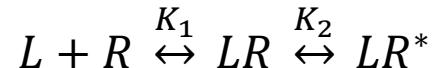
- Los receptores son proteínas celulares que interactúan con ligandos endógenos para eliciar una respuesta fisiológica que permite regular la función celular.
- La interacción entre ligando y receptor sigue la acción de masas de acuerdo al modelo Clark



Los paréntesis [] indican concentraciones molares

Interaccion entre diana y fármaco

Modelo entre ligando y diana (macromolécula)



En este existe un ligando (L) que interacciona con una diana para formar un complejo entre la diana y ligado (LR). Este complejo se convierte en una forma activa (LR^*) que es responsable por la actividad.

El modelo tiene una serie de asunciones:

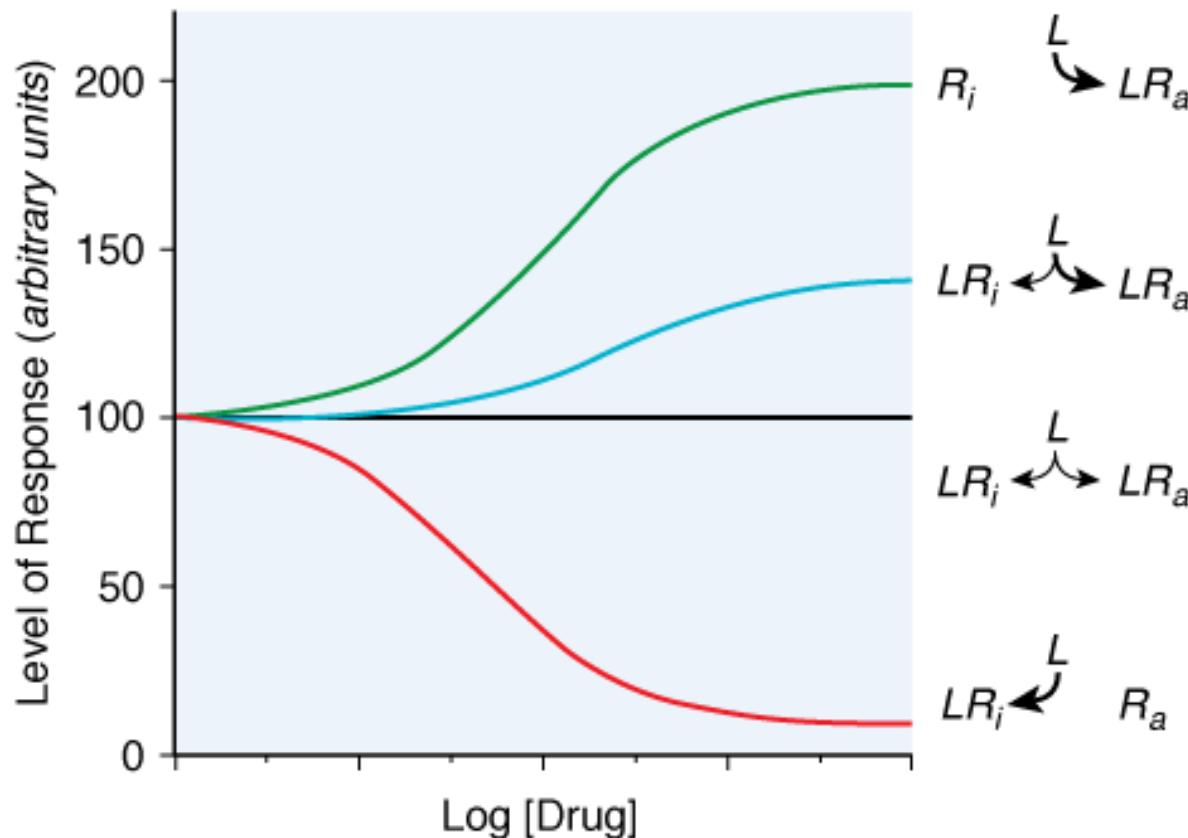
- El ligando se une al receptor como una asociación biomolecular
- La unión al receptor es completamente reversible
- El modelo básico asume que sólo hay un tipo de sitio activo con uno por receptor.
- La ocupación de un ligando al sitio receptor no altera la afinidad de otras moléculas que se unan al receptor.
- Cada receptor tiene igual afinidad por cada molécula.

Regulación de la actividad de receptores



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

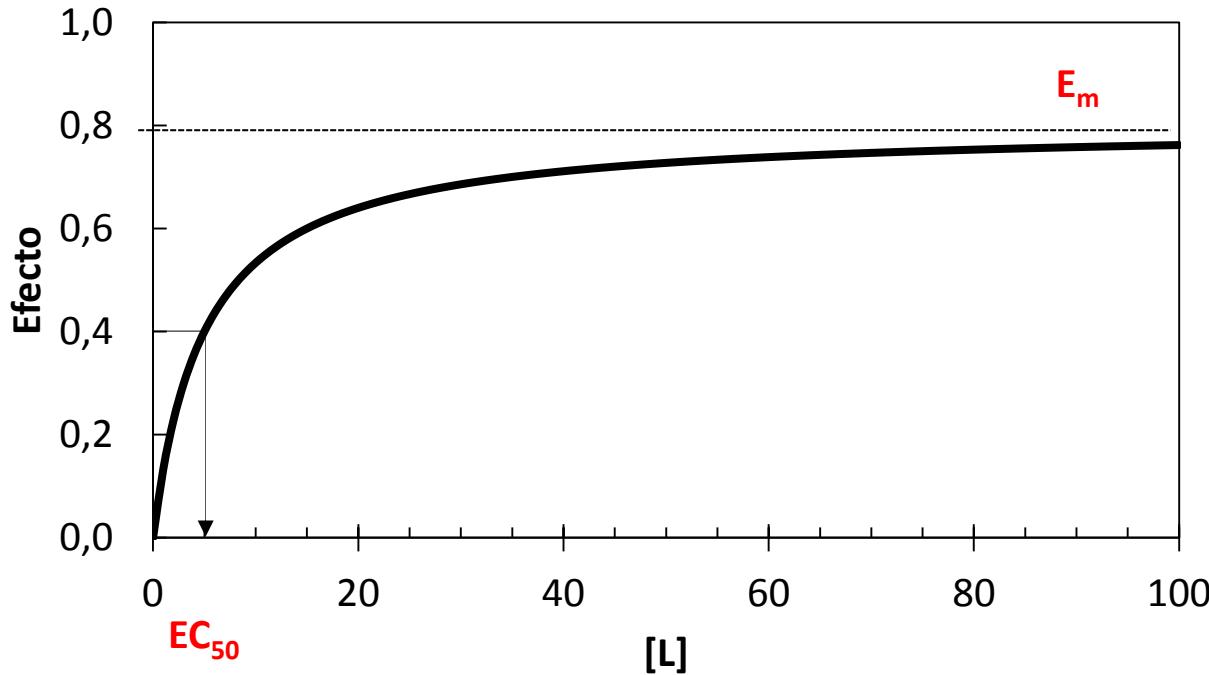
Full agonist Inactive compound
Partial agonist Inverse agonist



Tomado de Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition.

Generalidades Modelos PK-PD

Relación entre la dosis y el efecto farmacológico



Ecuación de Hill

$$E = \frac{E_m * [L]^\gamma}{(EC_{50}) + [L]^\gamma}$$

La **ecuación de Hill** describe la unión de un ligando a una macromolécula.

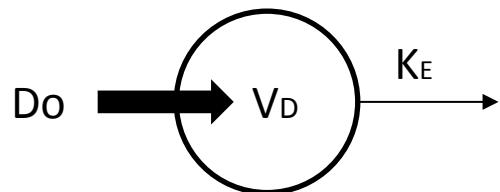
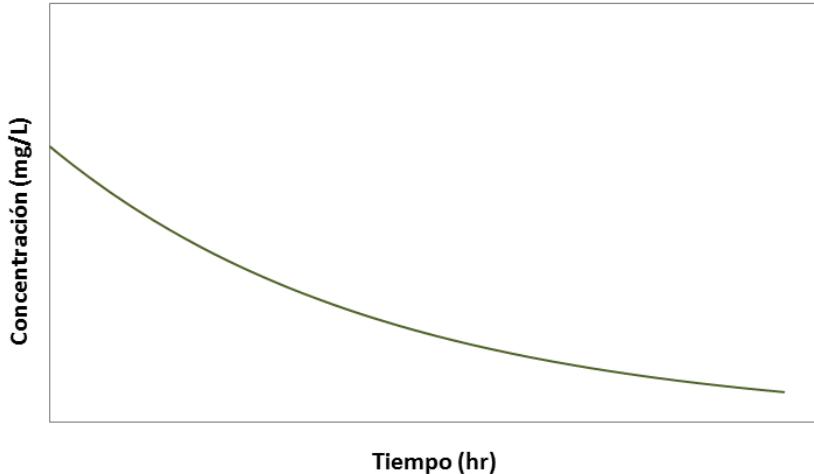
E Fracción de receptores ocupada.

[L] Concentración de ligando libre.

EC₅₀ Concentración de ligando a 0,5 de ocupación.

γ Coeficiente de Hill o molecularidad.

Modelo PK-PD: PK bolo intravenoso monocompartimento monodosis con PD lineal



$$C_p = C_0 \cdot e^{-k_E t}$$

Si se hace la transformación logarítmica se tiene:

$$\log C_p = \log C_0 - \frac{k_E t}{2.303}$$

Si se asume que la concentración plasmática (C_p) es igual a la concentración de ligando ($[L]$) en el sitio de acción farmacológico:

$$\frac{E - e}{m} = \frac{E_0 - e}{m} - \frac{k_E t}{2.303}$$

$$E = E_0 - \frac{mk_E t}{2.303}$$

Modelo PK-PD simple en la administración de tubocurarina

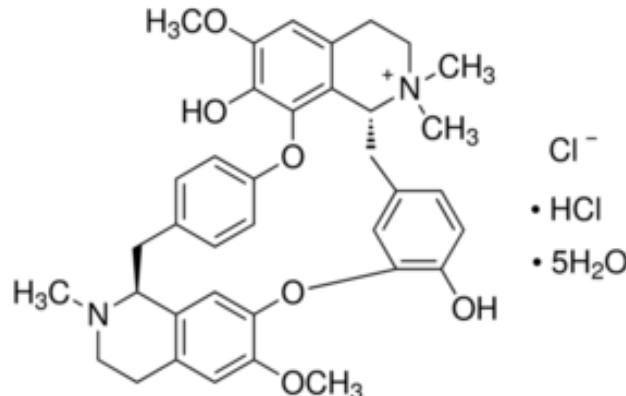
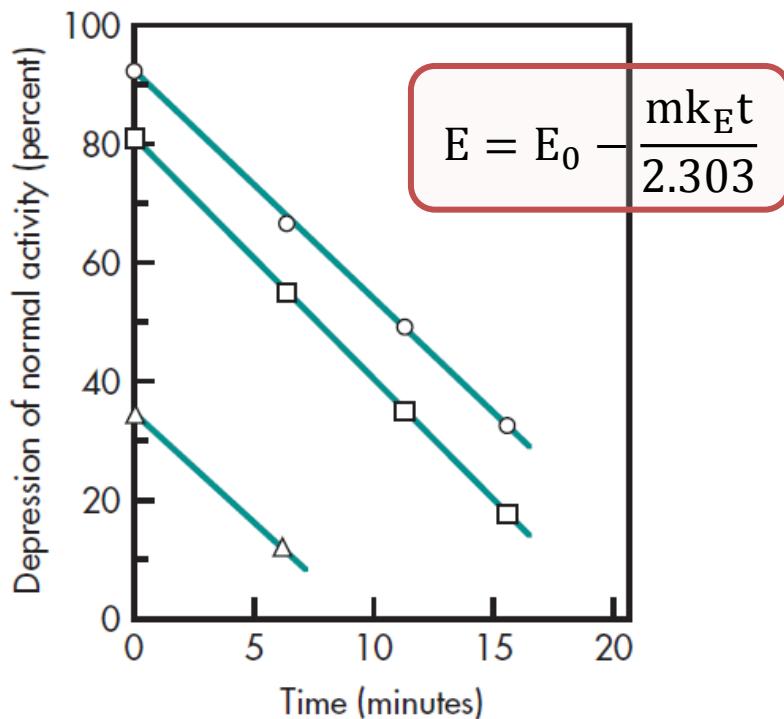


FIGURE 21-7 Depression of normal muscle activity as a function of time after IV administration of 0.1–0.2 mg \pm tubocurarine per kilogram to unanesthetized volunteers, presenting mean values of six experiments on five subjects. Circles represent head lift; squares, hand grip; and triangles, inspiratory flow. (Adapted from Johansen et al, 1964, with permission.)



Relación entre dosis y duración de actividad en bolus IV único

$$\log C_p = \log C_0 - \frac{k_E t}{2.303}$$

$$t = \frac{2.303 \cdot (\log C_0 - \log C_p)}{k_E}$$

El efecto se acabará cuando la concentración llegue a CME, se define el tiempo de efecto (t_{eff}) como el tiempo necesario para llegar a CME desde la administración (C_0).

$$t_{eff} = \frac{2.303 \cdot \left(\log \frac{C_0}{V_D} - \log C_{ME} \right)}{k_E}$$

Ejemplo 1.

La concentración mínima efectiva (CME) en plasma para cierto antibiótico es 0.1 mcg/mL. El fármaco sigue un modelo de un compartimento abierto y tiene un Vd de 10L, y una constante de eliminación de 1.0 h^{-1} .

- a. ¿Cuál es la duración del efecto para una dosis en bolo de 100mg de este antibiótico?

- b. ¿Cuál es la nueva duración de efecto para este fármaco si la dosis se incrementa a 1000mg (10 veces)?

Respuesta 1.

- ¿Cuál es la duración del efecto para una dosis en bolo de 100mg de este antibiótico?

Para obtener t_{eff} se debe obtener C_0

$$C_0 = \frac{100000\text{mcg}}{10000\text{mL}} = 10\text{mcg/mL}$$

$$t_{\text{eff}} = \frac{2.303 \cdot \left(\log \frac{D_0}{V_D} - \log CME \right)}{k_E} = \frac{2.303 \cdot (\log 10 - \log 0.1)}{1 \text{ h}^{-1}} = 4.61 \text{ h}$$

- ¿Cuál es la nueva duración de efecto para este fármaco si la dosis se incrementa a 1000mg (10 veces)?

$$t_{\text{eff}} = \frac{2.303 \cdot \left(\log \frac{D_0}{V_D} - \log CME \right)}{k_E} = \frac{2.303 \cdot (\log 100 - \log 0.1)}{1 \text{ h}^{-1}} = 6.91 \text{ h}$$

La duración del efecto es aumenta en 50% por el incremento de 10 veces la dosis.

Efecto de la vida media en la duración de la acción farmacológica



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

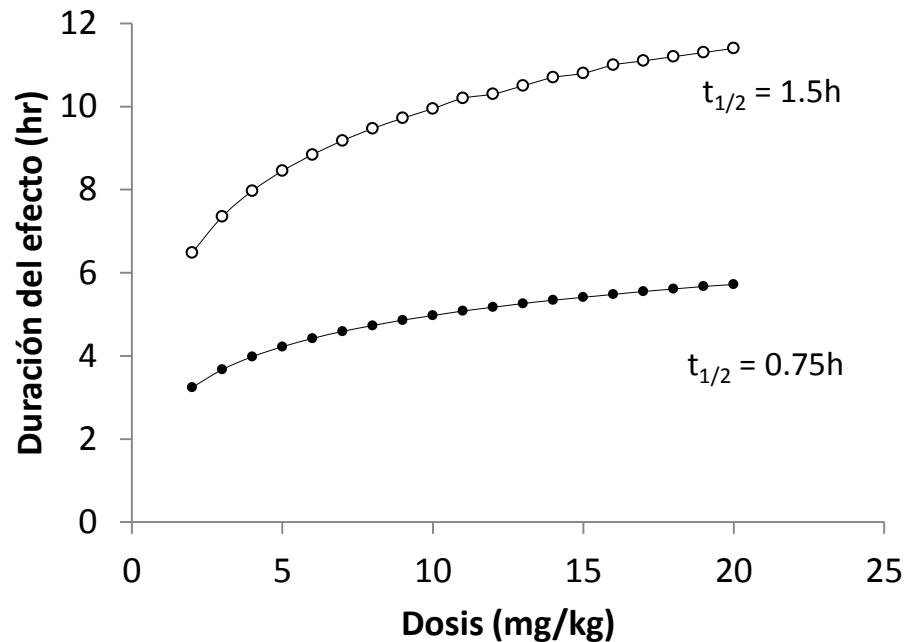
$$\ln C_{\text{eff}} = \ln C_0 - k \cdot t_{\text{eff}}$$

$$\ln C_{\text{eff}} = \ln \left[\frac{D_0}{V_D} \right] - k \cdot t_{\text{eff}}$$

$$k t_{\text{eff}} = \ln \left[\frac{D_0}{V_D} \right] - \ln C_{\text{eff}}$$

$$t_{\text{eff}} = \frac{1}{k_E} \ln \left[\frac{D_0}{C_{\text{eff}} \cdot V_D} \right]$$

$$t_{\text{eff}} = 1.44 \cdot t_{1/2} \cdot \ln \left[\frac{D_0}{C_{\text{eff}} \cdot V_D} \right]$$



La duración de la acción farmacológica es proporcional a la vida media, aunque también se puede afectar por la dosis y el volumen de distribución en menor grado.

Modelos Reversibles



Modelo de Efecto Concentración vs E_{max} de fármaco

Cuando el fármaco es administrado una o más moléculas del fármaco interactúan con el receptor occasionando una respuesta farmacológica:



La tasa de cambio del complejo fármaco-receptor se puede describir por:

$$\frac{d[RC]}{dt} = k_{on} \cdot (R_T - RC) \cdot C - k_{off} \cdot RC$$

Donde R_T es la densidad de receptores máxima, C es la concentración del fármaco en el sitio de acción farmacológica, k_{on} es una constante de asociación de segundo orden y k_{off} es una constante de disociación de primer orden y $(R_T - RC)$ representa la cantidad de receptores libres aún (R).

En condiciones de equilibrio (es decir no hay formación o disociación neta de complejos) ($d[RC]/dt = 0$, la ecuación se convierte en:

$$k_{on} \cdot (R_T - RC) \cdot C = k_{off} \cdot RC$$

Si se esta se re arregla:

Modelo de Efecto Concentración vs E_{max} de fármaco (2)



$$k_{on}R_T C = RC \cdot (k_{off} + C \cdot k_{on})$$

$$RC = \frac{k_{on}R_T C}{k_{off} + C \cdot k_{on}}$$

$$RC = \frac{R_T C}{\frac{k_{off}}{k_{on}} + C}$$

$$RC = \frac{R_T C}{K_D + C}$$

Donde K_D es una constante de disociación de equilibrio (k_{off}/k_{on}). Si se asume que la magnitud del efecto (E) es proporcional a la concentración del complejo [RC], la fracción máxima del efecto E_{max} es igual a la fracción de ocupación (f_b) esta se puede describir por:

$$f_b = \frac{E}{E_{max}} = \frac{[RC]}{R_T}$$

Modelo de Efecto Concentración vs Emax de fármaco (3)



$$\frac{E}{E_{\max}} = \frac{\frac{R_T C}{K_D + C}}{R_T}$$

$$E = \frac{E_{\max} C}{K_D + C}$$

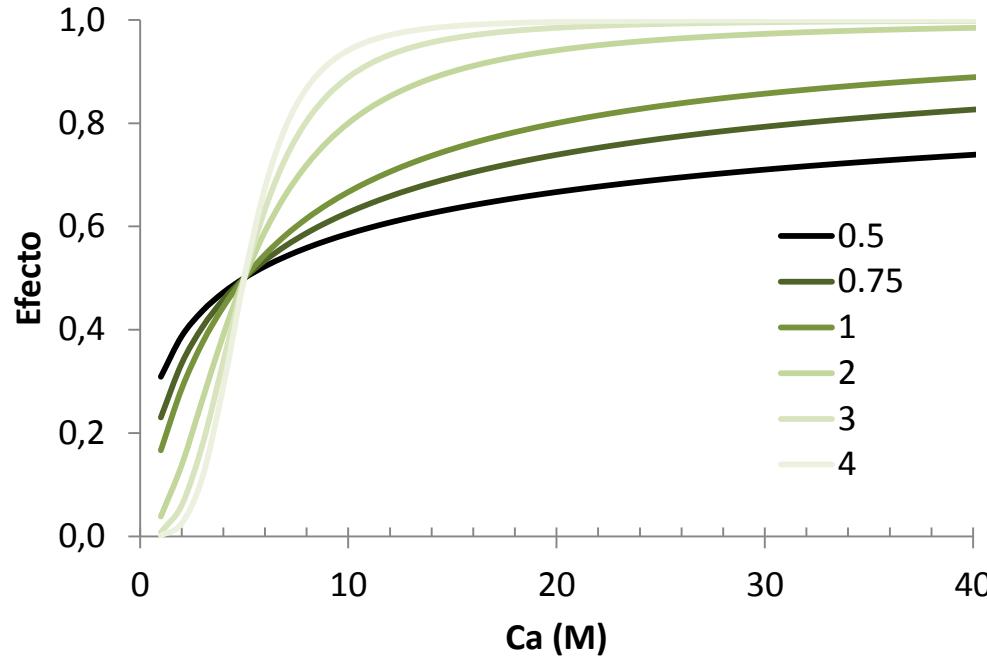
Como K_D tiene unidades de concentración, representa la concentración que permite alcanzar el 50% del efecto máximo EC_{50} .

$$E = \frac{E_{\max} C}{EC_{50} + C}$$

La ecuación de Hill contiene un parámetro adicional llamado coeficiente de Hill describe la rapidez con que se alcanzan concentraciones máximas.

$$E = \frac{E_{\max} C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma}$$

Modelo de Efecto Concentración vs Emax de fármaco (4)

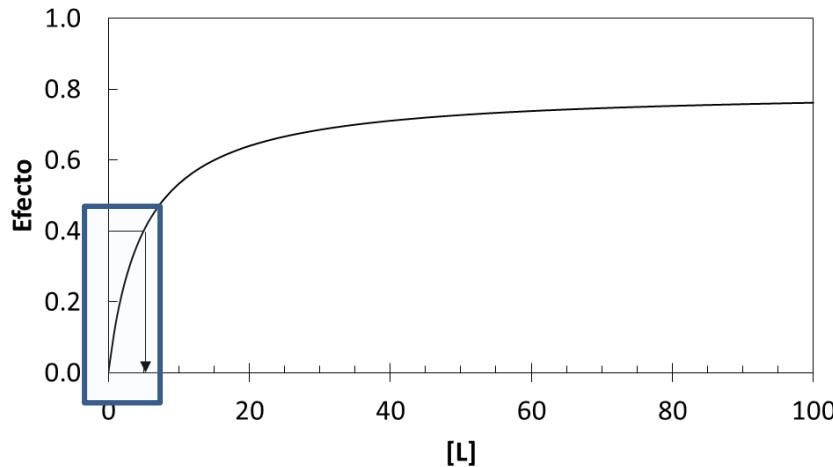


Gráfica representa el efecto vs la concentración de ligando comparando diferentes valores de coeficiente de Hill. **Este parámetro se relaciona con la adherencia.**

Si un fármaco tiene un γ alto entonces la pérdida de una dosis de fármaco tendrá un gran impacto en el resultado de terapia comparado con un fármaco que tiene un γ bajo.

Modelo Concentración-Efecto Lineal

- En este modelo el efecto es dependiente de la concentración del fármaco de manera lineal.
- Se cumple en la ecuación de Hill cuando la $C \ll CE_{50}$



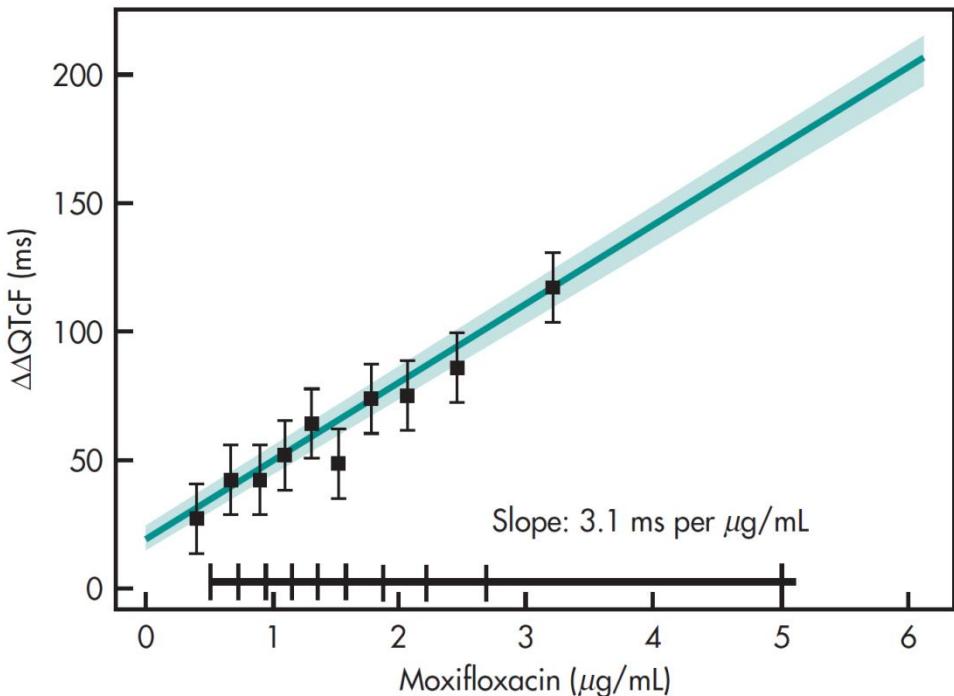
- En este modelo se describe por:

$$E = S \cdot C$$

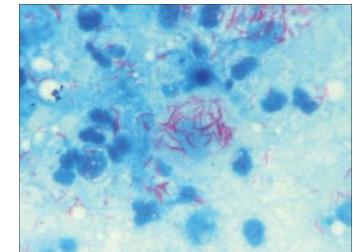
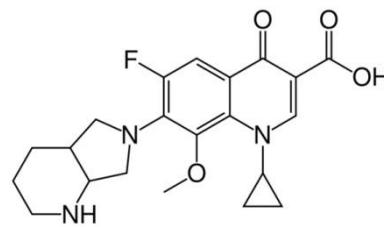
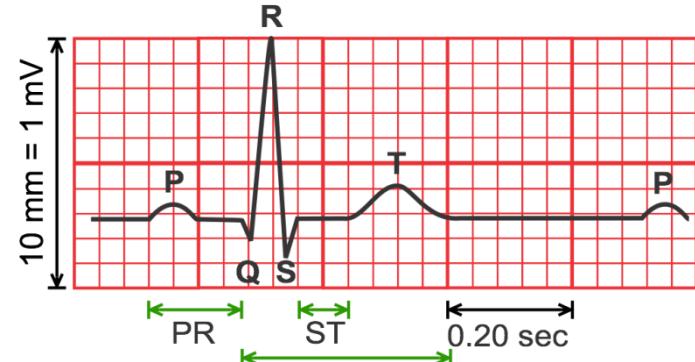
S es la pendiente y representa el efecto producido por una unidad de concentración de fármaco

- Es raro que exista esta relación lineal durante un intervalo de dosis amplio o útil. Aunque este modelo es ampliamente utilizado en la **evaluación de riesgo proarrítmico**.

