Modelos PK-PD

**Nombre**: Daniel Sebastián Parra González   
**Fecha**: 23-05-2017   
**Asignatura**: Biofarmacia y Farmacocinética

**Introducción**

Un modelo es una representación de un sistema diseñada para proveer conocimiento o entendimiento del mismo (1). En la mayoría de los casos resultan en simplificación que les provee utilidad.

La *farmacocinética* (PK) es la ciencia el comportamiento de las concentraciones en la sangre u otros fluidos, tejidos o partes del organismo de un fármaco frente al tiempo. De esta manera se estudian procesos como absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos, y otros compuestos xenobióticos. La *farmacodinamia* (PD) es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos en el organismo. Por tal, la misma se encarga de estudiar los mecanismos de acción terapéutica y toxicológica, así como la relación entre concentraciones en el sitio de acción farmacológica y la respuesta observada.

La integración de información PK con información PD ha permitido obtener modelos que permiten conocer el balance entre beneficios y riesgos de un tratamiento farmacológico. De manera que se puede derivar información sobre el manejo que se debe dar al tratamiento como su dosificación. En algunos casos también se puede entender la relación entre componentes de un sistema molecular, celular o fisiológico, y su influencia en la respuesta farmacológica. Un modelo PK-PD muestra el curso temporal de la acción farmacológica y las concentraciones de fármaco en el cuerpo.

**Modelos Reversibles**

La ecuación de Hill relaciona la unión de un ligando a una macromolécula, se tiene la fracción de receptores ocupados, concentración de ligando libre, y un coeficiente de molecularidad. Esta es una de las ecuaciones más importantes en farmacología y nos explica que hay una saturación con concentraciones altas de ligando. La molecularidad es un parámetro que se relaciona con la adherencia al tratamiento. Si un fármaco tiene una molecularidad alta entonces la pérdida de una dosis de fármaco tendrá un gran impacto en el resultado de terapia comparado con un fármaco que tenga una molecularidad baja.

El modelo PD de concentración-efecto lineal permite predecir la respuesta farmacológica basada en una relación lineal con la concentración. Este comportamiento se puede observar en la ecuación de Hill cuando la concentración del ligando es pequeña comparado con la concentración efectiva 50. En terapéutica es raro observar una relación lineal durante el intervalo de dosis. Este modelo se ha usado de manera satisfactoria para la evaluación de riesgo proarrítimico.

El modelo PD de logaritmo de concentración-efecto lineal permite predecir la respuesta farmacológica en el rango de concentraciones que corresponden del 20 al 80% de la respuesta máxima. Este modelo no considera un efecto basal (es decir, cuando la concentración del ligando es cero), puesto que el logaritmo de cero no está definido. Tampoco permite estudiar la respuesta cuando la concentración se encuentra cerca del efecto máximo y puede que el modelo bajo estudio no se encuentre dentro de este rango. Este modelo se ha utilizado para describir el efecto de la actividad de síntesis del complejo de warfarina (2) y la relación entre concentración de propranolol y reducción de taquicardia inducida por el ejercicio (3).

Es común que existan sistemas farmacológicos con un efecto basal en estos casos se deben considerar efectos aditivos y proporcionales. En el caso del modelo de efecto aditivo la respuesta del fármaco es independiente de la respuesta basal. La respuesta basal se podría considerar como equivalente a un intercepto en el eje de ordenadas bajo este modelo.

Se ha sido utilizado un modelo efectivo aditivo con saturación de manera exitosa para predecir una dosis efectiva y segura para el inicio de pruebas clínicas en niños de argatrobán (anticoagulante) (4). La dosis efectiva y segura en pacientes adultos para este medicamento de acuerdo a ensayos clínicos se estimó en 2 μg/kg/min. Por medio de un estudio PK se estimó que el aclaramiento en niños se encontraba disminuido en un 20% respecto a adultos. A través de un modelo con simulación que predecía el tiempo tromboplastina parcial activada (aPTT) vs concentración plasmática de argatrobán se estimó que la dosis en pacientes debía ser 0.75 μg/kg/min (4).

En cuanto a los modelos de efecto proporcional se tiene que la respuesta es proporcional a la línea base. La línea base se puede acoplar a efectos lineales, estimulatorios o inhibitorios (3).

**Modelo de Compartimentos de Efectos**

Se debe considerar un compartimento de efectos cuando un fármaco produce una respuesta farmacológica atrasada con respecto al perfil plasmático simultáneo. Por ejemplo, si se considera un modelo con absorción el perfil PK plasmático tiene un pico donde la concentración es máxima y luego decrece. En un modelo de compartimento de efectos se podría observar que la respuesta farmacológica también va ascendiendo hasta un pico, pero el pico se puede encontrar de minutos a horas después del pico farmacocinético. Este comportamiento se explica por la demora que representa la distribución del fármaco desde el compartimento central hasta el compartimento donde se encuentra el sitio de acción farmacológica.

La velocidad de transferencia desde el compartimento central hasta el compartimento de efectos se puede describir por una constante (ke0). Al presentarse una diferencia entre los picos PK y PD, si se realiza un gráfico la respuesta farmacológica vs concentración se observaría un bucle de histéresis en sentido levógiro (en sentido antihorario). En estos modelos, la intensidad o el tiempo de pico de la respuesta farmacológica no son susceptibles de modulación por cambios en la dosis, factores que son dependientes de ke0. Este modelo sólo debe utilizar para describir respuestas demoradas debidas a la distribución del fármaco (5).

Se han descrito otros comportamientos farmacológicos dependientes del tiempo que pueden ocurrir por el desarrollo de tolerancia, inducción del metabolismo, respuesta reducida o translocación de receptores en el sitio de acción. Estos mecanismos producen un bucle de histéresis de naturaleza dextrógira. Se ha modelado la respuesta en EEG a la administración de opioides y a la euforia tras administración intranasal de cocaína (3).

**Modelos de Respuesta Indirecta**

En ocasiones un efecto farmacológico que presenta una demora, en comparación con las concentraciones en el perfil plasmáticos, no se puede describir por un comportamiento de efectos. En una respuesta farmacológica indirecta, el fármaco puede activar un receptor que afecta la producción o degradación de un compuesto endógeno que sí afecta la respuesta. Estos modelos se puede conceptualizar por medio de un enfoque de modelamiento sistemático o teniendo el concepto de recambio. En ambos casos se considera que el compuesto endógeno se produce de acuerdo a una constante (kin) y se degrada de acuerdo a una constante (kout), el recambio es el inverso de la constante de degradación.

En el modelo de enfoque de modelamiento sistemático se tiene una clasificación en cuatro grupos de acuerdo a los siguientes criterios:

* Modelo I - Inhibición de la producción (kin)
* Modelo II - Inhibición de la degradación (kout)
* Modelo III - Estimulación de la producción (kin)
* Modelo IV - Estimulación de la degradación (kout)

En estos modelos se considera de manera matemática que la adición de un fármaco perturba un estado estacionario en el cual existe una línea base predeterminada (R0), que cambia al aumentar las concentraciones y regresa nuevamente al valor de línea base. En este caso el valor máximo de pico de efecto farmacológico depende de la dosis administrada al