Modelo Concentración-Efecto Lineal



$\Delta\Delta\text{QTcF}$ vs predicciones de concentración en un intervalo de confianza 90%.
Se muestran los deciles en el eje x.



Modelo de Efecto vs Concentración Log-Lineal

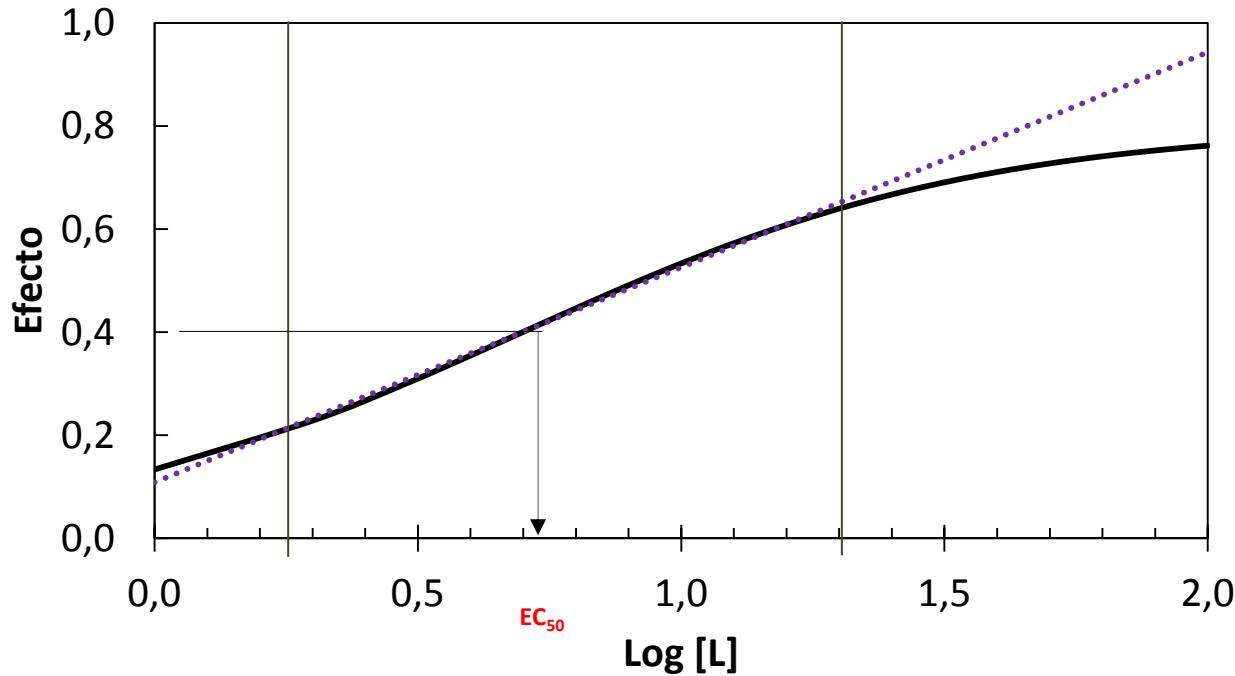


Gráfico de Hill

$$E = S \cdot \log C + E_0$$

$$\log C = \frac{E - E_0}{S}$$

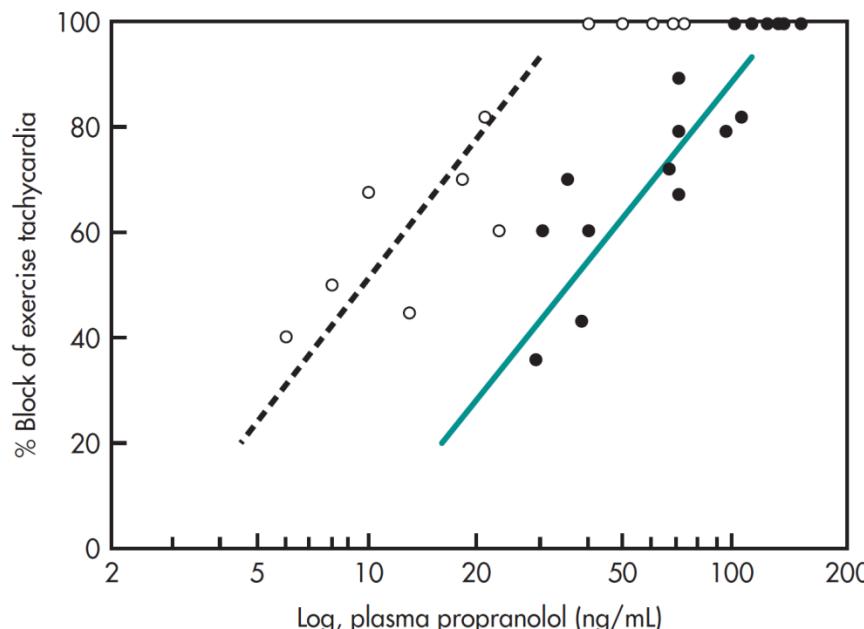
Un gráfico de la fracción de respuesta vs logaritmo de concentración de ligando es lineal entre el 20 al 80% de fracción de respuesta.

$$\log\left(\frac{E}{E_m - E}\right) = \gamma \cdot \log(C) - \log(EC_{50})$$

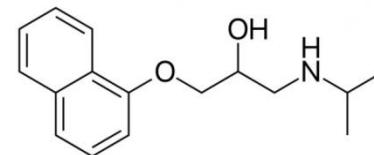
Modelo de Efecto vs Concentración

Log-Lineal (1)

- Como desventaja este modelo no puede predecir el efecto en el cero de concentración o la eficacia máxima.
- Se ha utilizado para describir (1) La actividad en la tasa de síntesis del complejo de protrombina vs concentraciones plasmáticas de warfarina y (2) concentración de propranolol y la reducción de taquicardia inducida por el ejercicio.



Relación entre Log de concentración en plasma y respuesta para propranolol oral (○) o intravenoso (●).



Tomado de Gopalakrishnan M, Kumar V, Issar M. Chapter 21. Relationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Shargel L, Yu A. (eds). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2016. pp. 635-678.

Modelos de Efectos de Fármaco Proporcionales y Aditivos

Modelo de Efecto Aditivo



Aplica cuando existe una respuesta cuando no hay fármaco, lo que actúa como linea base.

Cuando un fármaco exhibe un efecto farmacológico aditivo, implica que la respuesta del fármaco es independiente de la línea base:

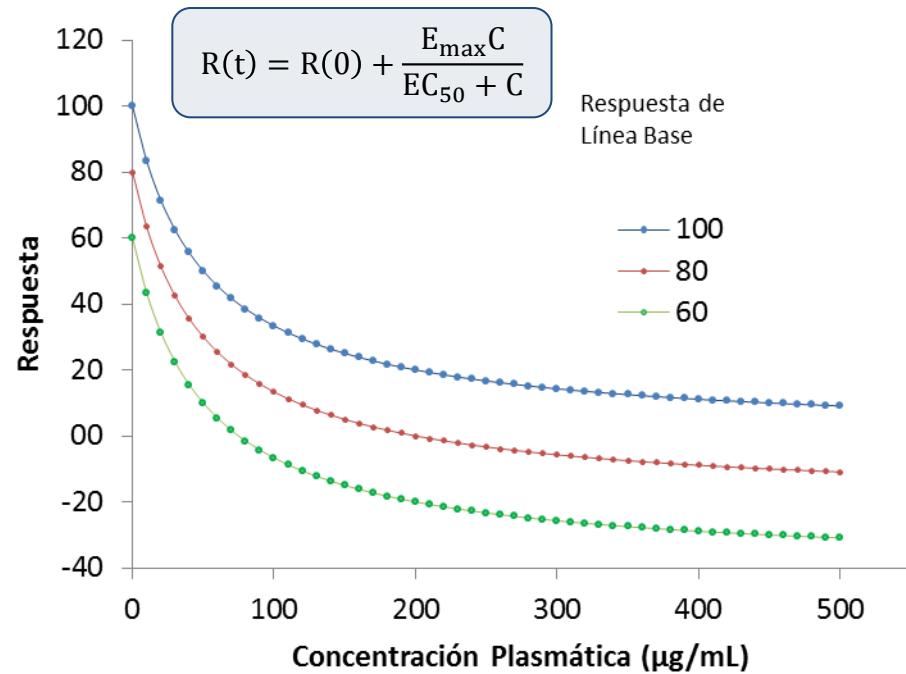
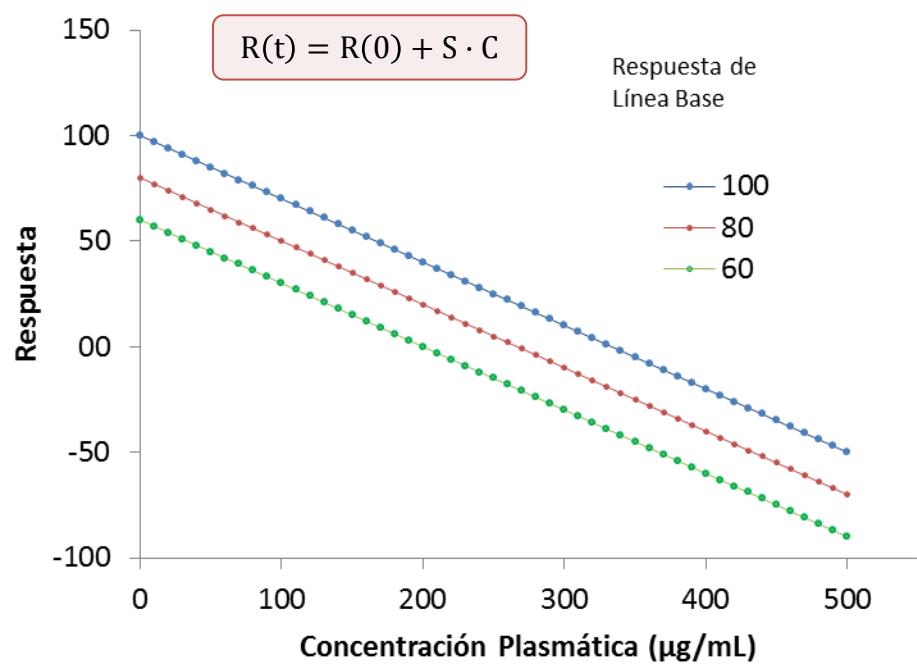
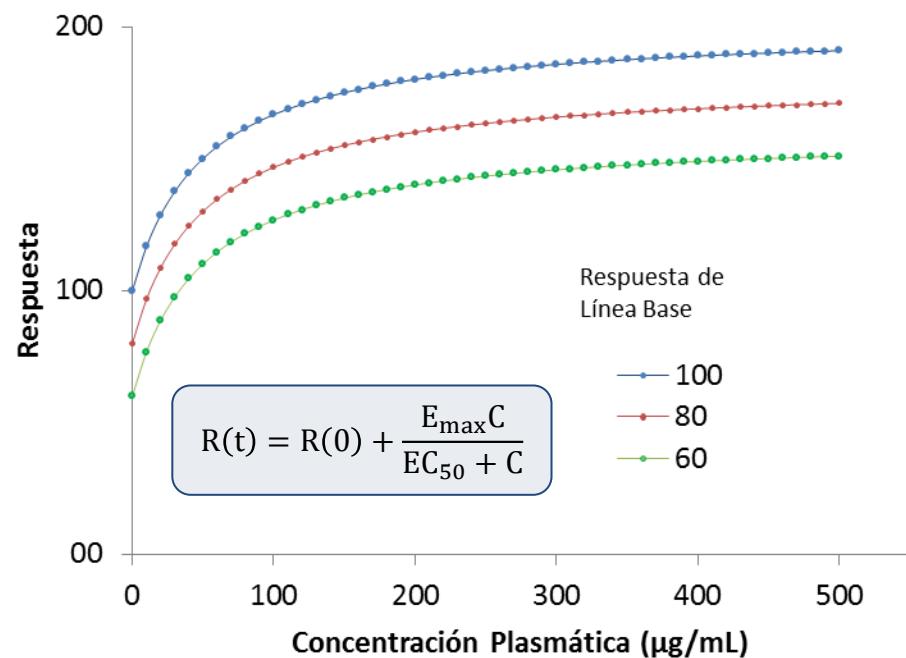
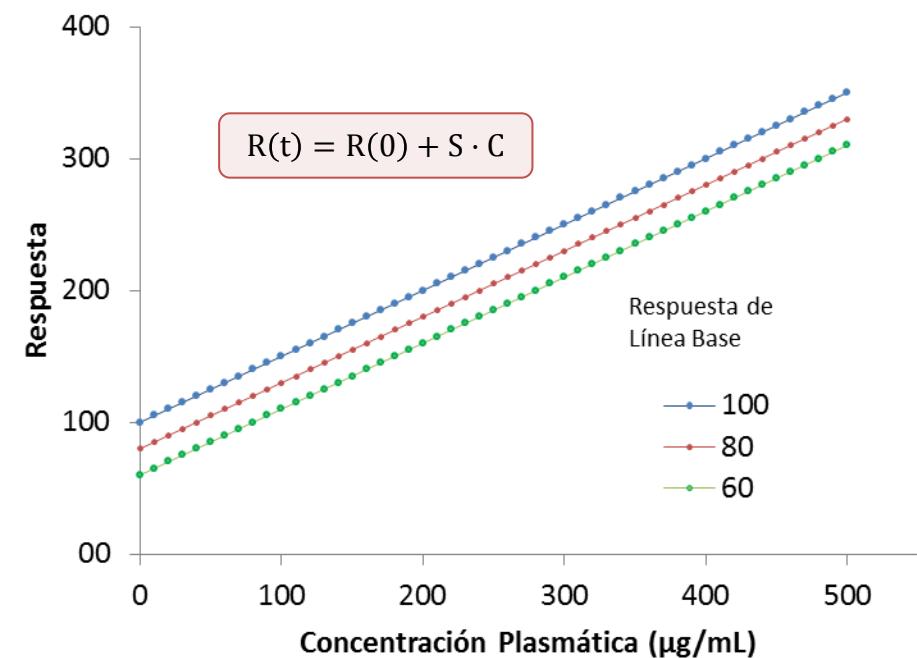
$$R(t) = R(0) + E$$

Para un modelo lineal aditivo se vuelve:

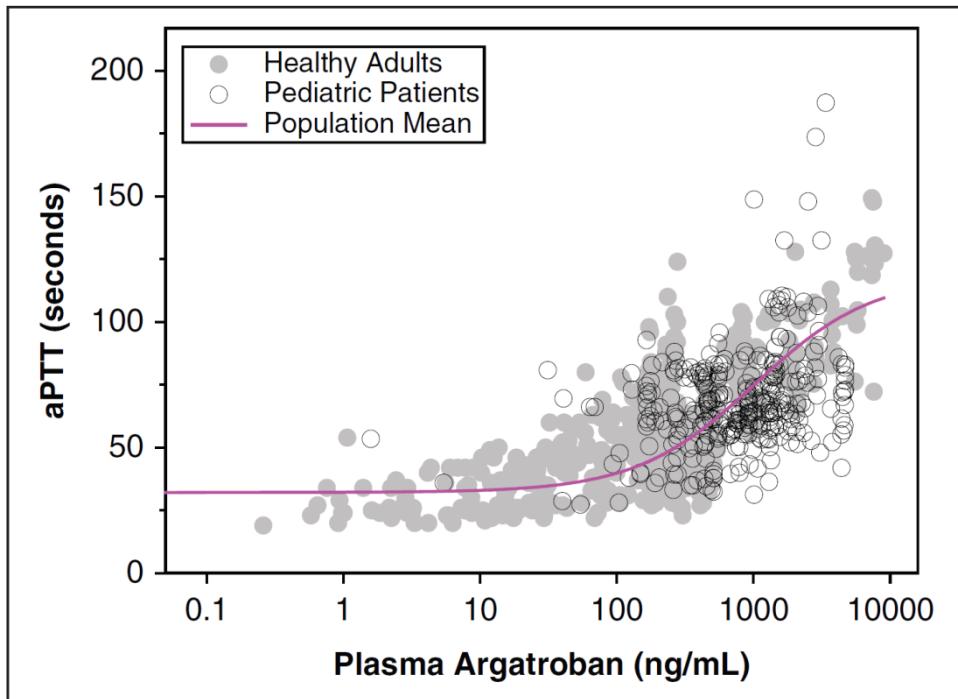
$$R(t) = R(0) + S \cdot C$$

Para un modelo lineal con E_{max} se vuelve:

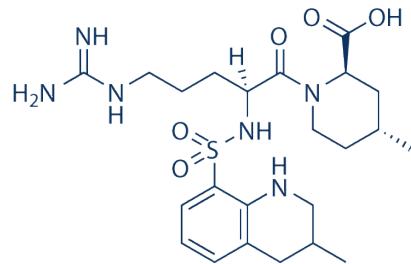
$$R(t) = R(0) + \frac{E_{max}C}{EC_{50} + C}$$



Modelo de Efecto Aditivo (2)



Relación entre concentraciones plasmáticas de argatrobán y aPTT en adultos sanos y pacientes pediátricas. Los círculos llenos representan a los adultos sanos y los círculos abiertos representan pacientes pediátricos, y la curva es la predicción del modelo.



$$aPTT(t, s) = aPTT(t = 0, s) + \frac{E_{max}(s) \cdot C}{EC_{50} + C}$$

EC ₅₀	959 ng/mL
E _{max}	84.4 segundos
aPTT (t=0)	32 segundos

Simulaciones sugirieron una dosis de 0.75 µg/kg/min en pacientes pediátricos. La cual se comparaba con la dosis de 2 µg/kg/min. El modelo permitió obtener una dosis sana en ensayos.

Tomado de: Madabushi R, Cox DS, Hossain M, Boyle DA, Patel BR, Young G, Choi YS, Gobburu JVS. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Basis for Effective Argatroban Dosing in Pediatrics. *J Clin Pharmacol* 2011; 51(): 19-28.

Modelo de Efecto Proporcional



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

A diferencia del anterior la respuesta si es proporcional a la línea base.

$$R(t) = R(0) \cdot (1 + E)$$

$$R(t) = R(0) \cdot (1 + S \cdot C)$$

Modelo de efecto farmacológico
proporcional lineal

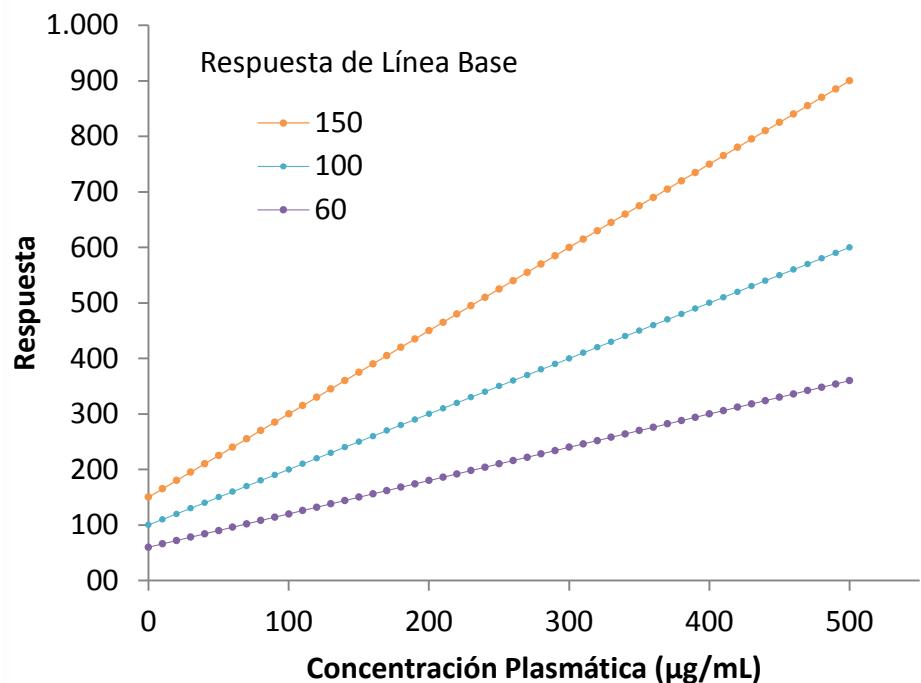
$$R(t) = R(0) \cdot \left(1 + \frac{S_{\max} \cdot C}{SC_{50} + C} \right)$$

Modelo de efecto farmacológico
proporcional E_{max} (estimulitorio)

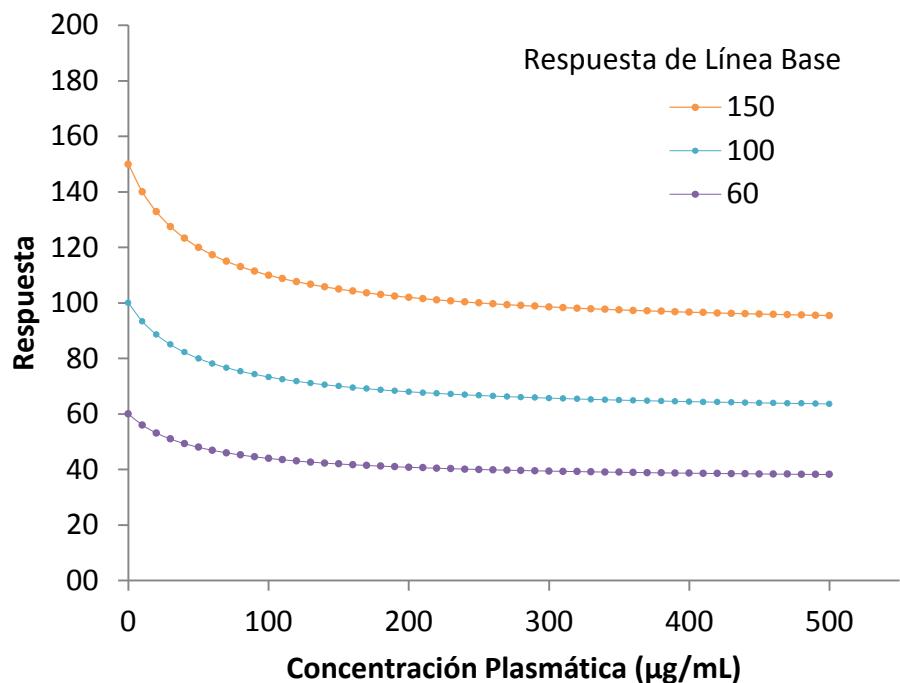
$$R(t) = R(0) \cdot \left(1 - \frac{I_{\max} \cdot C}{IC_{50} + C} \right)$$

Modelo de efecto farmacológico
proporcional E_{max} (inhibitorio)

Modelo de Efecto Proporcional (1)



$$R(t) = R(0) \cdot (1 + S \cdot C)$$



$$R(t) = R(0) \cdot \left(1 - \frac{I_{\max} \cdot C}{IC_{50} + C} \right)$$

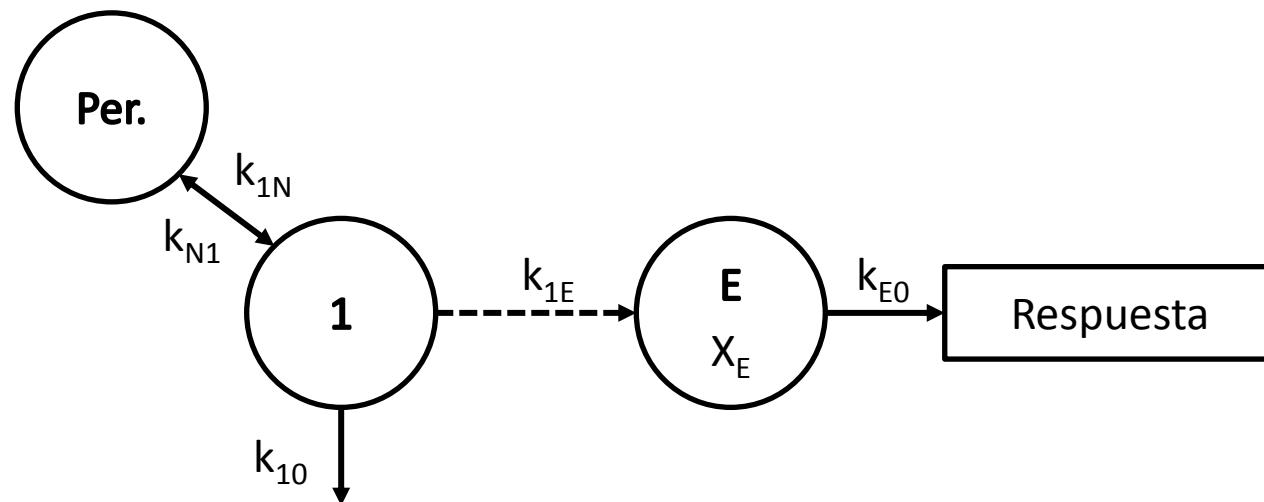
Modelo de Compartimento de Efectos o Unión

Modelo de Compartimento de Efectos

Existen fármacos que pueden producir una respuesta farmacológica retrasada que no es paralela al perfil plasmático.

La respuesta farmacológica máxima se puede presentar después del pico en las Cp. La distribución del fármaco hacia el sitio de acción farmacológica desde el compartimento central representa un paso limitante.

Esta acción farmacológica retrasada se puede modelar con ayuda de un compartimento de efectos adicional.



Modelo de Compartimento de Efectos (2)

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \cdot (C_p - C_e)$$

$$\mathcal{L}\left(\frac{dC_e}{dt}\right) = \mathcal{L}(k_{e0} \cdot C_p) - \mathcal{L}(k_{e0} \cdot C_e)$$

$$s\mathcal{L}(C_e) - C_e^0 = k_{e0} \cdot \mathcal{L}(C_p) - k_{e0} \cdot \mathcal{L}(C_e) \quad \text{Se asume que } C_e^0 = 0$$

$$(s + k_{e0}) \cdot \mathcal{L}(C_e) = k_{e0} \cdot \mathcal{L}(C_p)$$

$$\mathcal{L}(C_e) = \frac{k_{e0} \cdot \mathcal{L}(C_p)}{s + k_{e0}}$$

$$\mathcal{L}(C_p) = \frac{Fk_a C_0 e^{-k_a t}}{s + k_{EL}}$$

Se asume en el caso de un modelo de absorción

$$\mathcal{L}(C_e) = \frac{k_{e0} \cdot Fk_a C_0 e^{-k_a t}}{(s + k_{e0})(s + k_{EL})}$$

Modelo de Compartimento de Efectos (3)



$$\mathcal{L}(C_e) = \frac{k_{e0} \cdot F k_a C_0 e^{-k_a t}}{(s + k_{e0})(s + k_{EL})}$$

$$\mathcal{L}(C_e) = \frac{A}{s + k_{e0}} + \frac{B}{s + k_{EL}}$$

$$sA + k_{EL}A + sB + k_{e0}B = k_{e0} \cdot F k_a C_0 e^{-k_a t}$$

$$s(A + B) = 0$$

$$A = -B$$

$$k_{EL}A + k_{e0}B = k_{e0} \cdot F k_a C_0 e^{-k_a t}$$

$$k_{EL}A - k_{e0}A = k_{e0} \cdot F k_a C_0 e^{-k_a t}$$

$$A = \frac{F k_{e0} k_a C_0 e^{-k_a t}}{k_{EL} - k_{e0}}$$

Modelo de Compartimento de Efectos (4)

$$\mathcal{L}^{-1}(\mathcal{L}(C_e)) = \frac{1}{A} \mathcal{L}^{-1}\left(\frac{1}{s + k_{e0}}\right) + \frac{1}{B} \mathcal{L}^{-1}\left(\frac{1}{s + k_{EL}}\right)$$

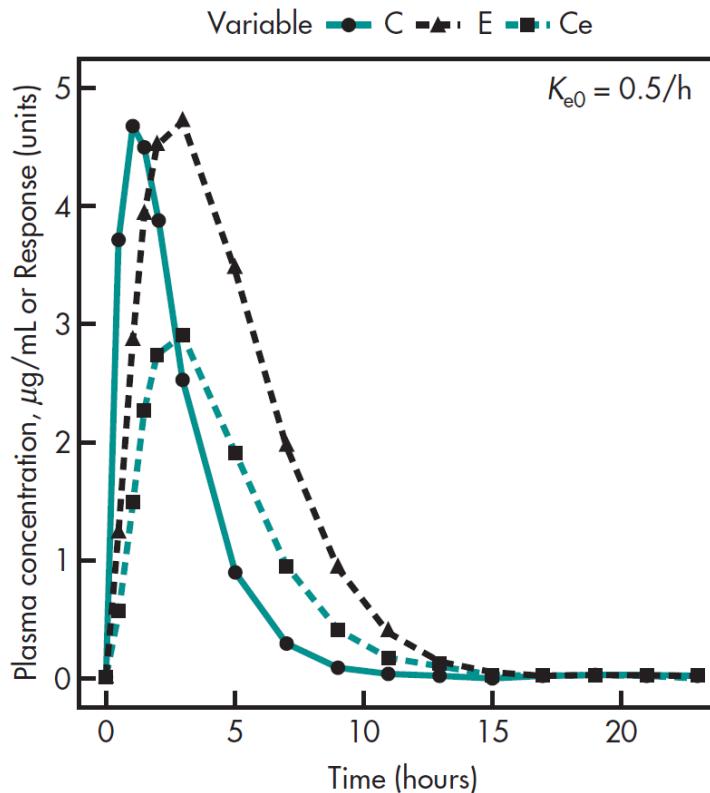
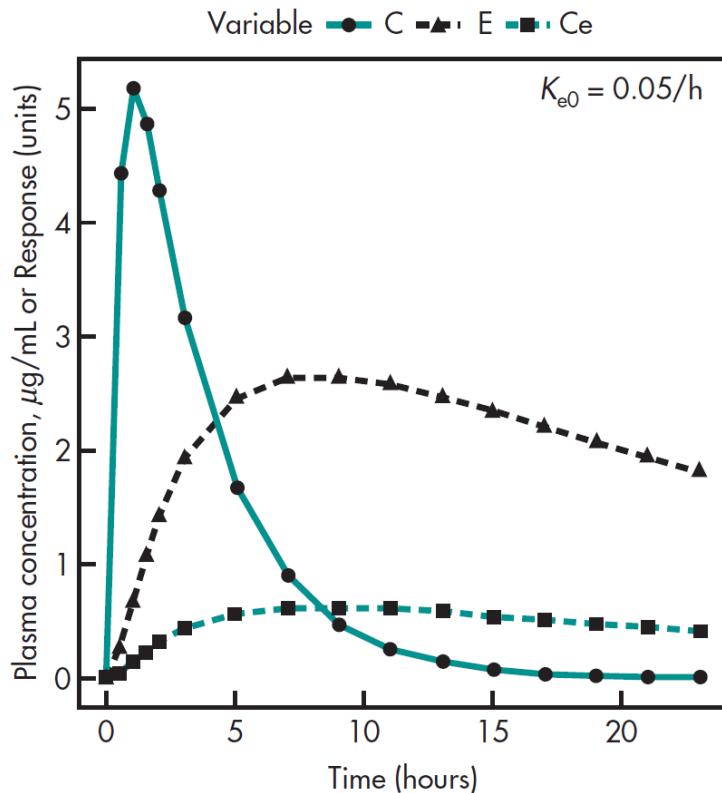
$$C_e = A(e^{-k_{e0}t} - e^{-k_{EL}t})$$

$$C_e = \frac{Fk_{e0}k_a C_0 e^{-k_a t}}{k_{EL} - k_{e0}} (e^{-k_{e0}t} - e^{-k_{EL}t})$$

**Modelo PK con absorción y
compartimento de efectos**

$$E = \frac{E_{max} \frac{Fk_{e0}k_a C_0 e^{-k_a t}}{k_{EL} - k_{e0}} (e^{-k_{e0}t} - e^{-k_{EL}t})}{EC_{50} + \frac{Fk_{e0}k_a C_0 e^{-k_a t}}{k_{EL} - k_{e0}} (e^{-k_{e0}t} - e^{-k_{EL}t})}$$

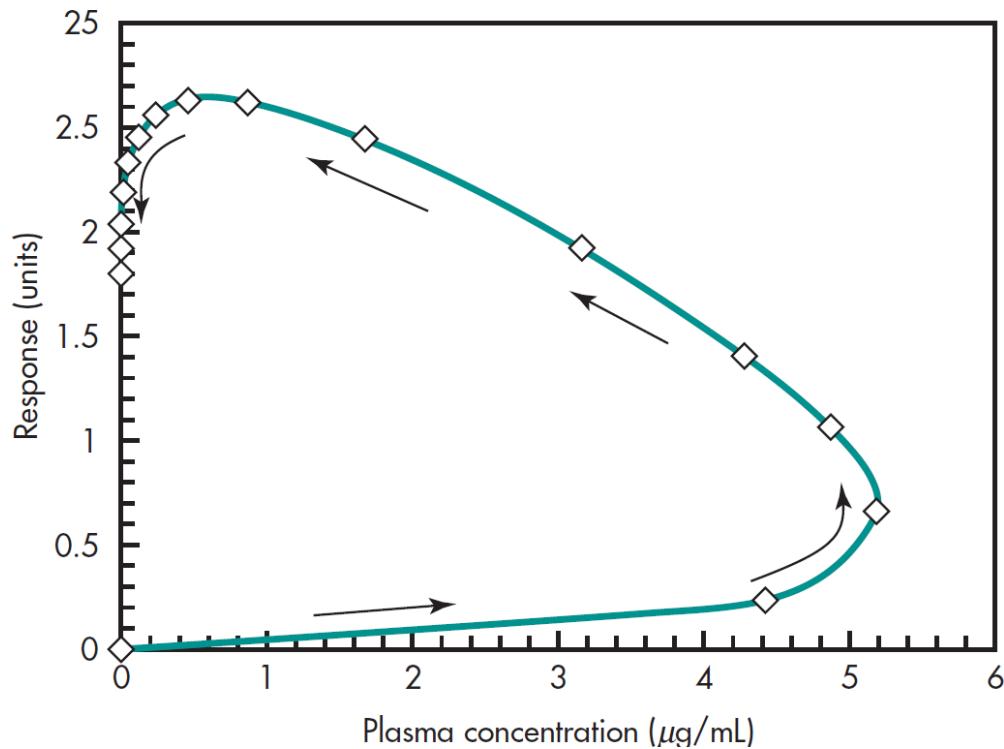
Modelo de Compartimento de Efectos (5)



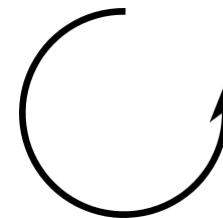
Perfiles temporales de concentración-respuesta simulado obtenidos usando un modelo de compartimento de efectos para describir la influencia de K_{e0} , que es la constante de velocidad de retraso distribucional.

Tomado de Gopalakrishnan M, Kumar V, Issar M. Chapter 21. Relationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Shargel L, Yu A. (eds). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2016. pp. 635-678.

Modelo de Compartimento de Efectos (6)



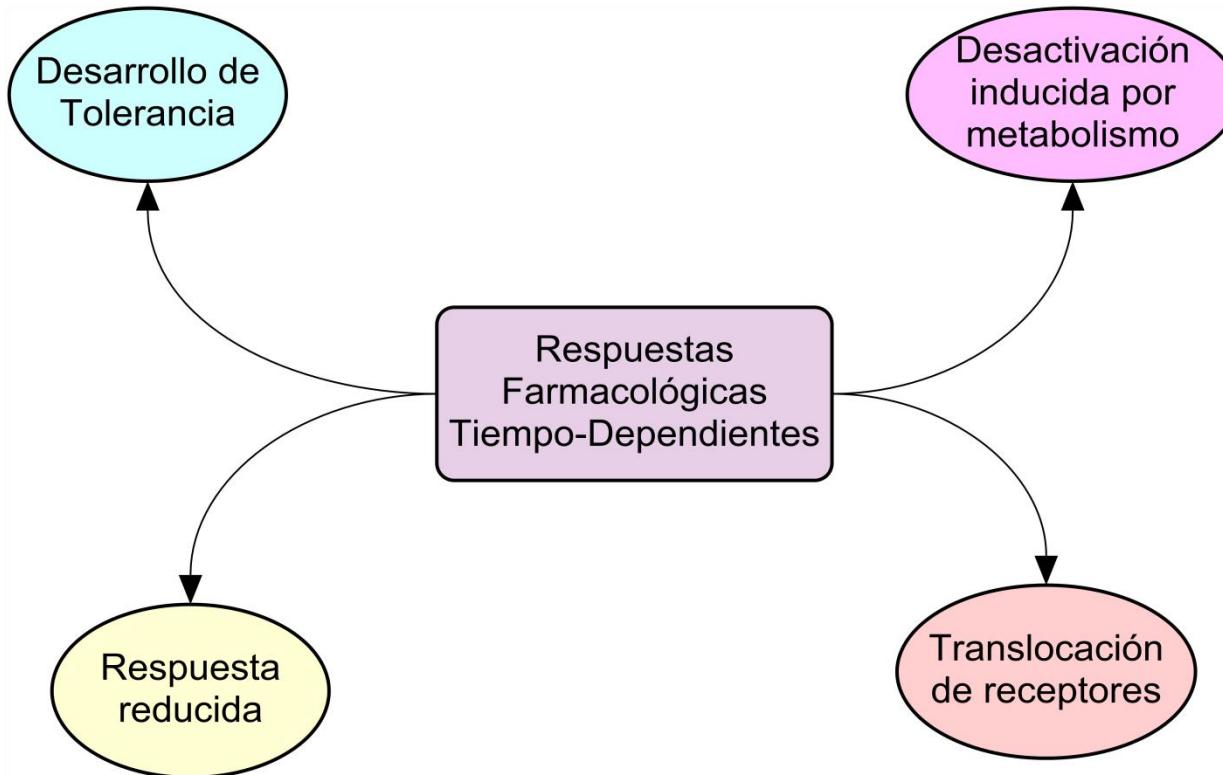
Fenómeno de **histéresis** en sentido levógiro, debido al retraso distribucional.



El **tiempo de pico** en efecto farmacológico y su **valor máximo** no dependen de la dosis administrada al paciente.

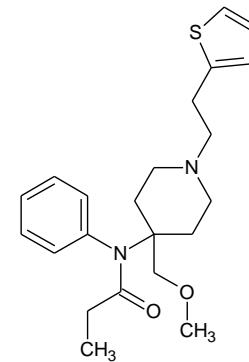
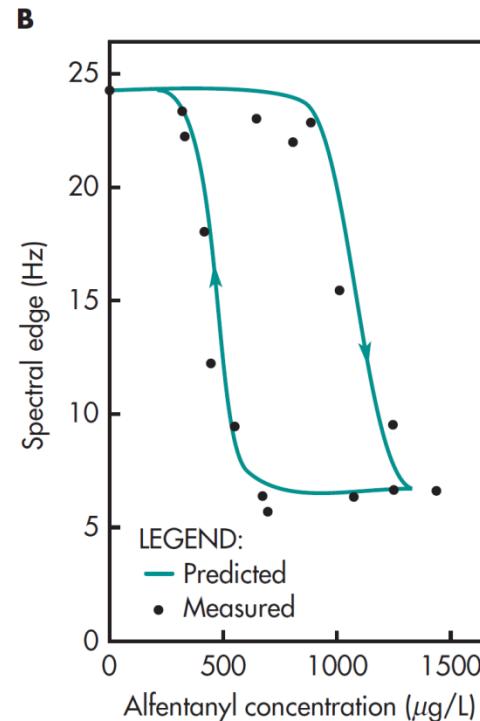
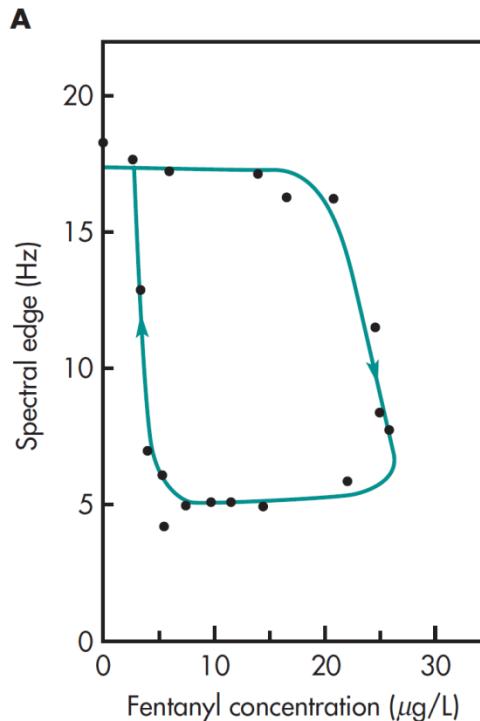
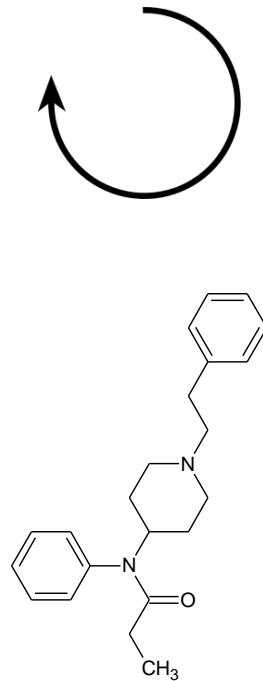
Tomado de Gopalakrishnan M, Kumar V, Issar M. Chapter 21. Relationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Shargel L, Yu A. (eds). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2016. pp. 635-678.

Respuesta farmacológica tiempo dependiente



Estas se caracterizan por la presentación de un fenómeno de histéresis en sentido dextrógiro.

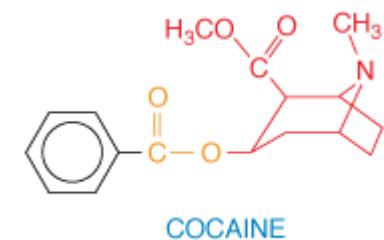
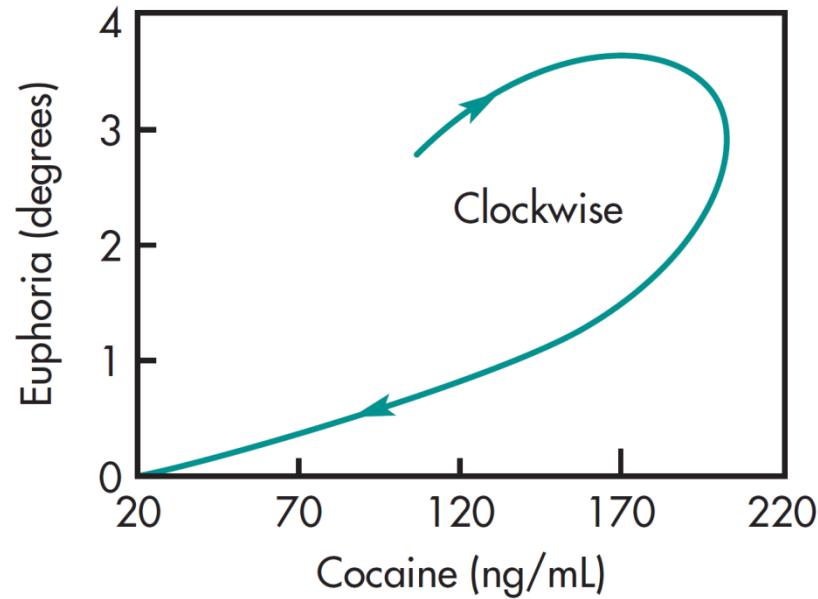
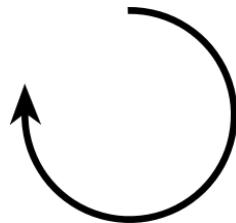
Respuesta farmacológica tiempo dependiente (2)



Respuesta en señal SEF de EEG a concentraciones cambiantes de fentanilo (A) y alfentanilo (B). Los gráficos son de datos provenientes de pacientes tras la administración de una infusión de fármaco rápida. El tiempo es indicado por la flechas. La histéresis dextrógira indica una demora significativa entre la sangre y el sitio del efecto.

Tomado de Gopalakrishnan M, Kumar V, Issar M. Chapter 21. Relationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Shargel L, Yu A. (eds). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2016. pp. 635-678.

Respuesta farmacológica tiempo dependiente (3)



Giro de histéresis dextrógiro típico para tolerancia visto tras administracion intranasal de cocacina relacionado al grado de euforia experimentado

Tomado de Gopalakrishnan M, Kumar V, Issar M. Chapter 21. Relationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Shargel L, Yu A. (eds). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2016. pp. 635-678.

Modelos PK-PD de Respuesta Indirecta



Modelo de Respuesta Indirecta

En muchas ocasiones un efecto farmacológico que presenta una demora, en comparación con las concentraciones en el perfil plasmático, no se puede describir por un comportamiento de efectos.

En una **respuesta farmacológica indirecta**, el fármaco puede activar un receptor que afecte la producción o degradación de un compuesto endógeno que sí afecta la respuesta.

$$\frac{dR}{dt} = [k_{in} - k_{out}] \cdot R$$

Enfoque de modelamiento sistemático

R es la respuesta farmacológica, kin es la producción de la respuesta, y kout es la degradación de la misma.

Modelo I - Inhibición de la producción (k_{in})

Modelo II - Inhibición de la degradación (k_{out})

Modelo III - Estimulación de la producción (k_{in})

Modelo IV - Estimulación de la degradación (k_{out})

Modelos de Respuesta Indirecta Inhibitorios (1)



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

I

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot (1 - E) - k_{out} \cdot R$$

II

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R \cdot (1 - E)$$

Donde E es una acción inhibitoria y se representa por:

$$E = \frac{I_{max} \cdot C_P}{IC_{50} + C_P}$$

Por tal:

I

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot \left(1 - \frac{I_{max} \cdot C_P}{IC_{50} + C_P}\right) - k_{out} \cdot R$$

II

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R \cdot \left(1 - \frac{I_{max} \cdot C_P}{IC_{50} + C_P}\right)$$

Donde I_{max} se refiere a la inhibición fraccional máxima de producción o degradación y toma valores de 0 a 1, e IC_{50} es la conc. plasmática con la que se alcanza un 50% de la inhibición máxima.

Modelos de Respuesta Indirecta Inhibitorios (2)



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

En la ausencia de farmaco en el estado estacionario:

$$\frac{dR}{dt} = 0$$

Así:

$$k_{in} = k_{out} \cdot R_0$$

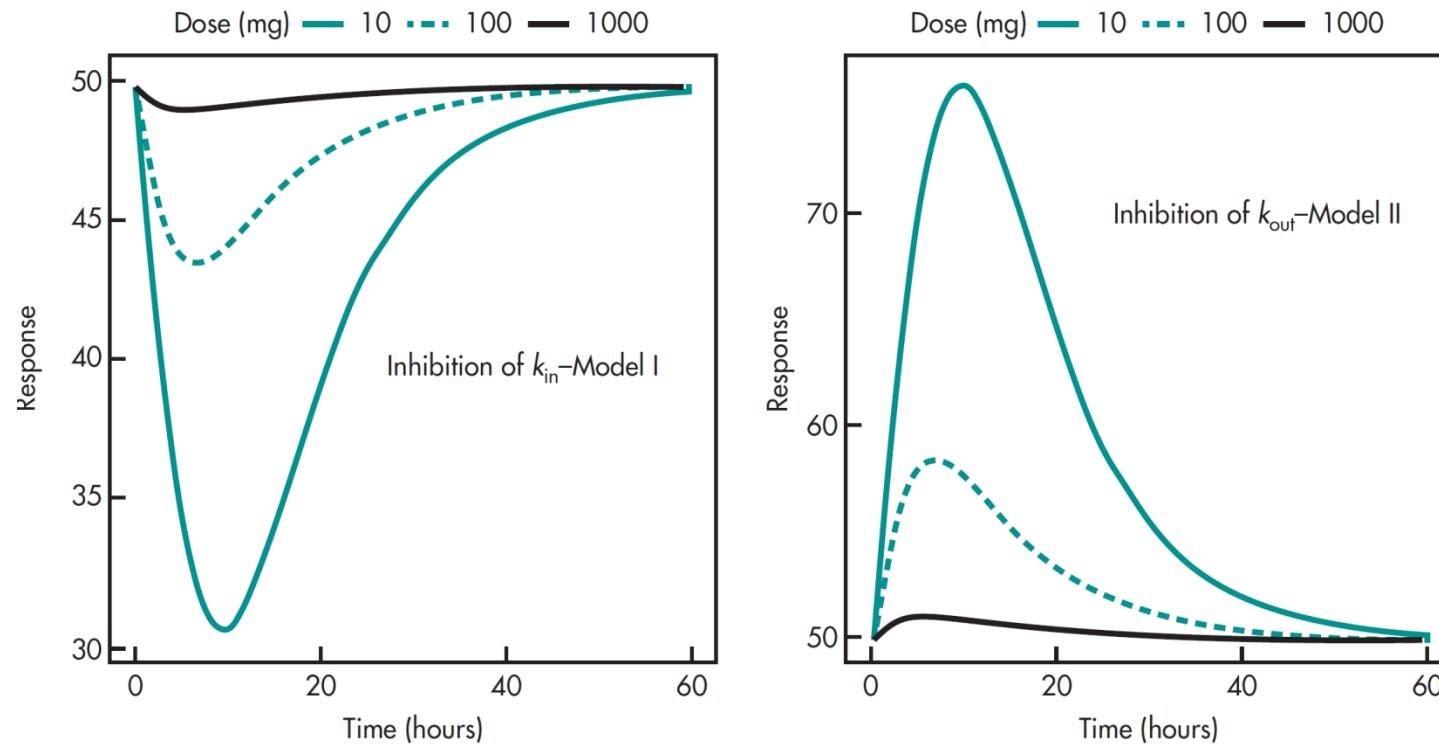
La respuesta variable R, empieza en una linea base predeterminada (R_0), cambia con concentraciones de fármaco, y regresa al valor de línea base.

Cuando $C_p \gg IC_{50}$, se alcanza el valor máximo de inhibición

Cuando $C_p \ll IC_{50}$, se alcanza el valor de producción o degradación normal

El **valor máximo de pico** de efecto farmacológico depende de la dosis administrada al paciente.

Modelos de Respuesta Indirecta Inhibitorios (3)



Perfiles de respuesta simulada para modelo I y modelo II. Se usaron tres dosis intravenosas y la concentración plasmática sigue una cinética de primer orden

Tomado de Gopalakrishnan M, Kumar V, Issar M. Chapter 21. Relationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Shargel L, Yu A. (eds). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2016. pp. 635-678.

Modelos de Respuesta Indirecta Estimulátórios (1)



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

III

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot (1 + E) - k_{out} \cdot R$$

IV

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R \cdot (1 + E)$$

Donde E es una acción estimuladora y se representa por:

$$E = \frac{S_{max} \cdot C_P}{SC_{50} + C_P}$$

Por tal:

III

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot \left(1 + \frac{S_{max} \cdot C_P}{SC_{50} + C_P}\right) - k_{out} \cdot R$$

IV

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R \cdot \left(1 + \frac{S_{max} \cdot C_P}{SC_{50} + C_P}\right)$$

Donde S_{max} se refiere a la fracción de estimulación máxima de producción o degradación y toma valores de 0 a 1, e SC_{50} es la conc. plasmática con la que se alcanza un 50% de la inhibición máxima.

Modelos de Respuesta Indirecta Estimulatores (2)



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

La respuesta variable R, empieza en una linea base predeterminada (R_0), cambia con concentraciones de fármaco, y regresa al valor de línea base.

- En el modelo III cuando $C_p \gg SC_{50}$ hay una respuesta máxima basado en el valor de S_{max} y cuando las concentraciones del fármaco decrecen, la respuesta vuelve a su línea base.
- En el modelo IV, las concentraciones en estado estacionario del fármaco producen la máxima estimulación de la pérdida de factores que controlan la respuesta.

Características de modelos de Respuesta Indirecta

Hay una demora en la respuesta PD (R_{max}) cuando se compara a las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) atribuible al mecanismo indirecto.

Los perfiles tiempo-respuesta muestra un lento decremento o incremento en la respuesta a R_{max} dado por C_{ss} seguido por un gradual retorno a R_0 como C_p declinan a IC_{50} o SC_{50}

La tasa inicial de ↑ o ↓ en perfiles de respuesta es gobernado por k_{out} independiente de la dosis.

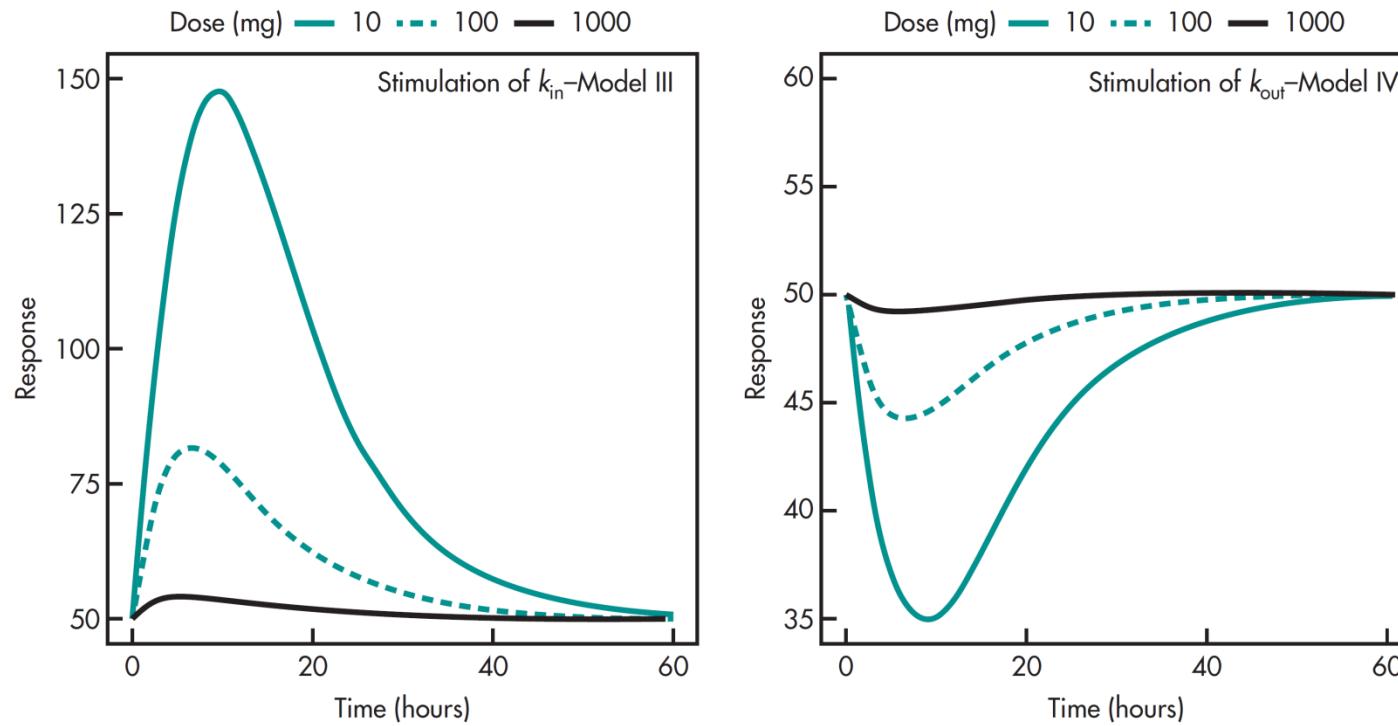
El retorno a línea base después de R_{max} es gobernado por k_{in} y la constante de eliminación del fármaco.

El tiempo de pico (t_{R-MAX}) es mayor cuando aumenta la dosis

Modelos de Respuesta Indirecta Estimulatorios (3)



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



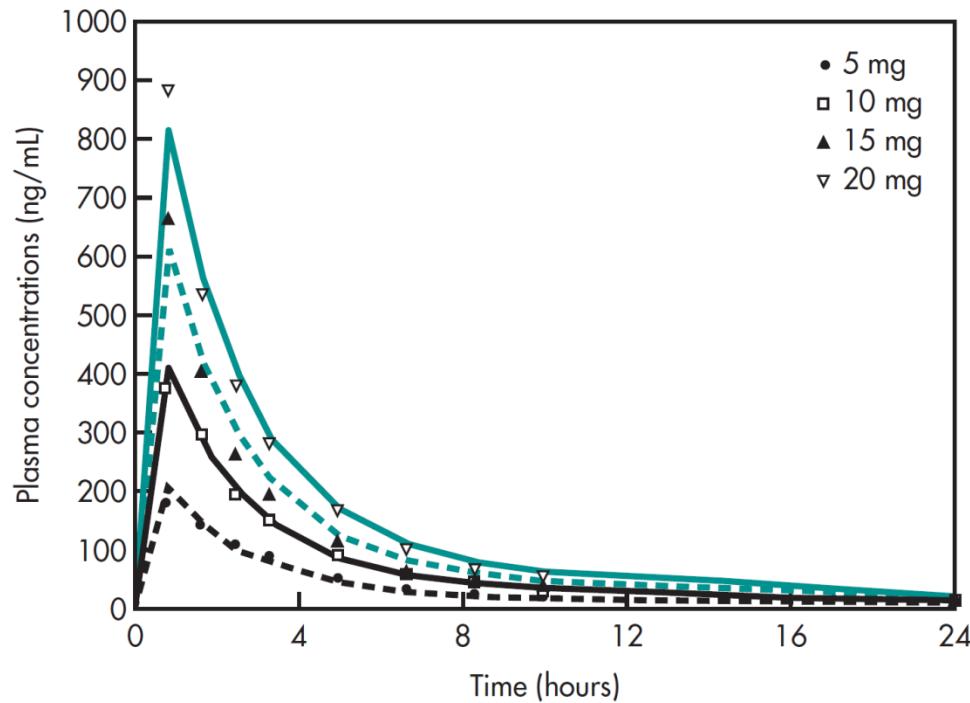
Perfiles de respuesta simulada para modelo III y modelo IV. Se usaron tres dosis intravenosas y la concentración plasmática sigue una cinética de primer orden. Parámetros $k_{in} = 5 \text{ mg/h}$; $k_{out} = 0.1/\text{h}$; $S_{max}=5$; $SC_{50} = 10 \text{ mg/L or mg/mL}$

Tomado de Gopalakrishnan M, Kumar V, Issar M. Chapter 21. Relationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Shargel L, Yu A. (eds). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2016. pp. 635-678.

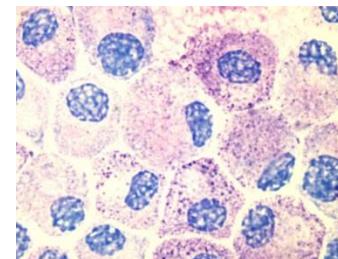
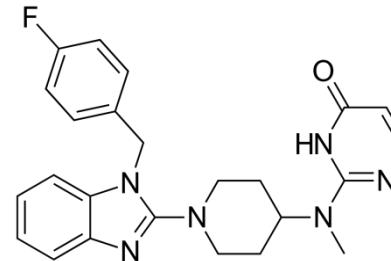
Modelos de Respuesta Indirecta Estimulatores (4)



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



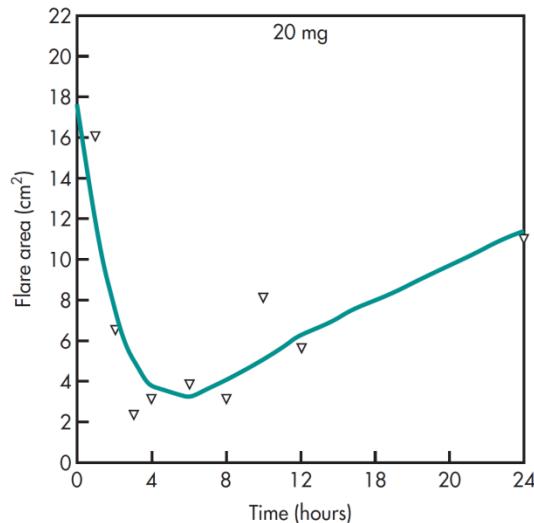
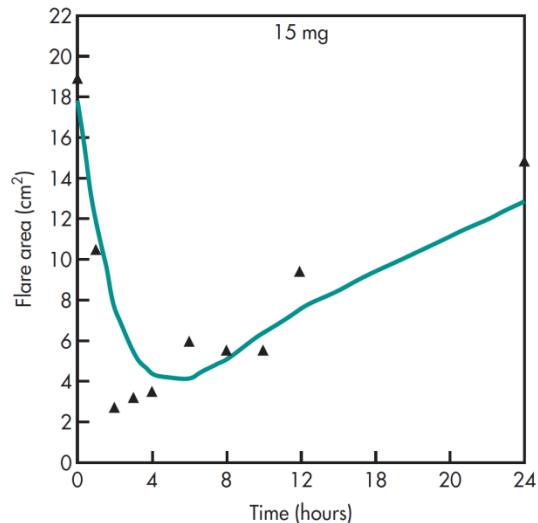
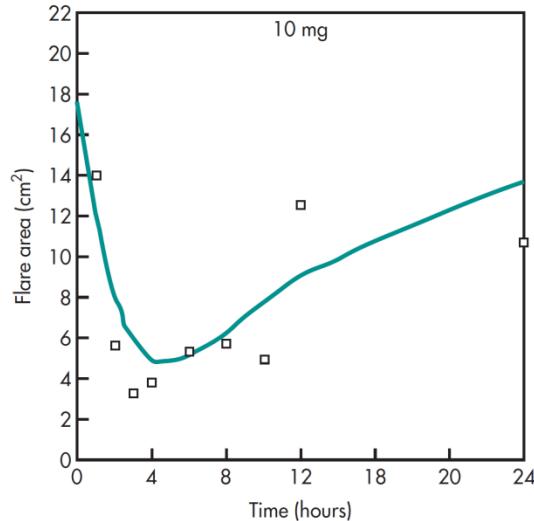
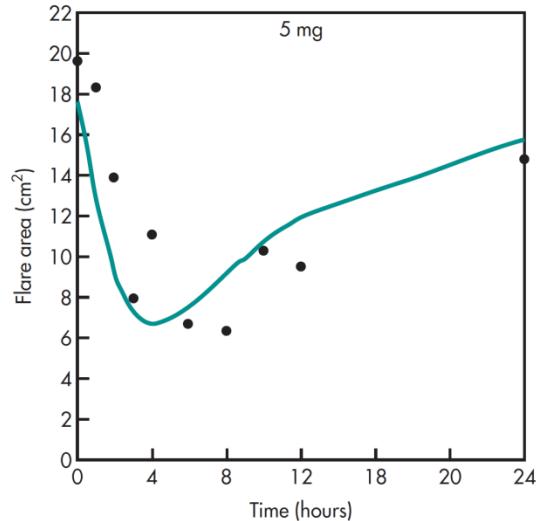
Perfiles plasmáticos de mizolastina a 4 dosis diferentes.



$$\frac{dA}{dt} = k_{in} \cdot \left(1 - \frac{I_{max} \cdot C}{IC_{50} + C} \right) - k_{out} \cdot A$$

Tomado de Gopalakrishnan M, Kumar V, Issar M. Chapter 21. Relationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Shargel L, Yu A. (eds). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2016. pp. 635-678.

Modelos de Respuesta Indirecta Estimulatorios (5)



Perfiles observados y pronosticados de área de urticaria después de la administración oral de 5, 10, 15 y 20 mg de mizolastina.

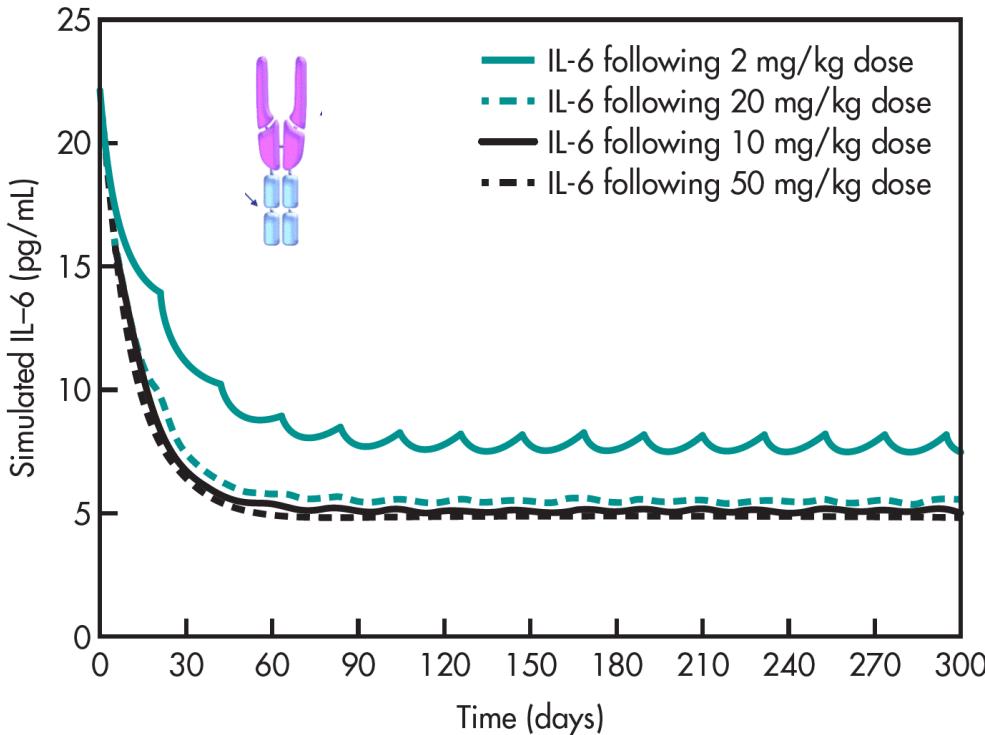
Se utilizó un **modelo tipo I** para predecir las respuestas del área de la llamarada.

El pico de respuesta PK se alcanza a las 2 horas, mientras el pico de efecto se alcanza a las 4 horas

Inhibición máxima (I_{\max}) 92%
 IC_{50} en 21 ng/mL

Tomado de Gopalakrishnan M, Kumar V, Issar M. Chapter 21. Relationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Shargel L, Yu A. (eds). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2016. pp. 635-678.

Modelos de Respuesta Indirecta Estimulatores (6)



Concentraciones de IL-6 simuladas frente al tiempo a diferentes dosis

Abatacept es una proteína de fusión soluble, útil en el tratamiento de artritis reumatoide. Actúa a través de la degradación de IL-6

$$\frac{dC_{IL-6}}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot \left(1 + \frac{S_{max} \cdot C_P}{SC_{50} + C_P} \right) \cdot C_{IL-6}$$

En ensayos clínicos, sólo se probaron dosis de 2 y 10 mg/kg

La simulación por medio de este modelo demostró que la dosis de 10mg/kg provoca una mayor degradación de IL-6. Pero dosis más altas no son útiles.

PK-PD de Procesos Irreversibles

El Crecimiento Tumoral



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

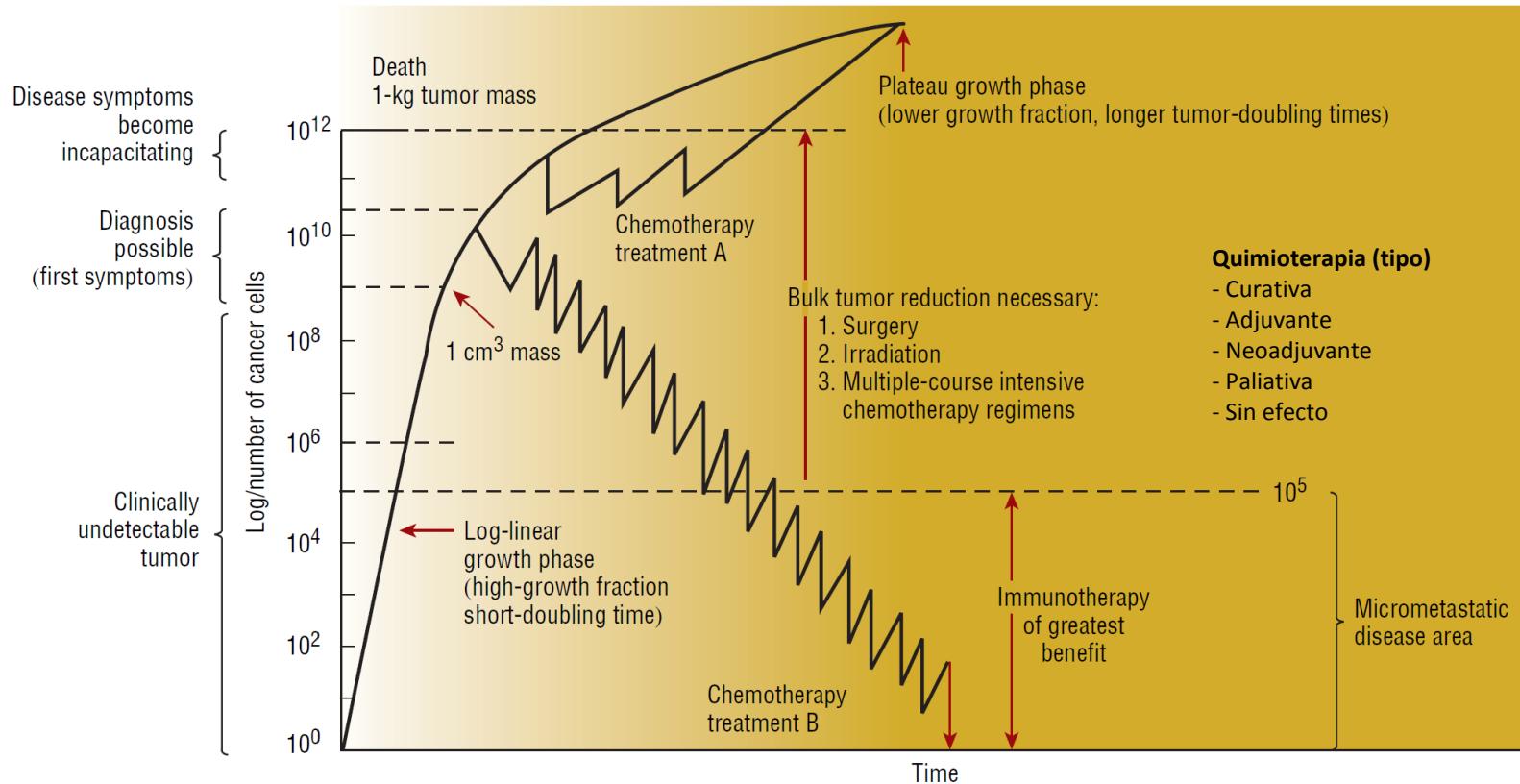


FIGURE 130-4. Gompertzian kinetics tumor-growth curve: relationship to symptoms, diagnosis, and various treatment regimens. (Reproduced with permission from Buick.¹⁷)

Tomado de: Medina PJ, Fausel C. Chapter 130. Cancer Treatment and Chemotherapy. DiPiro JT (ed). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Seventh ed. New York: McGraw-Hill; 2008. pp. 2805-2119.

Quimioterapia y ciclo celular

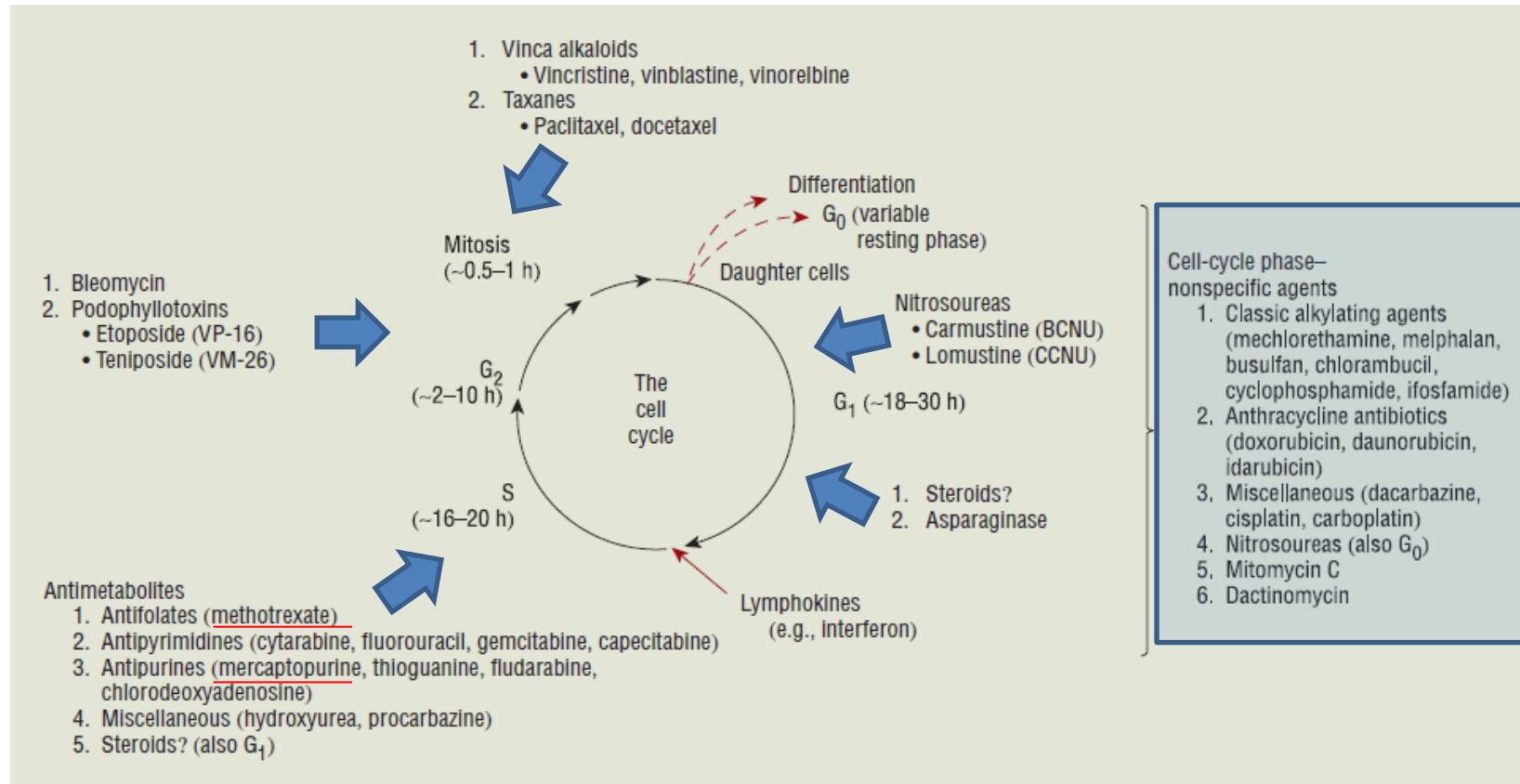


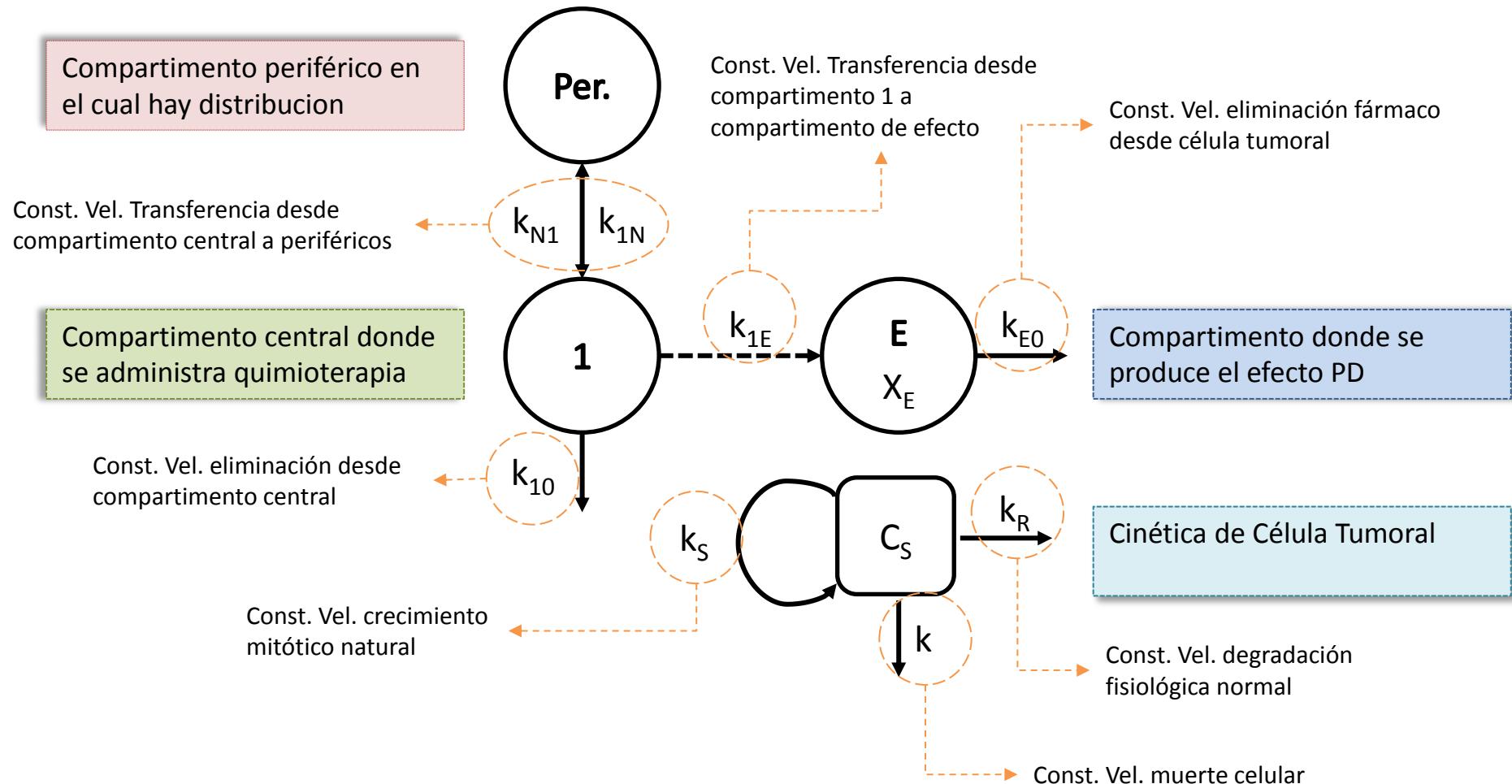
FIGURE 130-5. Cell-cycle activity for anticancer drugs. Cell-cycle phase-specific agents appear to be most active during a particular phase, but may also be active in another phase. Cell-cycle phase-nonspecific agents may have greater activity in one phase than another, but not to the degree of cell-cycle (phase)-specific agents. In many cases, it is likely that drug cytotoxicity involves multiple intracellular sites of action and may not be linked to specific cell-cycle events.

Tomado de: Medina PJ, Fausel C. Chapter 130. Cancer Treatment and Chemotherapy. DiPiro JT (ed). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Seventh ed. New York: McGraw-Hill; 2008. pp. 2805-2119.

PK-PD Proceso Irreversible Ciclo Independiente



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



Tratamiento Proceso Irreversible C.I.



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

La generación de células
depende de conc. de células

$$\frac{dC_s}{dt} = k_s C_s - k_R C_s - k C_s X_E$$

La muerte celular depende de
la concentración de células y la
conc. de fármaco en sitio

La degradación natural
depende de conc. de células

$$\frac{dC_s}{C_s} = (k_s - k_R)dt - kX_E dt$$

$$\ln \frac{C_s}{C^0} = (k_s - k_R)t - k \int_0^t x_E dt$$

$$\int_0^t x_E dt = \int_0^\infty x_E dt$$

La mayoría de antineoplásicos tienen
t_{1/2} pequeños y los eventos PK se han
acabado antes de que se de efecto

$$\ln \frac{C_s}{C^0} = (k_s - k_R)t - k \int_0^\infty x_E dt$$

Tratamiento Proceso Irreversible C.I. (2)

$$d_{S,1} = \frac{\prod_{i=2}^N (s + E_i)}{\prod_{i=1}^N (s + E_i) - \sum_{j=2}^N \left[k_{1j} k_{j1} \prod_{\substack{m=2 \\ m \neq j}}^N (s + E_m) \right]}$$

Ecuación de disposición para
resolución de modelos mamilares.

$$\frac{dX_E}{dt} = k_{1E} X_1 - E_E X_E$$

$$s(x_{S,E}) = k_{1E} x_{S,1} - E_E x_{S,E}$$

$$x_{S,E} = \frac{k_{1E} x_{S,1}}{s + E_E}$$

$$x_E = k_{1E} x_0 \frac{\prod_{i=2}^N (E_i - k_{E0})}{\prod_{i=1}^N (\lambda_i - k_{E0})} e^{-k_{E0}t} + k_{1E} x_0 \sum_{\ell=1}^N \frac{\prod_{i=2}^N (E_i - \lambda_\ell)}{(k_{E0} - \lambda_\ell) \prod_{\substack{i=1 \\ i \neq \ell}}^N (\lambda_i - \lambda_\ell)} e^{-\lambda_\ell t}$$

Tratamiento Proceso Irreversible C.I. (2)



$$x_E = k_{1E}x_0 \frac{\prod_{i=2}^N (E_i - k_{E0})}{\prod_{i=1}^N (\lambda_i - k_{E0})} e^{-k_{E0}t} + k_{1E}x_0 \sum_{\ell=1}^N \frac{\prod_{i=2}^N (E_i - \lambda_\ell)}{(k_{E0} - \lambda_\ell) \prod_{\substack{i=1 \\ i \neq \ell}}^N (\lambda_i - \lambda_\ell)} e^{-\lambda_\ell t}$$

Modelo de N-compartimentos

$$\int_0^\infty x_E dt = k_{1E}x_0 \left[\frac{\prod_{i=2}^N (E_i - k_{E0})}{k_{E0} \prod_{i=1}^N (\lambda_i - k_{E0})} + \sum_{\ell=1}^N \frac{\prod_{i=2}^N (E_i - \lambda_\ell)}{\lambda_\ell (k_{E0} - \lambda_\ell) \prod_{\substack{i=1 \\ i \neq \ell}}^N (\lambda_i - \lambda_\ell)} \right]$$

Si se trabaja con un modelo de dos compartimentos (N=2):

$$\int_0^\infty x_E dt = k_{1E}x_0 \left[\frac{E_2 - k_{E0}}{k_{E0}(\lambda_1 - k_{E0})(\lambda_2 - k_{E0})} + \frac{E_2 - \lambda_1}{\lambda_1(k_{E0} - \lambda_1)(\lambda_2 - \lambda_1)} + \frac{E_2 - \lambda_2}{\lambda_2(k_{E0} - \lambda_2)(\lambda_1 - \lambda_2)} \right]$$

Si se expande a un denominador común, se expande el numerador resultante, se cancelan los términos comunes y se sustituye k_{21} por E_2 se produce:

Tratamiento Proceso Irreversible C.I. (3)



$$\int_0^{\infty} x_E dt = k_{1E} k_{21} x_0 \frac{\lambda_1^2 \lambda_2 - \lambda_1 \lambda_2^2 + \lambda_2^2 k_{E0} - \lambda_2 k_{E0}^2 - \lambda_1^2 k_{E0} + \lambda_1 k_{E0}^2}{\lambda_1 \lambda_2 k_{E0} (\lambda_1 - \lambda_2) (k_{E0} - \lambda_1) (k_{E0} - \lambda_2)}$$

Si se factoriza el numerador de la siguiente manera:

$$(\lambda_1 - \lambda_2)(k_{E0} - \lambda_1)(k_{E0} - \lambda_2) = \lambda_1^2 \lambda_2 - \lambda_1 \lambda_2^2 + \lambda_2^2 k_{E0} - \lambda_2 k_{E0}^2 - \lambda_1^2 k_{E0} + \lambda_1 k_{E0}^2$$

$$\int_0^{\infty} x_E dt = k_{1E} k_{21} x_0 \frac{(\lambda_1 - \lambda_2)(k_{E0} - \lambda_1)(k_{E0} - \lambda_2)}{\lambda_1 \lambda_2 k_{E0} (\lambda_1 - \lambda_2) (k_{E0} - \lambda_1) (k_{E0} - \lambda_2)}$$

$$\int_0^{\infty} x_E dt = \frac{k_{1E} k_{21} x_0}{\lambda_1 \lambda_2 k_{E0}}$$

Si se tiene en cuenta que $\lambda_1 \lambda_2 = k_{21} k_{E0}$ - se puede hacer el reemplazo y la eliminación de términos:

$$\int_0^{\infty} x_E dt = \frac{k_{1E} x_0}{k_{10} k_{E0}}$$

Este término se puede reemplazar en la ecuación general de proceso irreversible

Tratamiento Proceso Irreversible C.I. (4)

$$\int_0^{\infty} x_E dt = \frac{k_{1E} x_0}{k_{10} k_{E0}}$$

$$\ln \frac{C_s}{C^0} = (k_s - k_R)t - k \int_0^{\infty} x_E dt$$

$$\ln \frac{C_s}{C^0} = (k_s - k_R)t - \frac{kk_{1E}}{k_{10} k_{E0}} x_0$$

Si se hace el paso a logaritmo natural se obtiene:

$$\log \frac{C_s}{C^0} = \frac{(k_s - k_R)}{2.303} t - \frac{kk_{1E}}{2.303 \cdot (k_{10} k_{E0})} x_0$$

$$K_L = \frac{kk_{1E}}{2.303 \cdot (k_{10} k_{E0})}$$

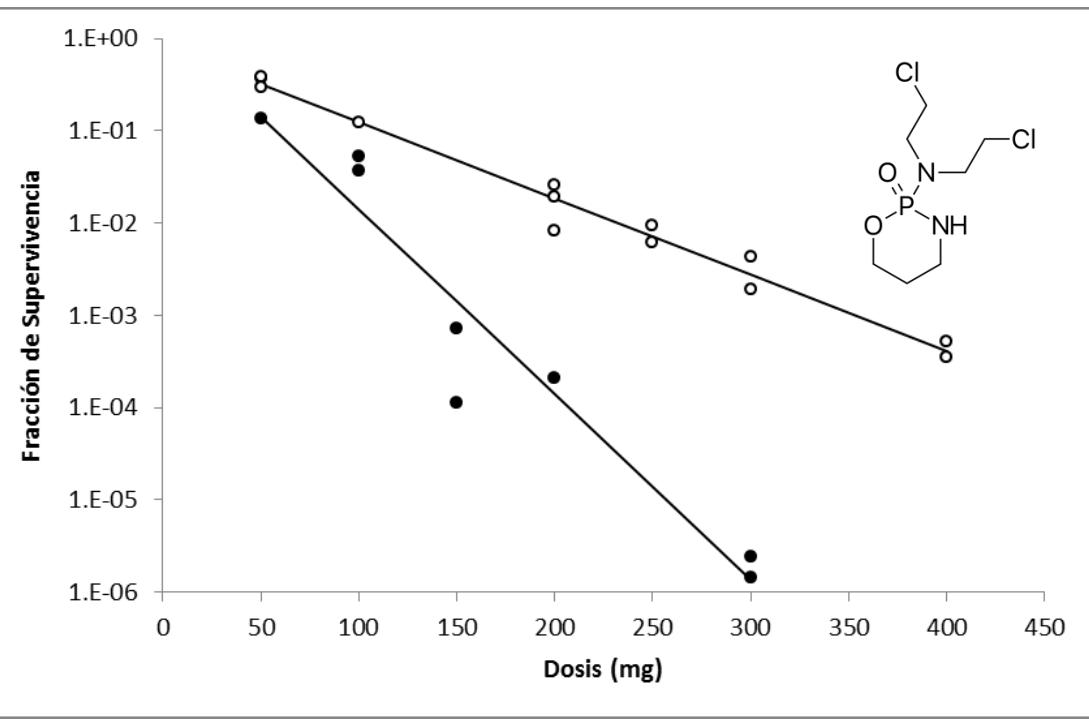
Esta es una macroconstante

$$\log \frac{C_s}{C^0} = \frac{(k_s - k_R)}{2.303} t - K_L x_0$$

Tratamiento Proceso Irreversible C.I. (4)



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



$$\log \frac{C_s}{C^0} = \frac{(k_s - k_R)}{2.303} t - K_L x_0$$

K_L es definida como una *constante de afinidad de la célula por la quimioterapia* y varía de célula.

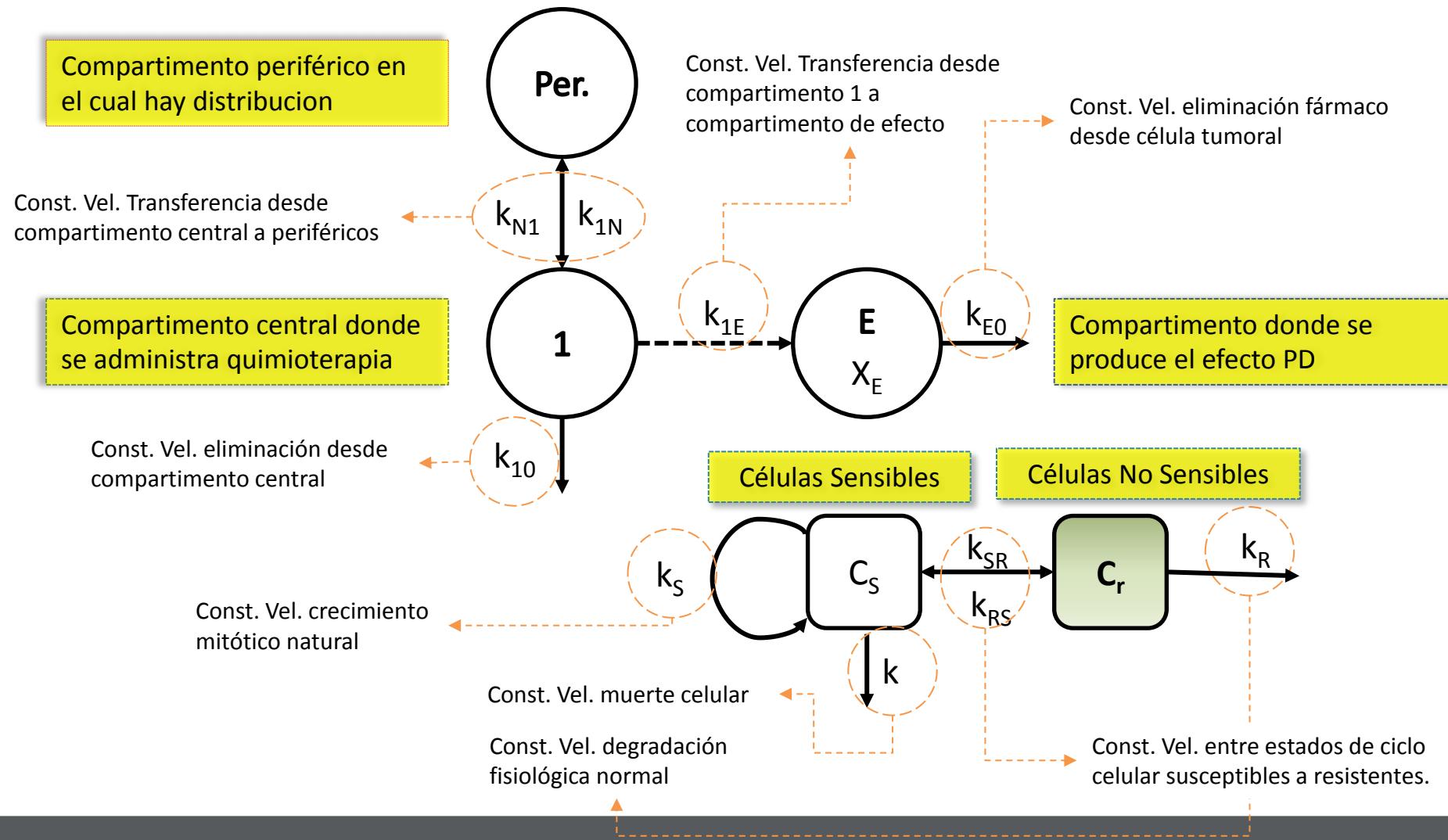
Su recíproco ($1/K_L$) es definido como **Constante de Letalidad E90** y nos dice que tanto hay que aumentar la dosis para reducir 1 log el conteo de células.

Curvas de supervivencia para células de bazo químicas (○) y células de osteosarcoma (●) tras administración de dosis única de ciclofosfamida intraperitoneal en ratas.

Adaptado de Gilbaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. Segunda edición. New York. Informa Healthcare; 2007

En el caso de células químicas, $K_L = 0.0083$ y para células de osteosarcoma $K_L = 0.0201$. Las CE90 de ciclofosfamida son 49.8 mg y 120.8 mg para células de osteosarcoma y químicas de bazo respectivamente.

PK-PD Proceso Irreversible Ciclo Dependiente



Tratamiento Proceso Irreversible C.D.

Cambio en número de velocidad de células objetivo

$$\frac{dC_s}{dt} = k_s C_s - k_{sr} C_s + k_{rs} C_r$$

Cambio en número de células latentes o proliferativas y no sensibles.

$$\frac{dC_r}{dt} = k_{sr} C_s - k_{rs} C_r - k_r C_r$$

Por el momento, se vuelve una ecuación diferencial difícil de resolver puesto que X_E es dependiente del tiempo. Si se asume que X_E permanece constante durante el intervalo de dosificación (τ) se puede obtener un promedio, que consideraremos como \bar{X}_E :

$$\bar{X}_E = \frac{\int_0^\tau X_E dt}{\tau} \cong X_E$$

$$X_E = \frac{\int_0^\infty X_E dt}{\tau}$$

La cantidad en general que llega al tumor es pequeña y se puede hacer una segunda aproximación

Como se obtuvo en el caso de procesos C.I.

$$\int_0^\infty x_E dt = \frac{k_{1E} x_0}{k_{10} k_{E0}}$$

Tratamiento Proceso Irreversible C.D. (2)

$$X_E = \frac{k_{1E} X_0}{\tau k_{10} k_{E0}} \quad K = \frac{k_{1E}}{\tau k_{10} k_{E0}}$$

Se define la macroconstante

Las ecuaciones diferenciales que describen el comportamiento reproductivo de las células susceptibles y no susceptibles son:

$$\begin{cases} \frac{dC_s}{dt} = k_s C_s - KX_0 C_s - k_{sr} C_s + k_{rs} C_r \\ \frac{dC_r}{dt} = k_{sr} C_s - k_{rs} C_r - k_r C_r \end{cases}$$

Las transformadas de Laplace de estas ecuaciones son:

$$\begin{cases} s\bar{C}_s - C_s^o = (k_s - KX_0 - k_{sr})\bar{C}_s + k_{rs}\bar{C}_r \\ s\bar{C}_r - C_r^o = k_{sr}\bar{C}_s - (k_{rs} + k_r)\bar{C}_r \end{cases}$$

Tratamiento Proceso Irreversible C.D. (3)



Donde C_s^o y C_r^o son las concentraciones de células susceptibles y no susceptibles en el tiempo cero. Si se colectan los términos comunes en cada ecuación transformada se obtiene:

$$\begin{cases} (s - k_s + KX_0 + k_{sr})\bar{C}_s = k_{rs}\bar{C}_r + C_s^o \\ (s + k_{rs} + k_r)\bar{C}_r = k_{sr}\bar{C}_s + C_r^o \end{cases}$$

Si se considera la identidad:

$$(s + \alpha_1)(s + \alpha_2) = s^2 + s(KX_0 + k_{sr} + k_{rs} + k_r - k_s) + (k_{rs} + k_r)(KX_0 + k_{sr} - k_s) - k_{sr}k_{rs}$$

Entonces la ecuación se puede reescribir como:

$$\bar{C}_s = \frac{(s + k_{rs} + k_r)C_s^o + k_{rs}C_r^o}{(s + \alpha_1)(s + \alpha_2)}$$

Donde

$$\alpha_1 + \alpha_2 = KX_0 + k_{sr} + k_{rs} + k_r - k_s$$

$$\alpha_1\alpha_2 = (k_{rs} + k_r)(KX_0 + k_{sr} - k_s) - k_{sr}k_{rs}$$

Tratamiento Proceso Irreversible C.D. (4)

Si se resuelve la ecuación transformada mediante un trasformación de Laplace inversa se obtiene:

$$C_s = \frac{(k_{rs} + k_r - \alpha_1)C_s^{\circ} + k_{rs}C_r^{\circ}}{\alpha_2 - \alpha_1} e^{-\alpha_1 t} + \frac{(k_{rs} + k_r - \alpha_2)C_s^{\circ} + k_{rs}C_r^{\circ}}{\alpha_1 - \alpha_2} e^{-\alpha_2 t}$$

La concentración de células no susceptibles (C_s) también se puede determinar. Se debe multiplicar el sistema de transformadas de Laplace por k_{sr} y $s + KX_0 + k_{sr} - k_s$ respectivamente, se adicionan las expresiones resultantes, se resuelve para \bar{C}_r y se considera la identidad ya expresada:

$$\bar{C}_r = \frac{(s + KX_0 + k_{sr} - k_s)C_r^{\circ} + k_{sr}C_s^{\circ}}{(s + \alpha_1)(s + \alpha_2)}$$

Si se resuelve la ecuación transformada mediante un trasformación de Laplace inversa se obtiene:

$$C_r = \frac{(KX_0 + k_{sr} - k_s - \alpha_1)C_r^{\circ} + k_{sr}C_s^{\circ}}{\alpha_2 - \alpha_1} e^{-\alpha_1 t} + \frac{(KX_0 + k_{sr} - k_s - \alpha_2)C_r^{\circ} + k_{sr}C_s^{\circ}}{\alpha_1 - \alpha_2} e^{-\alpha_2 t}$$

Tratamiento Proceso Irreversible C.D. (5)

Se puede obtener una expresión para el número de células totales en el sistema C_T que puede ser obtenida al añadir las ecuaciones que describen C_r y C_s :

$$C_T = C_s + C_r = A_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 e^{-\alpha_2 t}$$

$$A_1 = \frac{(k_{rs} + k_{sr} + k_r - \alpha_1)C_s^\circ + (KX_0 + k_{rs} + k_{sr} - k_s - \alpha_1)C_r^\circ}{\alpha_2 - \alpha_1}$$

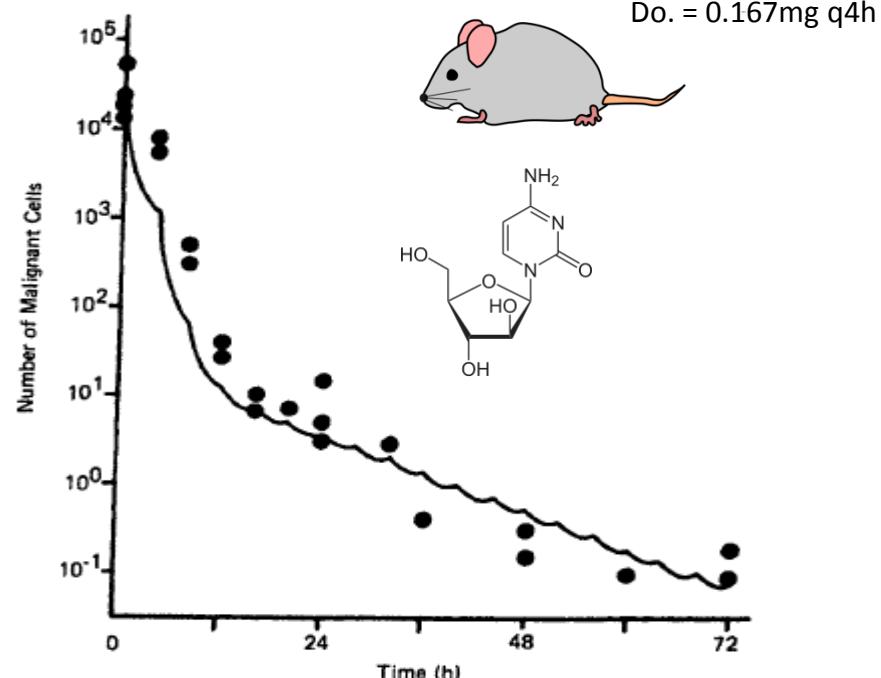
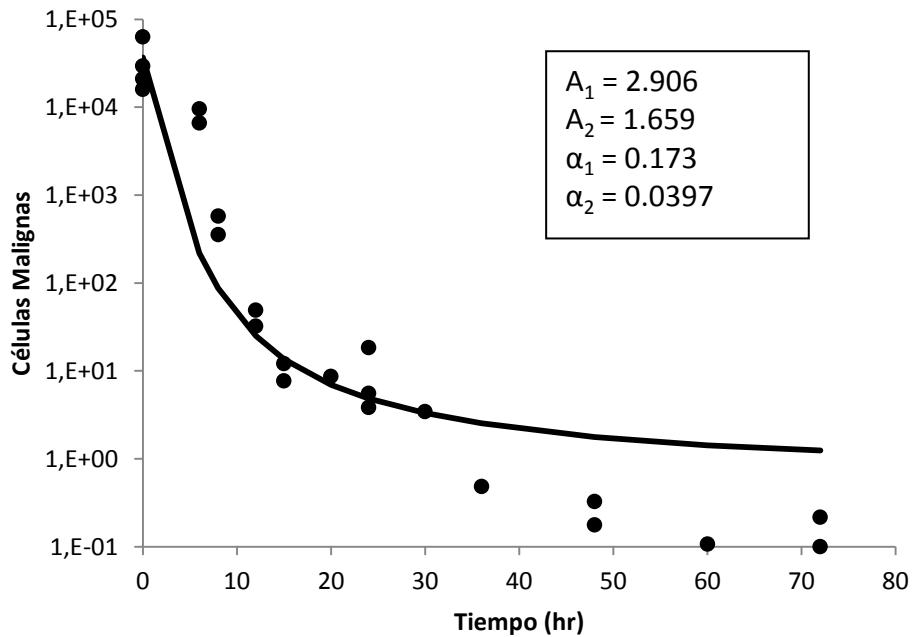
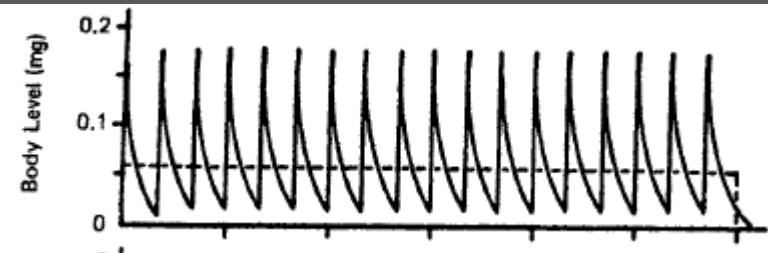
$$A_2 = \frac{(KX_0 + k_{sr} + k_{rs} - k_s - \alpha_2)C_r^\circ + (k_{sr} + k_{rs} + k_r - \alpha_2)C_s^\circ}{\alpha_1 - \alpha_2}$$

Esta ecuación permite conocer el efecto promedio de un fármaco antineoplásico a una dosis dada más que la intensidad del efecto vs tiempo. Esta ecuación es precisa al instante en que el fármaco se ha perdido del cuerpo y del sitio del tumor.

Tratamiento Pro



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



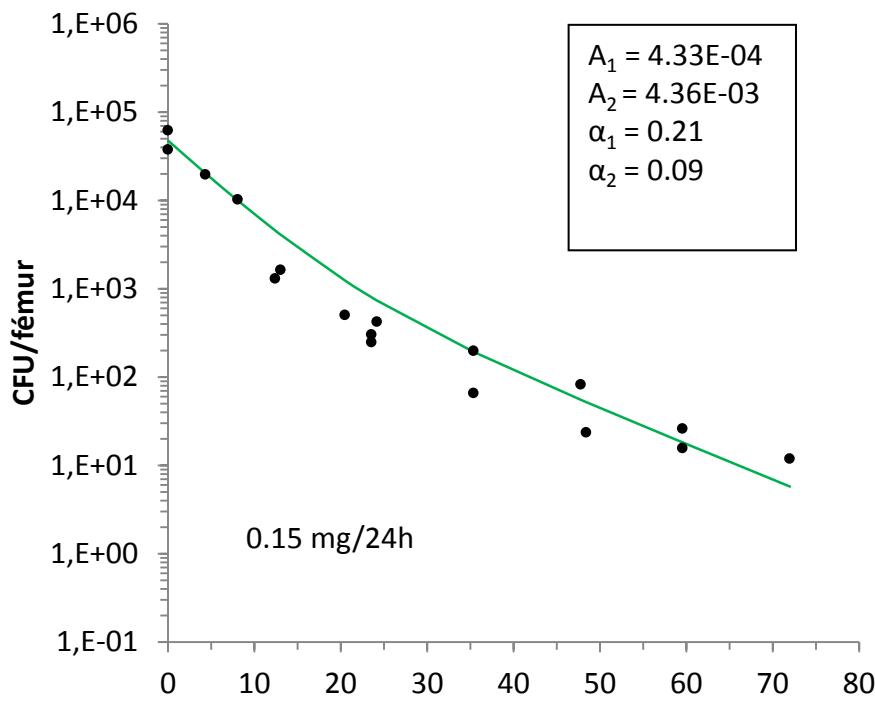
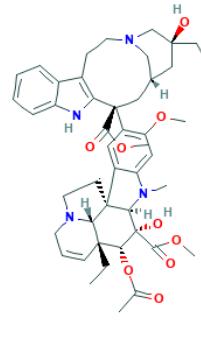
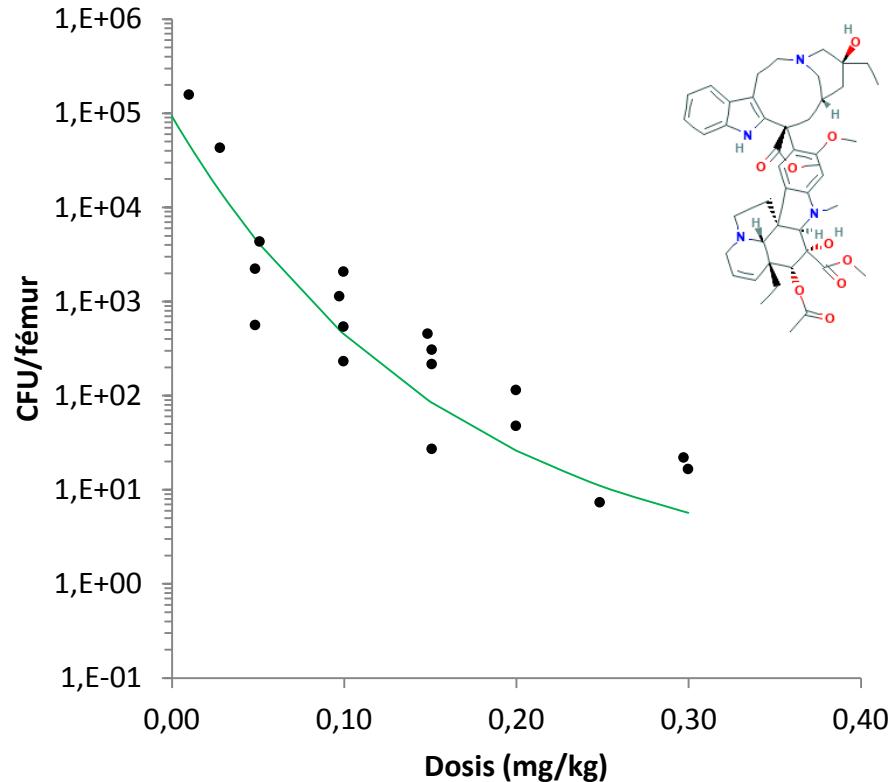
Evolución temporal de los niveles de fármaco y supervivencia de las **células de linfoma en el feto del ratón** con múltiples dosis de citarabina (Ara-C). El gráfico de la derecha muestra la respuesta al tratamiento ajustada al modelo biexponencial reducido teniendo en cuenta transformación LOG del eje Y. El gráfico de la derecha muestra el ajuste por integración numérica hecho por los autores con un modelo múltiple exponencial

Adaptado de: Jusko WJ. A Pharmacodynamic Model for Cell-Cycle-Specific Chemotherapeutic Agents. J Pharmacok and Biopharmac. 1973; (1)3: 175-200

Tratamiento Proceso Irreversible C.D. (7)



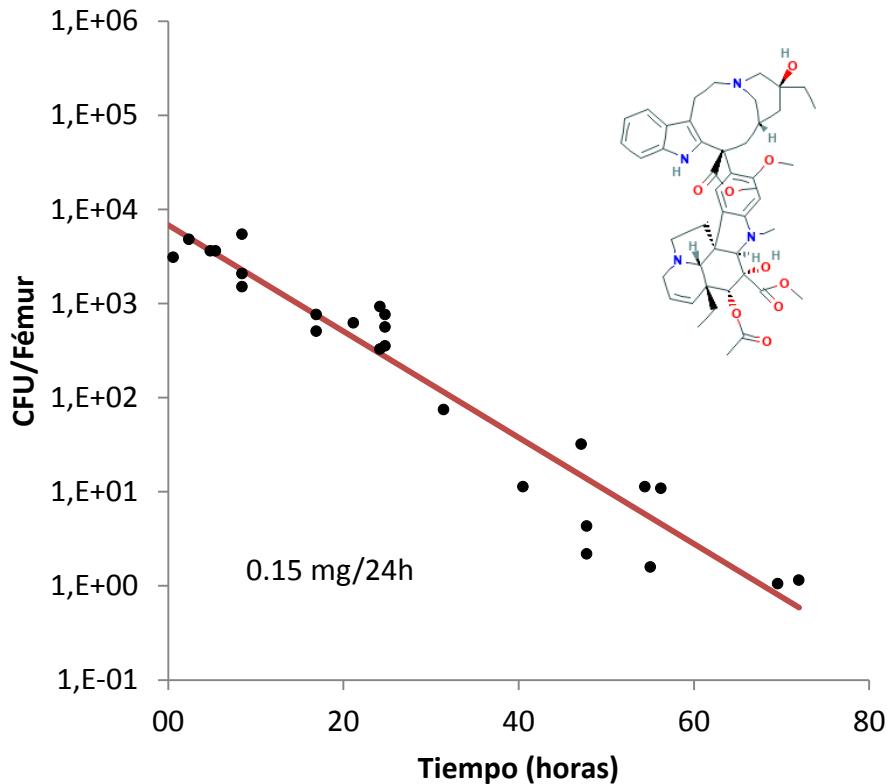
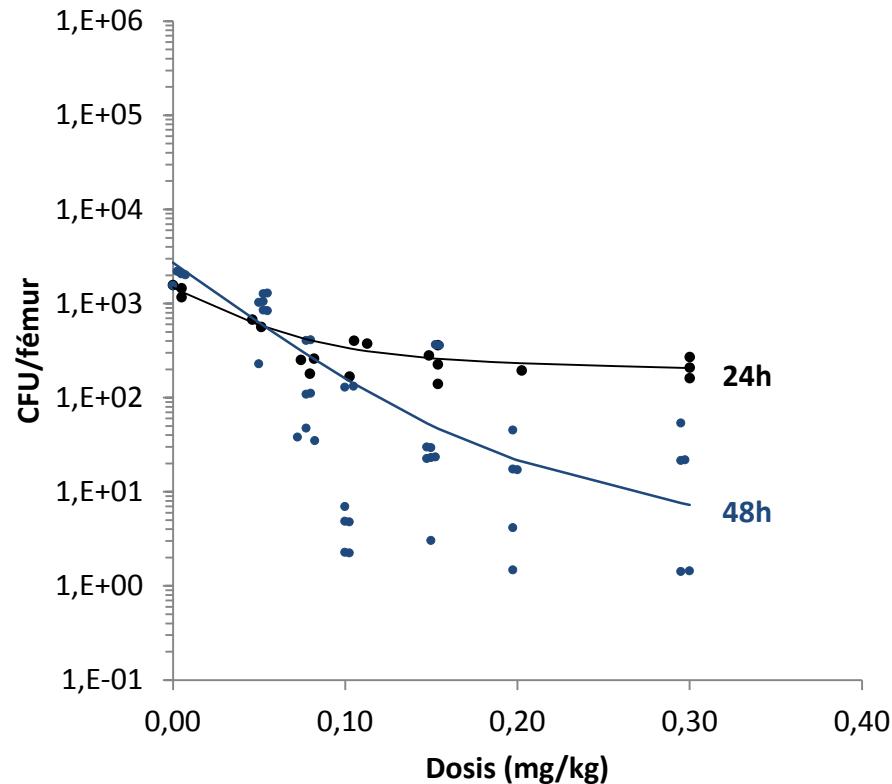
UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



Curvas de supervivencia dosis y tiempo dependientes para los efectos de vinblastina en células de linfoma en fémur de rata.

Adaptado de: Jusko WJ. A Pharmacodynamic Model for Cell-Cycle-Specific Chemotherapeutic Agents. J Pharmacok and Biopharmac. 1973; (1)3: 175-200

Tratamiento Proceso Irreversible C.D. (8)



Curvas de supervivencia dosis y tiempo dependientes para los efectos de vinblastina en células hematopoiéticas en fémur de rata.

Adaptado de: Jusko WJ. A Pharmacodynamic Model for Cell-Cycle-Specific Chemotherapeutic Agents. J Pharmacok and Biopharmac. 1973; (1)3: 175-200

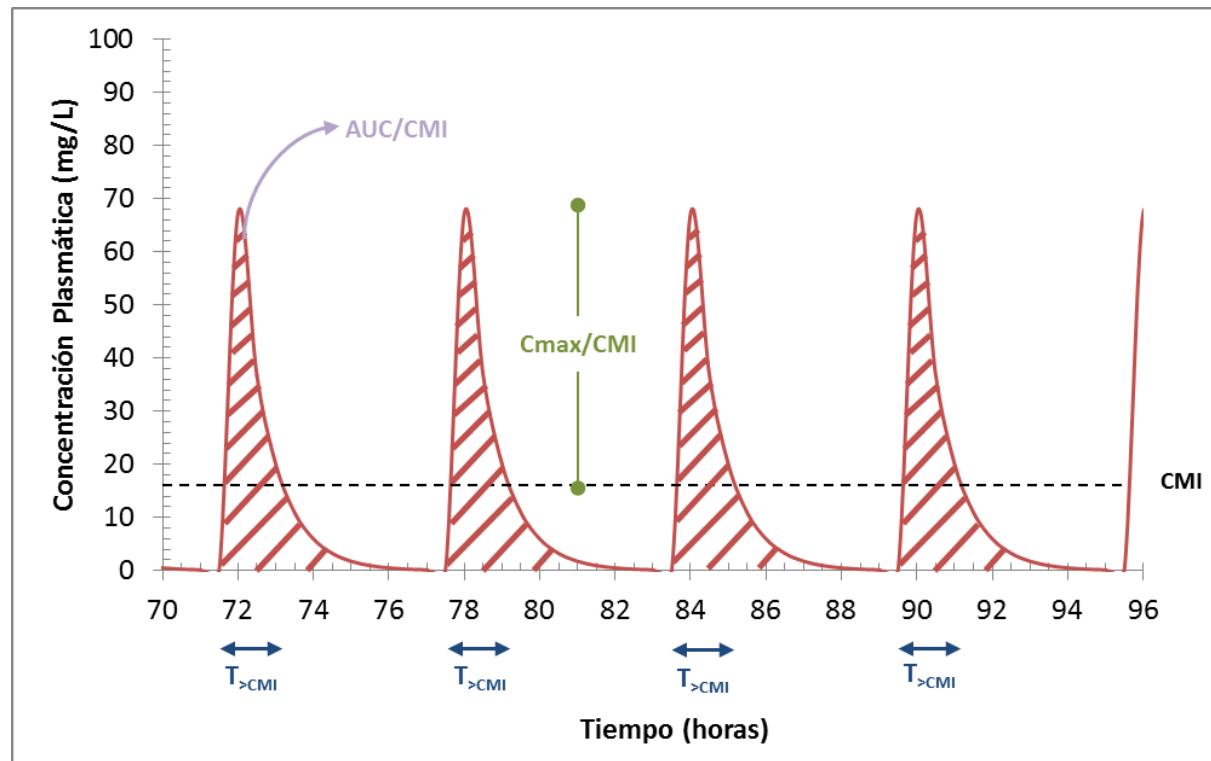
Modelos No Compartimentales

Modelos No Compartimentales (1)



Bajo este enfoque se relacionan parámetros PK como (C_{max}), área bajo la curva (AUC) o tiempo de vida media ($t_{1/2}$) se correlacionan con parámetros farmacodinámicos como (CMI)

Este enfoque ha sido utilizado con éxito en la descripción de la terapia antimicrobiana.



Parámetros Farmacodinámicos de terapia antimicrobiana

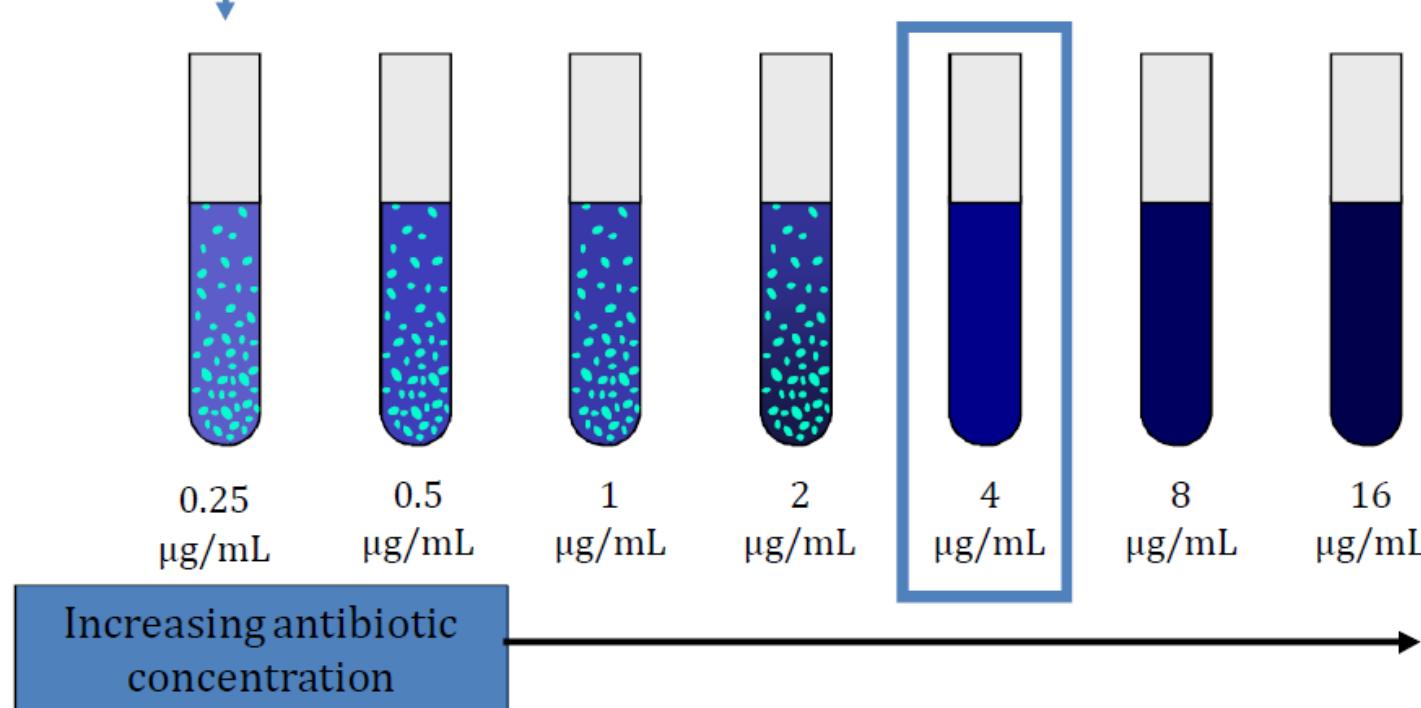


UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Concentración Mínima Inhibitoria (CMI)

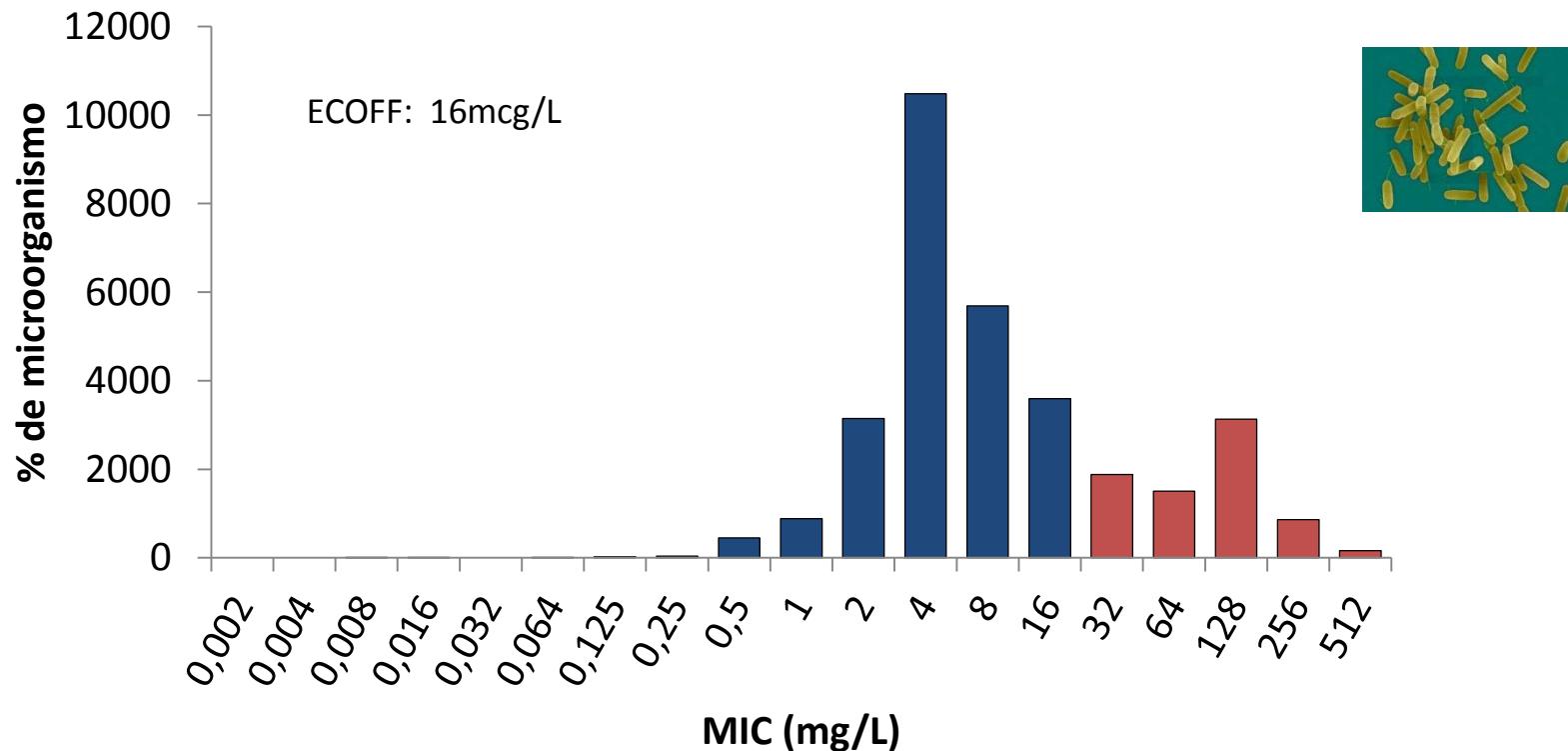
Known quantity of bacteria placed into each tube

Lowest concentration of an antimicrobial that results in the inhibition of visible growth of a microorganism



Parámetros Farmacodinámicos de terapia antimicrobiana (1)

Datos Internacionales de Distribución de Piperacilina-Tazobactam y *Pseudomonas aeruginosa*



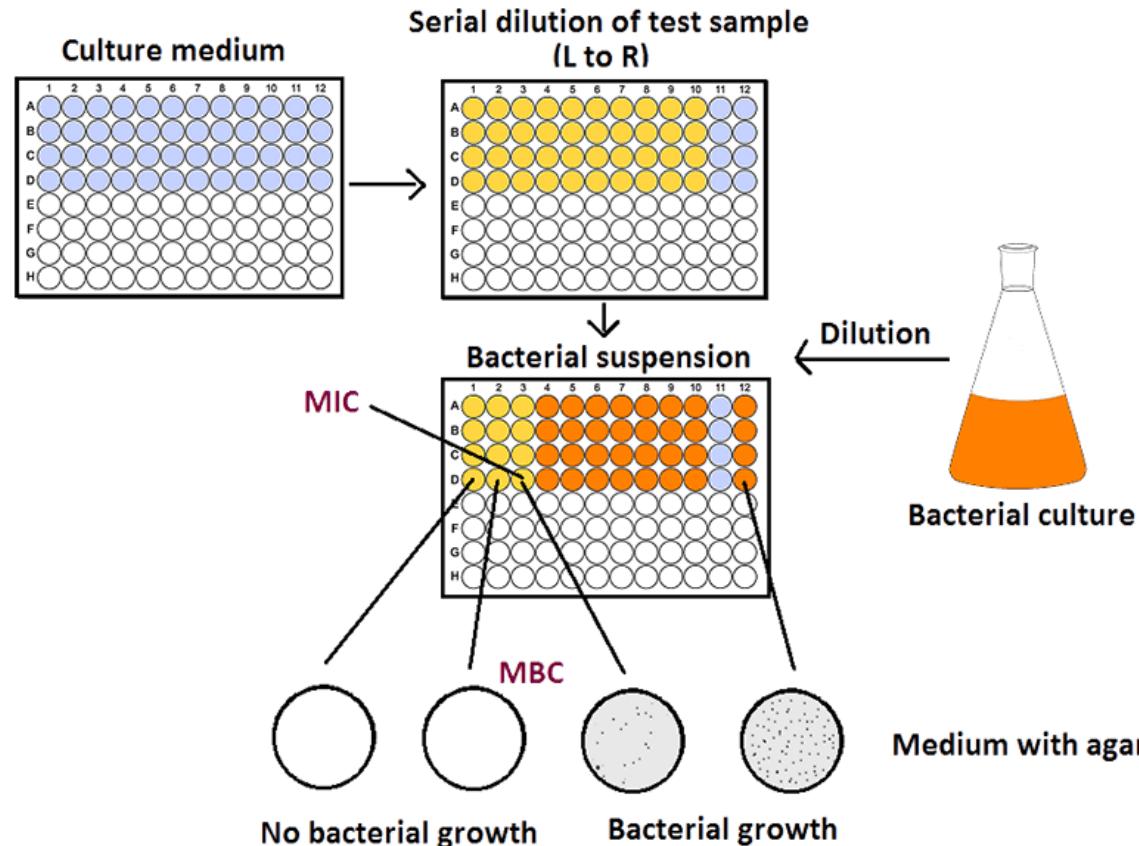
Adaptado de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Disponible en: mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=6919. Consultado: 09-05-2017

Parámetros Farmacodinámicos de terapia antimicrobiana (2)



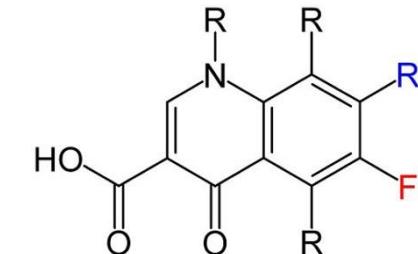
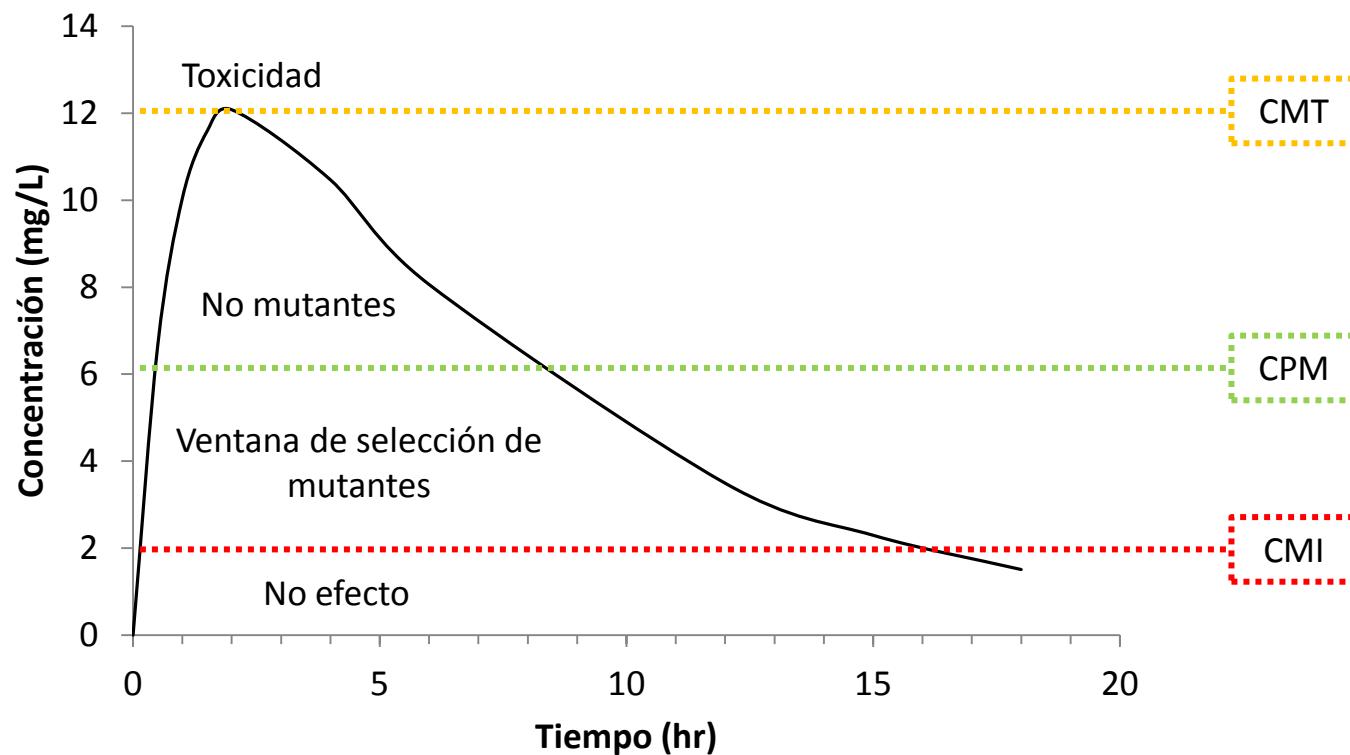
UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Concentración Mínima Bactericida (CMB)



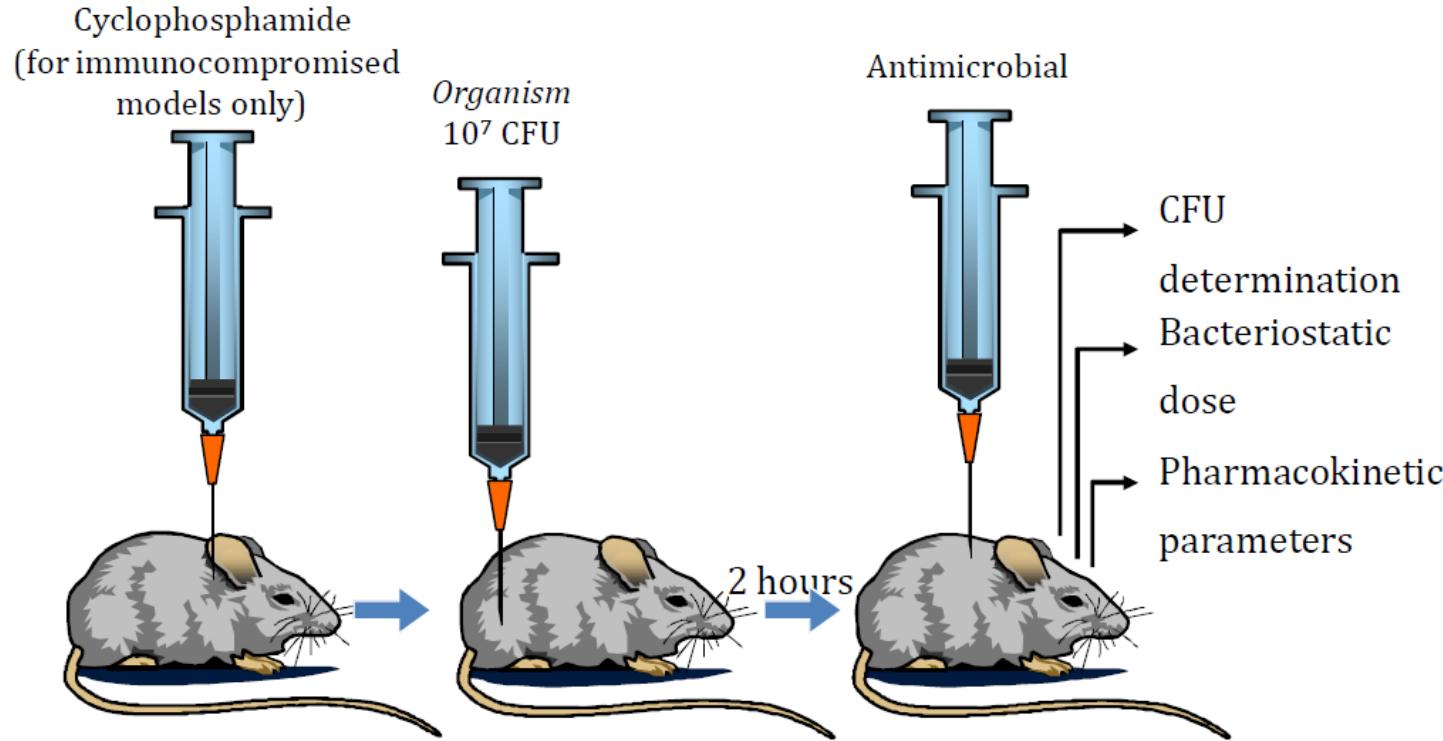
Parámetros Farmacodinámicos de terapia antimicrobiana (3)

Concentración de Prevención de Mutantes



Fluoroquinolonas

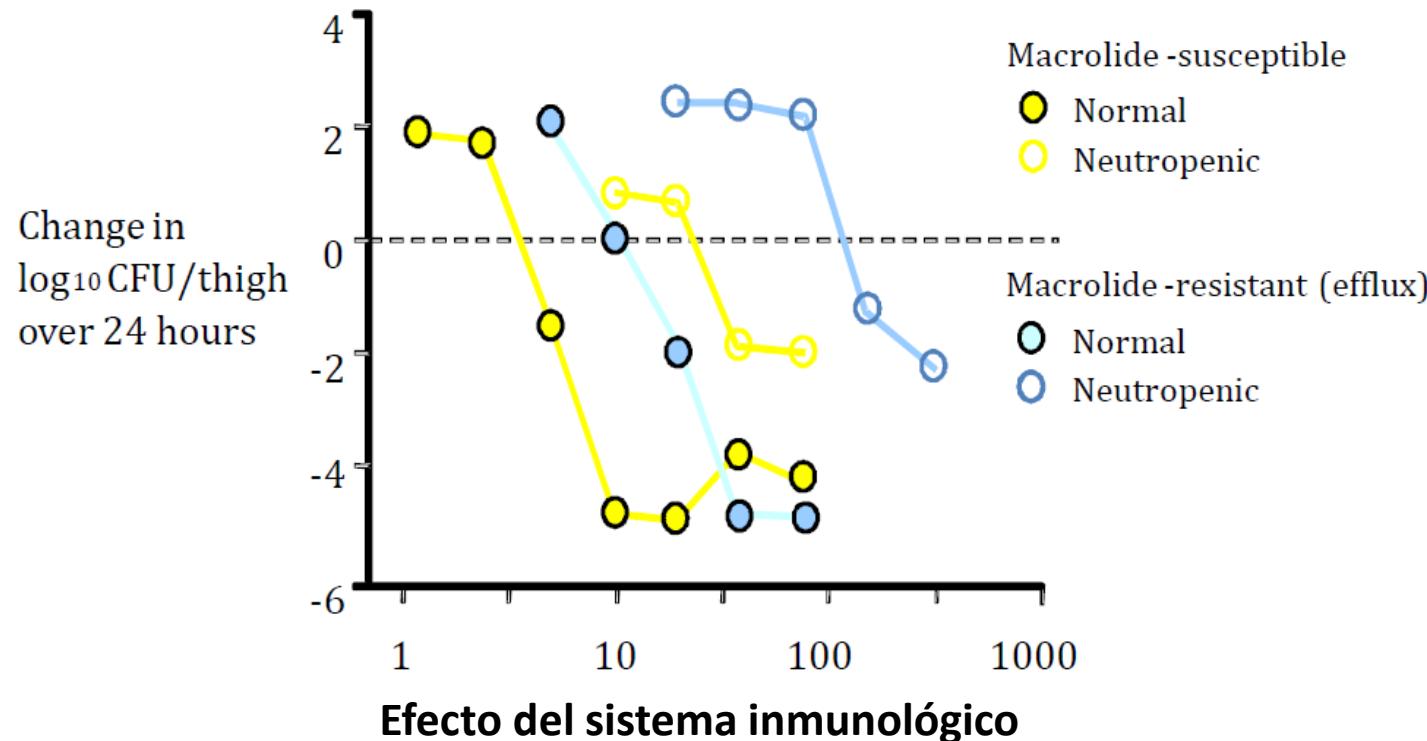
Efecto inmunológico (1)



Existe un efecto inmunológico que aumenta la respuesta en reducción de logCFU, se realizó un estudio en ratones neutropénicos para observar la respuesta al antimicrobiano.

Efecto inmunológico (2)

Activity in neutropenic and non-neutropenic murine
S. pneumoniae thigh infection model

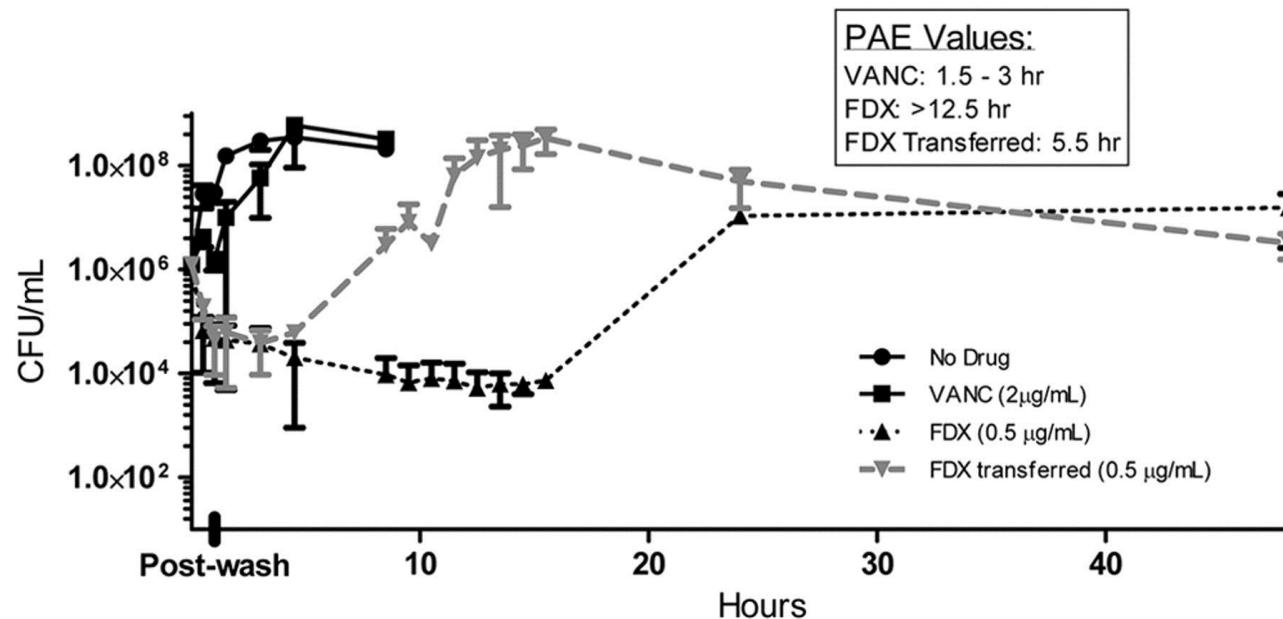


El efecto del sistema inmunológico permite que haya una disminución mayor de CFU en ratones que reciben en conjunto tratamiento, frente a ratones neutropénicos

Efectos persistentes de los antibióticos



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



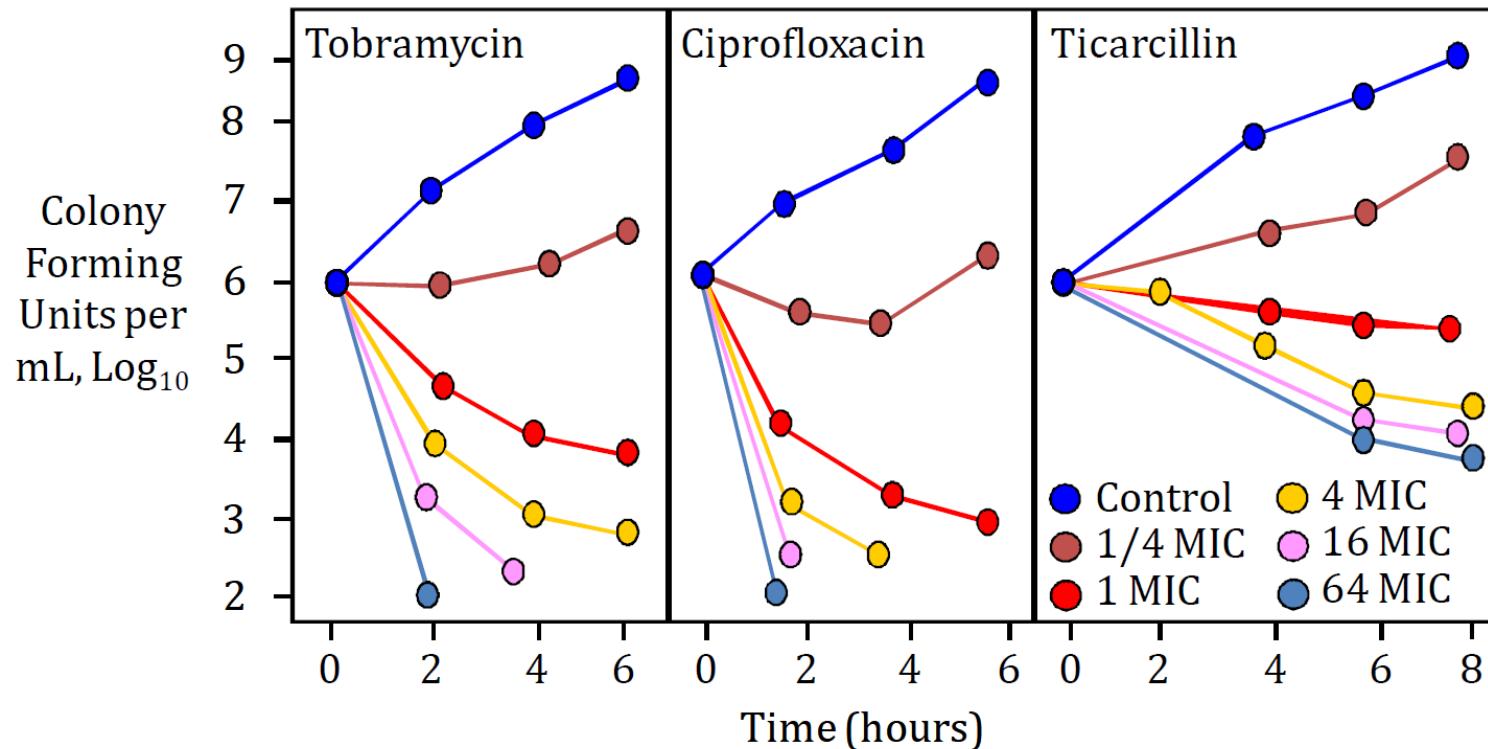
Se observa el **efecto post-antibiótico (PAE)** de vancomicina (VANC) y fidaxomicina (FDX) en el tratamiento de *Clostridium difficile*.

Todos los antibacterianos producen PAE in vitro cuando eliminan bacterias G (+), mientras que PAE prolongado en bacilos G(-) se observan tras exposición de inhibidores de síntesis de proteínas o ácidos nucleicos. Los β -lactámicos (excepto carbapenems) no tienen PAEs en bacilos G(-).

Hay otros efectos persistentes de los antibióticos:

Efecto Postantibiótico Sub-MIC (**PAE-SME**) y Potenciación de Leucocitos postantibiótico (**PALE**)

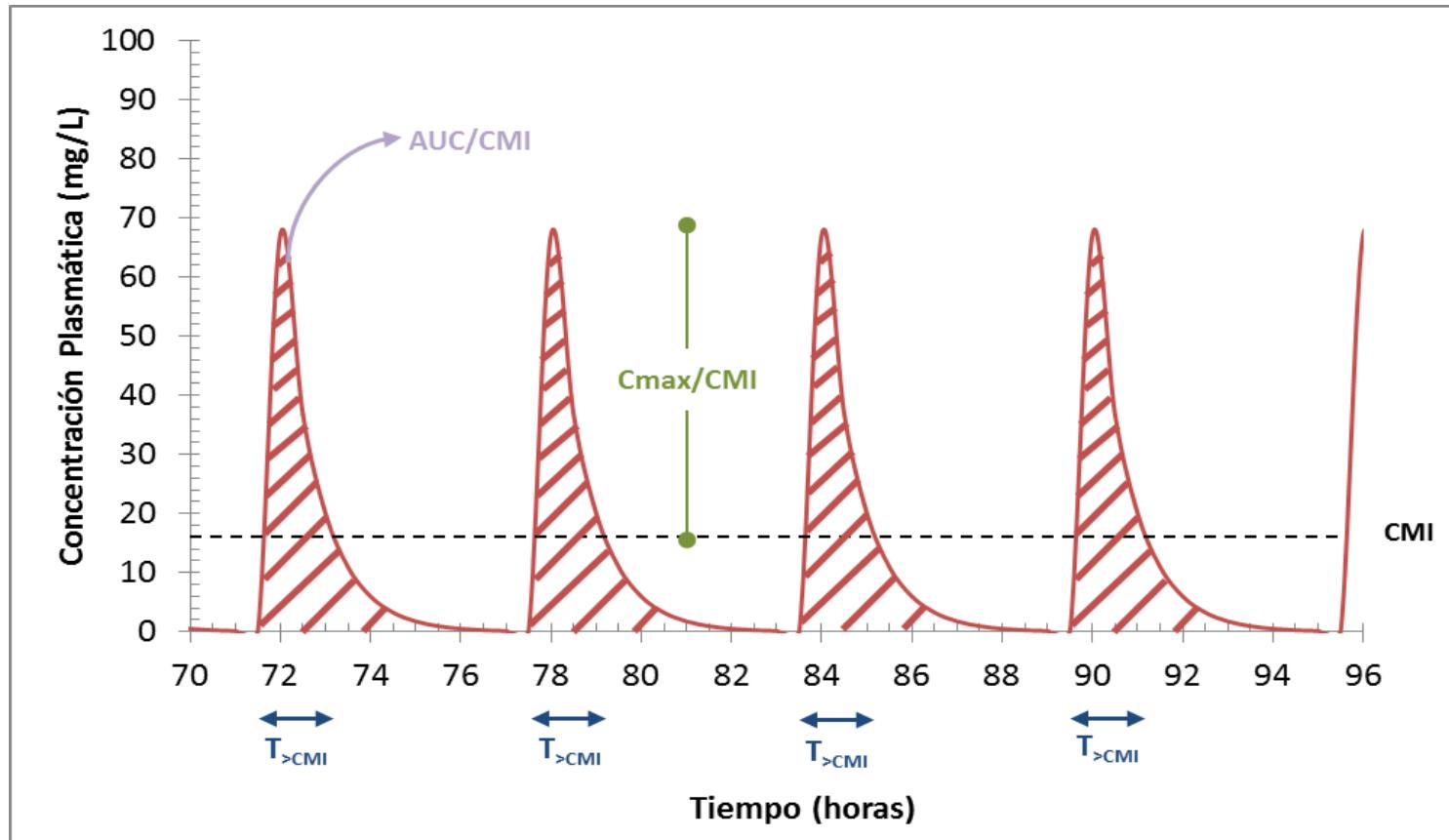
Muerte dependiente o independiente de concentración



Curvas de supervivencia para *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 con exposición a tobramicina, ciprofloxacina y ticarcilina en concentraciones de un cuarto a 64 veces el MIC

Adaptado de: Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1990;74:63-70.

Índices Farmacodinámicos



Se muestran los tres índices farmacodinámicos en la terapia antimicrobiana.

Índices Farmacodinámicos (2)



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

	C_{max}/MIC	AUC/MIC	$T_{>MIC}$
Ejemplos	Aminoglucósidos Fluoroquinolonas Polimixinas	Azitromicina Fluoroquinolonas Ketólidos Linezolid Daptomicina Ancomicina Tigeciclina	Penicilinas Cefalosporinas Carbapenems Monobactams Macrólidos
Muerte de organismo	Dependiente de concentración	Dependiente de tiempo o concentración	Dependiente de tiempo
Objetivo terapéutico	Maximizar la exposición	Maximizar la exposición	Optimizar la duración de exposición

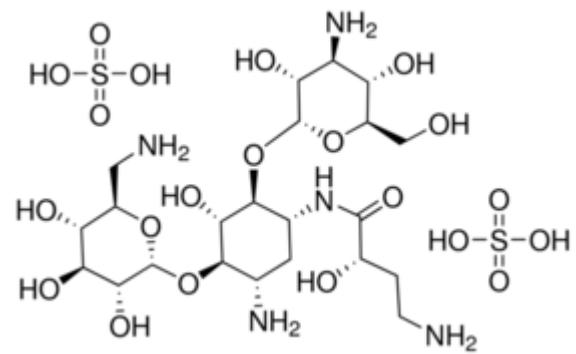
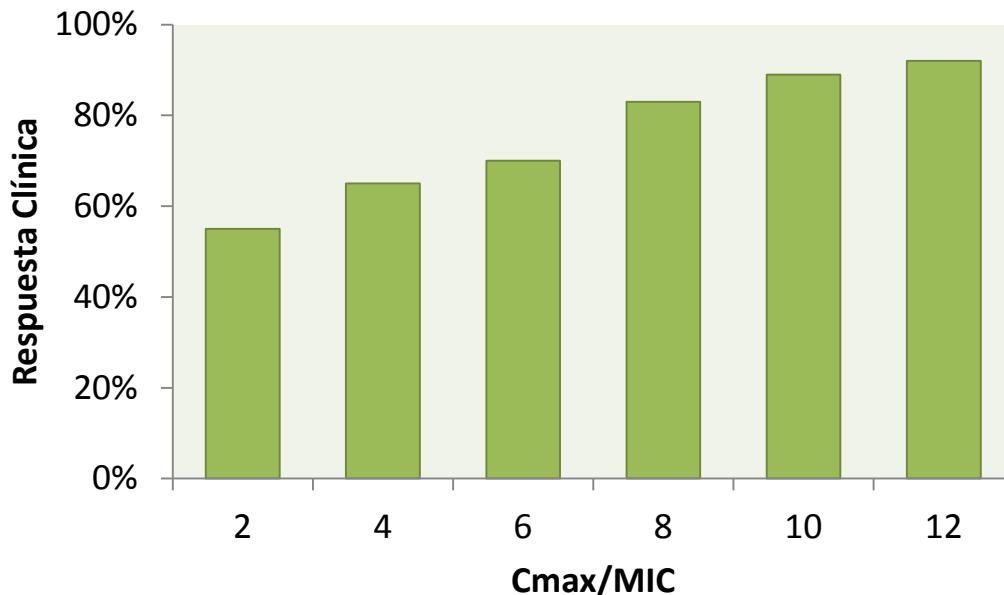
Tomado de: Drusano GL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J Chemother.* 1997; 9 Suppl 3: 38-44.

Antibiótico concentración dependiente



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Relación de índice con respuesta clínica para amikacina

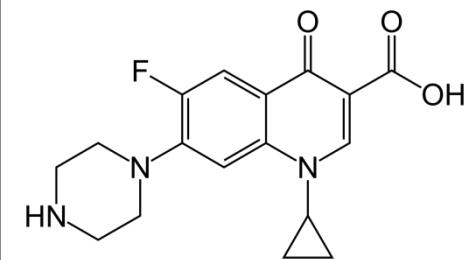
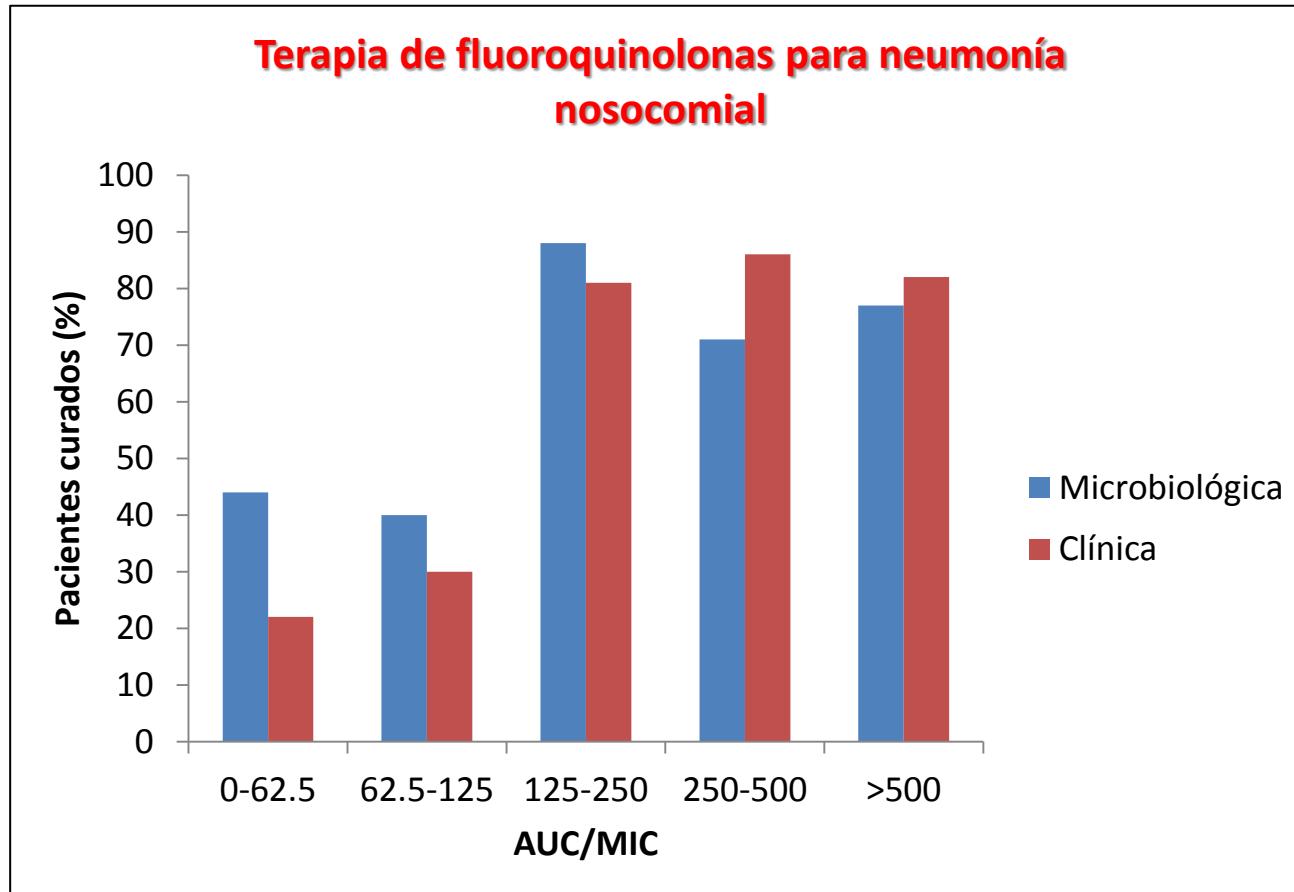


Amikacina

Administrar una dosis alta una sola vez al día

Tomado de: Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987; 155(1):93-9.

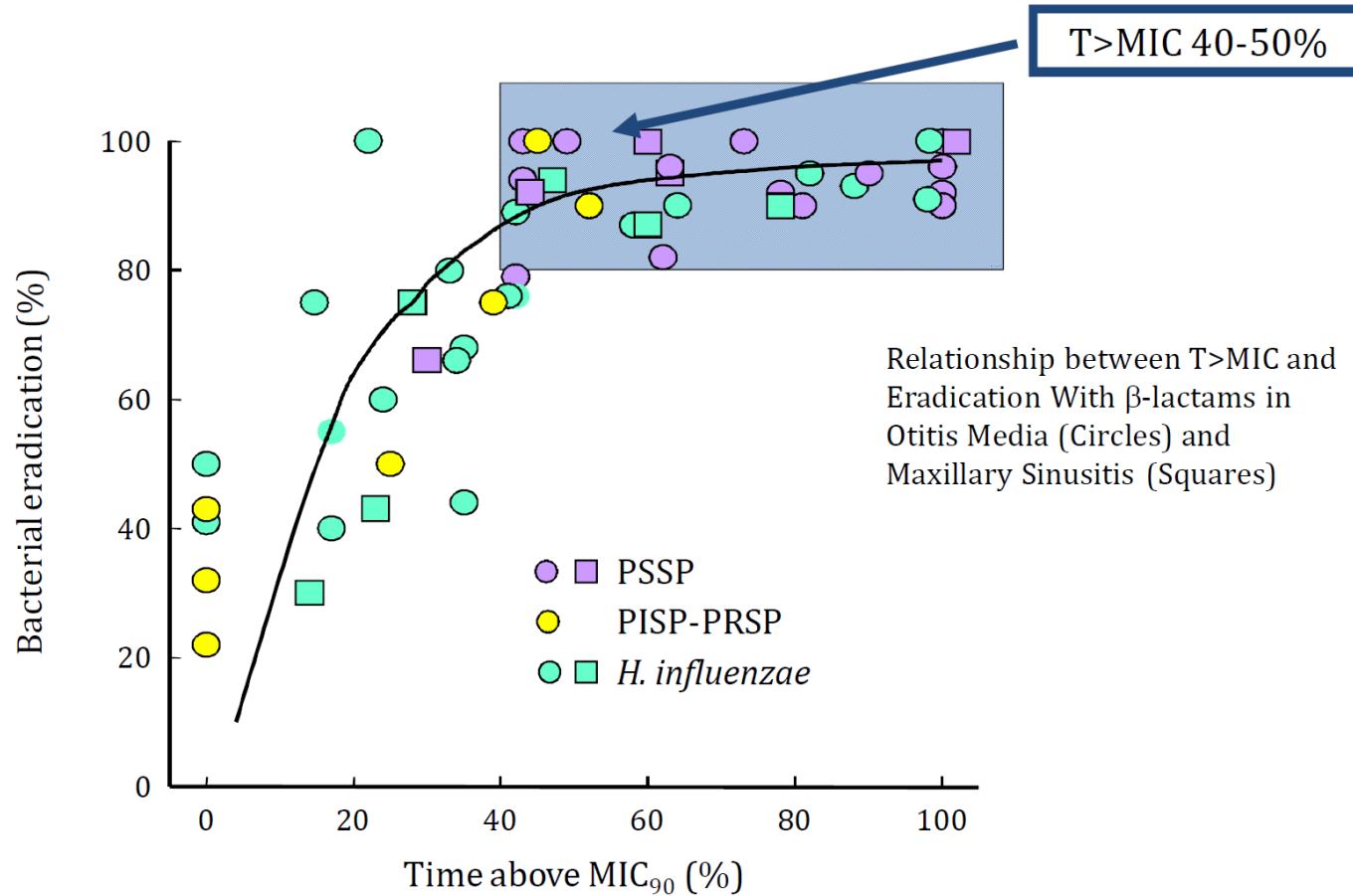
Antibiótico dependiente de la exposición



Ciprofloxacino

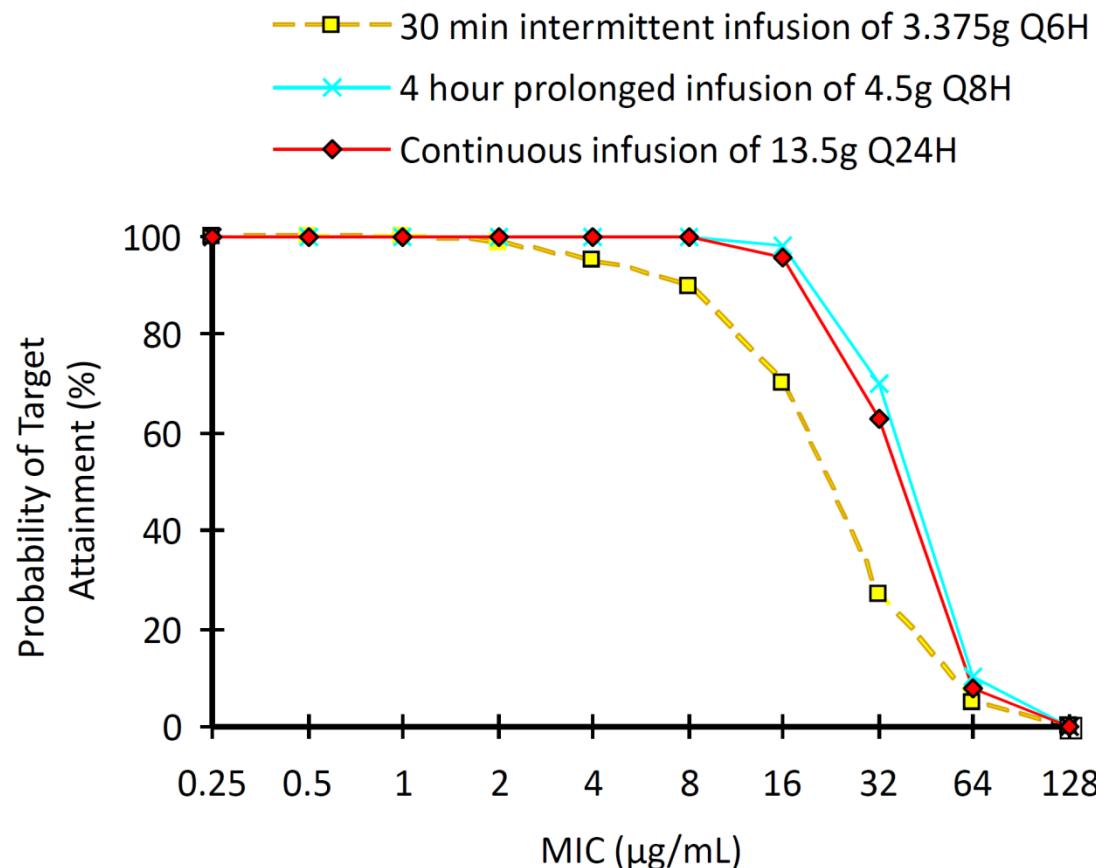
Adaptado de: Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37(5): 1073-81.

Antibióticos dependientes del tiempo



Adaptado de: Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 47(2):129-40.

Dosis óptima de Piperacilina + Tazobactam en Infusión Prolongada o Continua



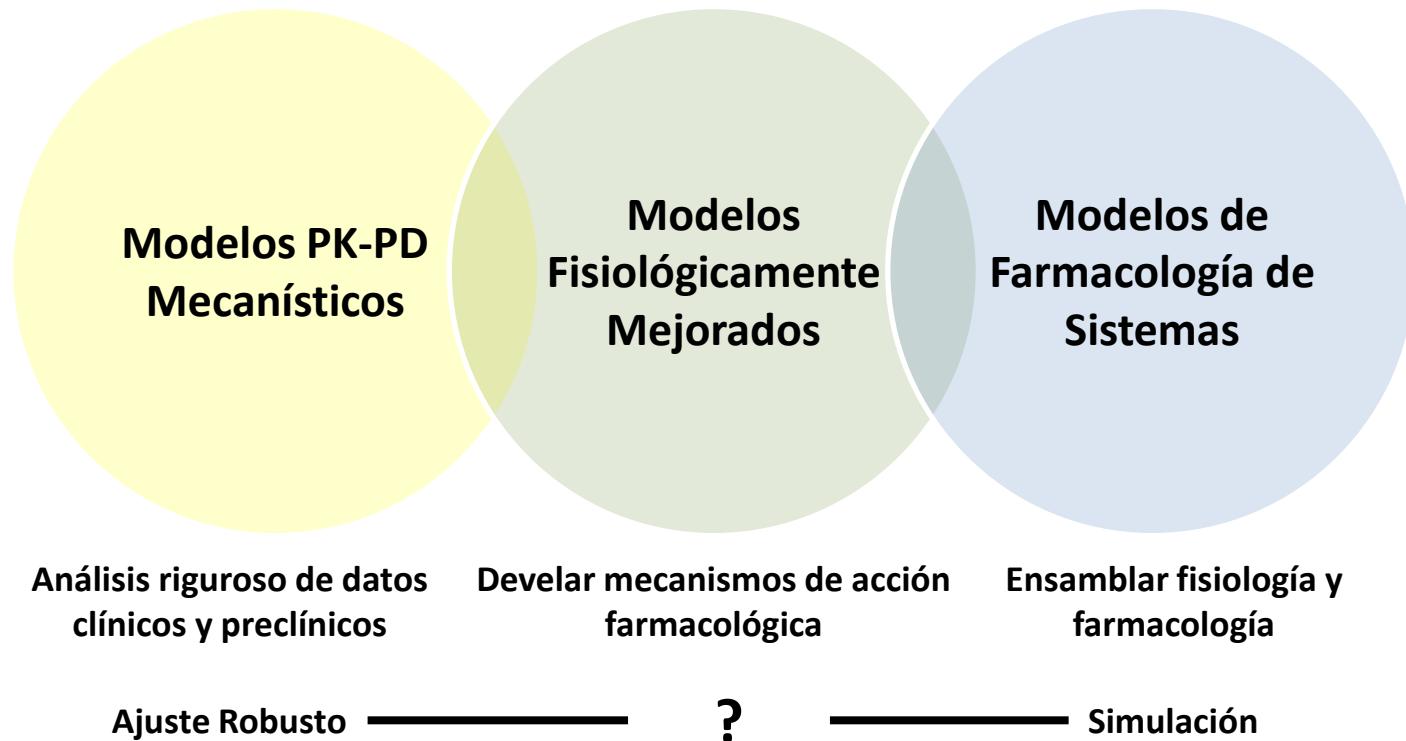
Tomado de: Kim A *et al.* Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion?. *Pharmacotherapy*. 2007; 27 (11): 1490-97

Modelos PK-PD de Farmacología de Sistemas

Niveles de Complejidad en Modelamiento



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



Rango y tipos de complejidad en modelamiento a tres niveles de modelamiento de farmacología de sistemas y quantitativas (QSP)

Adaptado de: Jusko WJ. Moving from Basic Toward Systems Pharmacodynamic Models. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2013; 102(9): 2930-2940

Modelos de Transducción de Señal

3.4. Signal Transduction Models

Substantial time-delays in the observed pharmacodynamic response may result from

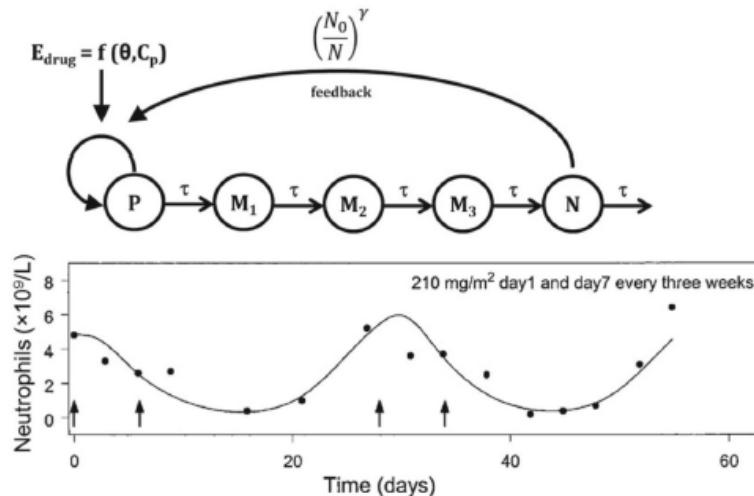


Fig. 7.

Transit-compartment model of myelosuppression (top panel) including a proliferating progenitor pool (P), three transit compartments (M_i), and a plasma neutrophil compartment (N). Drug effect is driven by plasma drug concentration (C_p) and pharmacodynamic parameters (θ). An adaptive feedback function on the proliferation rate constant is governed by the ratio of initial neutrophils to current neutrophil count, raised to a power coefficient (γ). The time-course of neutrophils following vinflunine administration (arrows in bottom panel). Reprinted from ref. 23 with permission from the American Society of Clinical Oncology.

(24), as well as the drug–drug interactions between indisulam and capecitabine (25), and pemetrexed and BI2536 (26).

Tomado de: Felmlee MA, Morris ME, Mager DE. Mechanism-Based Pharmacodynamic Modeling. Methods Mol Biol. 2012; 929: 583–600.

Modelos de Entendimiento (1)

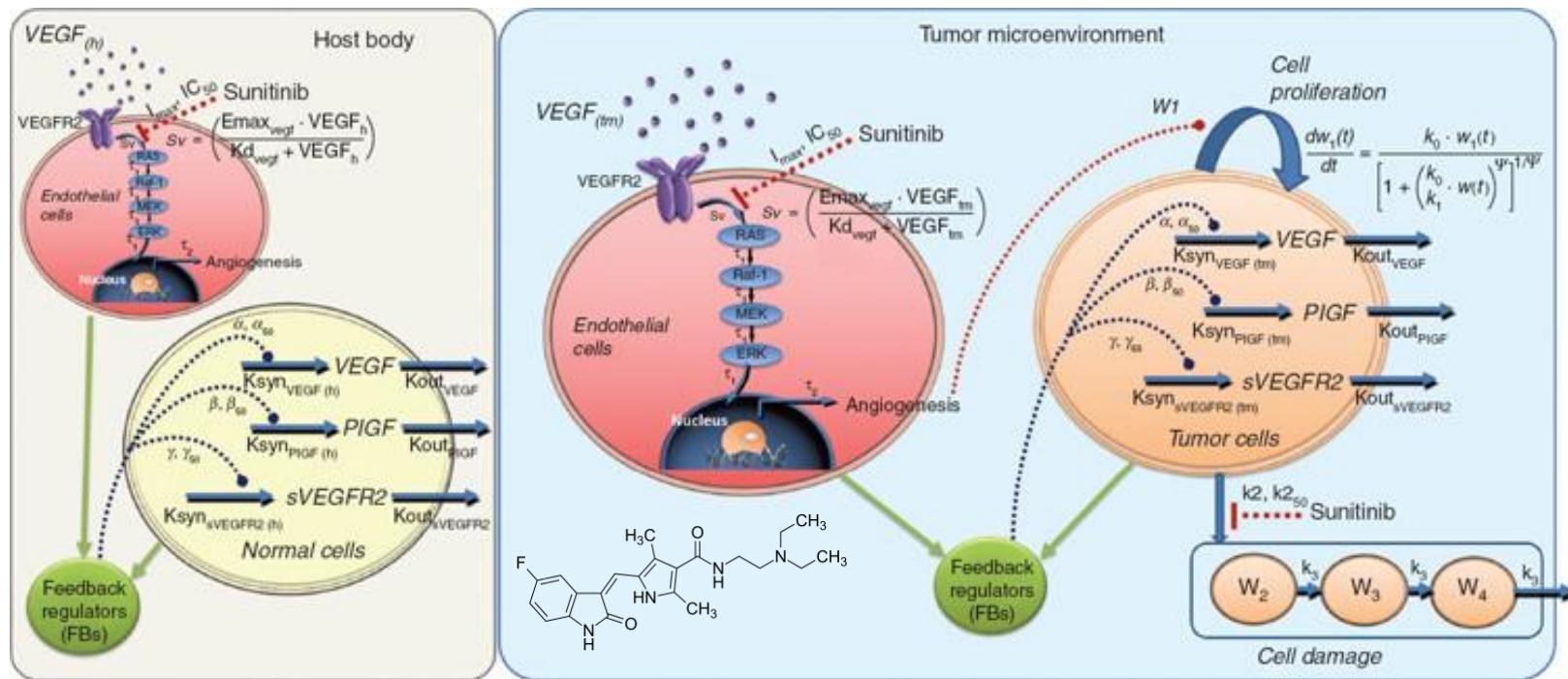


Figure 1: Scheme of systems pharmacology model for sunitinib. Upon binding with VEGF, VEGFR2 is activated via phosphorylation of the tyrosine kinase domain (Sv), which in turn leads to activation of RAS/RAF-1/MEK/ERK cascade. Phosphorylated ERK translocates into the nucleus and regulates formation of cellular proteins and transcription factors for angiogenesis. Inhibition of the angiogenic signal by tyrosine kinase inhibitor sunitinib led to the feedback stimulation of circulating angiogenic factors from the host as well as tumor cells. Inhibition of angiogenic signals by sunitinib led to the inhibition of tumor proliferation. Sunitinib also exerts cytotoxic effects via targeting multiple kinases.

Tomado de Sharan S, Woo S. Quantitative Insight in Utilizing Circulating Angiogenic Factors as Biomarkers for Antiangiogenic Therapy: Systems Pharmacology Approach. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology* 2014; 8(3): e139.

Modelos de Entendimiento (2)

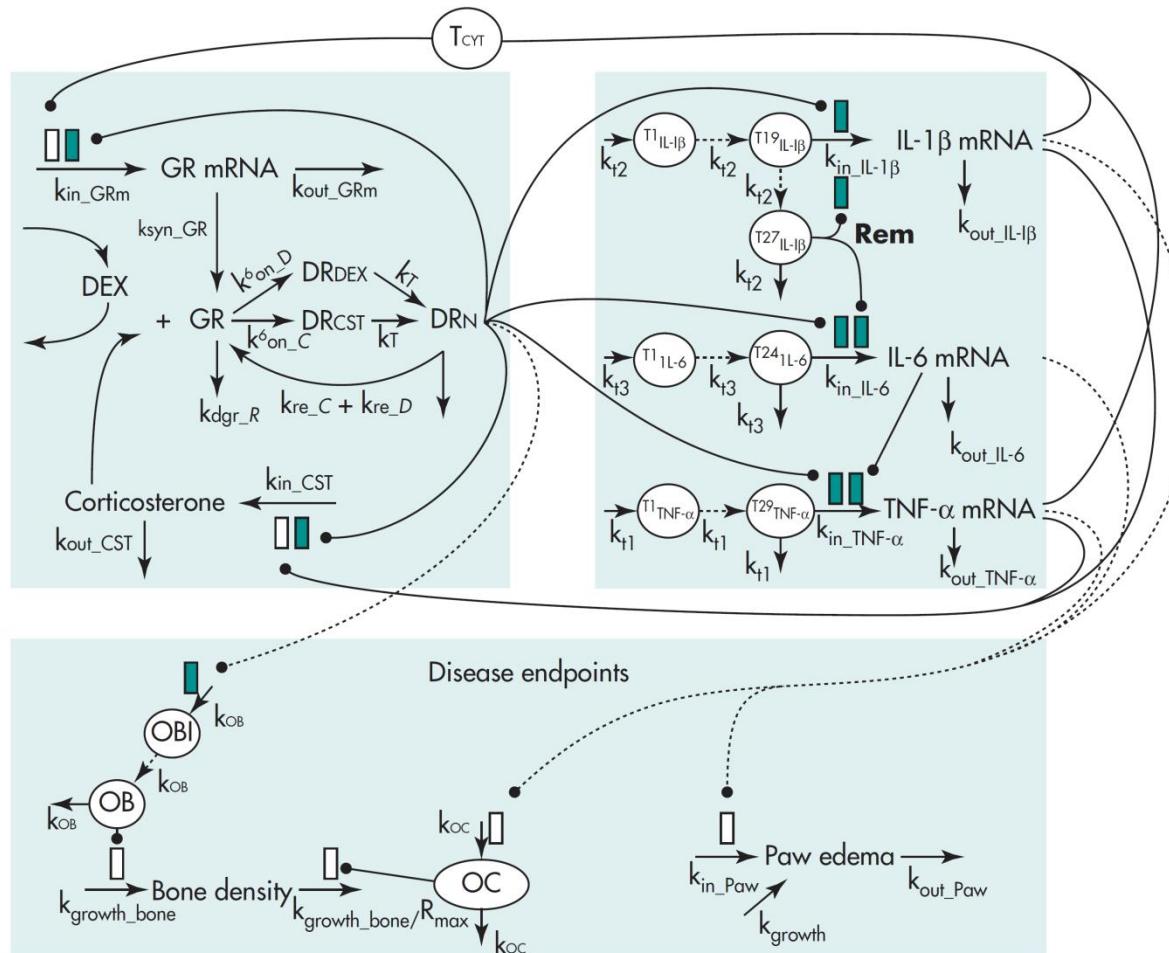


FIGURE 21-37 Model schematic for corticosteroid and cytokine inter-regulation during arthritis progression. Lines with arrows indicate conversion to or turnover of the indicated responses. Lines ending in closed circles indicate an effect is being exerted by the connected factors.

Simulación de Ensayos Clínicos Controlados

Simulación de Ensayos Clínicos Controlados

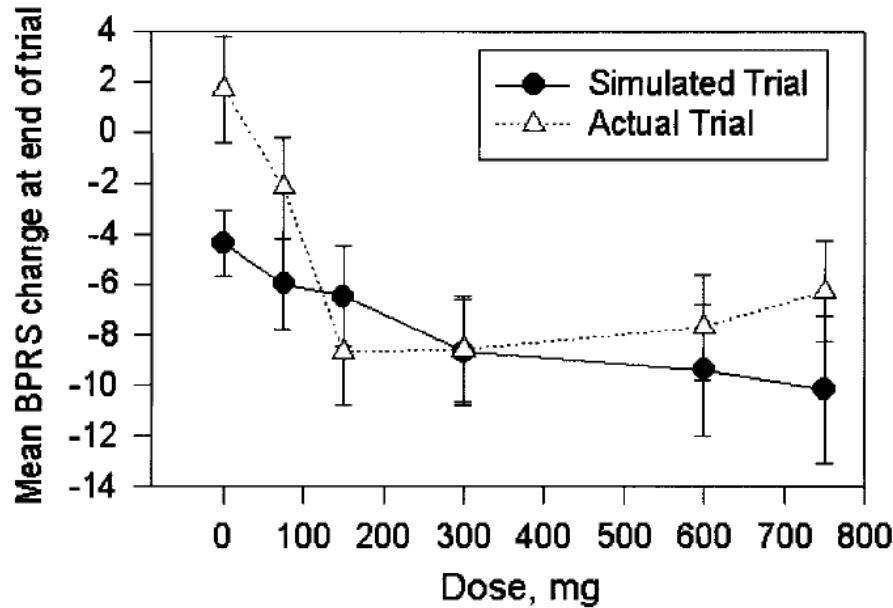


Fig 3. Comparison of simulated versus actual clinical outcomes of phase 3 trial.

Modelo Farmacocinético

$$C_p = \frac{k_a \cdot X_0 \cdot F}{V_D \left(\frac{CL}{V} - k_a \right)} (e^{-k_a \cdot t} - e^{-\frac{CL}{V} \cdot t})$$

Modelo Farmacodinámico

$$BPRS = BPRS^0 + (\text{deriva} \cdot t) - \frac{E_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C}$$

Tomado de: Kimko HC et al. Prediction of the outcome of a phase 3 clinical trial of an antischizophrenic agent (quetiapine fumarate) by simulation with a population pharmacokinetic and pharmacodynamic model. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 68 (5):568-578

Simulación de Ensayos Clínicos Controlados (2)



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

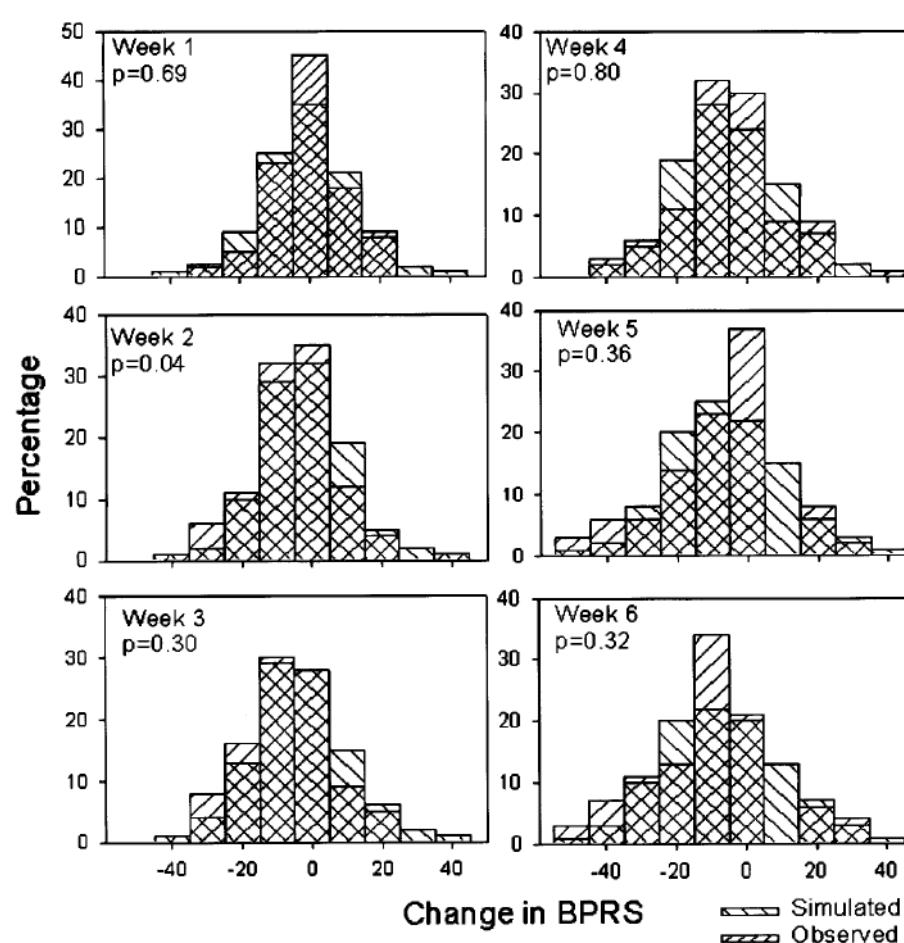


Fig 1. Distribution of simulated (from 100 simulated trials) and original (phase 2 trial) BPRS change in placebo group. P values are from Kolmogorov-Smirnov testing.

Bibliografía

- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition.
- Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1990;74:63-70.
- Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 47(2):129-40.
- Drusano GL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J Chemother.* 1997; 9 Suppl 3: 38-44.
- Felmlee MA, Morris ME, Mager DE. Mechanism-Based Pharmacodynamic Modeling. *Methods Mol Biol.* 2012; 929: 583–600.
- Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37(5): 1073-81.
- Gilbaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. Segunda edición. New York. Informa Healthcare; 2007.
- Gopalakrishnan M, Kumar V, Issar M. Chapter 21. Relationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Shargel L, Yu A. (eds). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2016. pp. 635-678.
- Jusko WJ. A Pharmacodynamic Model for Cell-Cycle-Specific Chemotherapeutic Agents. *J Pharmacok and Biopharmac.* 1973; (1)3: 175-200

Bibliografía

- Jusko WJ. Moving from Basic Toward Systems Pharmacodynamic Models. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 102(9): 2930-2940
- Kim A et al. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion?. *Pharmacotherapy*. 2007; 27 (11): 1490-97
- Kimko HC et al. Prediction of the outcome of a phase 3 clinical trial of an antischizophrenic agent (quetiapine fumarate) by simulation with a population pharmacokinetic and pharmacodynamic model. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 68 (5):568-578
- Madabushi R, Cox DS, Hossain M, Boyle DA, Patel BR, Young G, Choi YS, Gobburu JVS. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Basis for Effective Argatroban Dosing in Pediatrics. *J Clin Pharmacol* 2011; 51(): 19-28.
- Medina PJ, Fausel C. Chapter 130. Cancer Treatment and Chemotherapy. DiPiro JT (ed). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Seventh ed. New York: McGraw-Hill; 2008. pp. 2805-2119.
- Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis*. 1987; 155(1):93-9.
- Sharan S, Woo S. Quantitative Insight in Utilizing Circulating Angiogenic Factors as Biomarkers for Antiangiogenic Therapy: Systems Pharmacology Approach. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology* 2014; 8(3): e139.
- Sitio Web de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Disponible en: mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=6919. Consultado: 09-05-2017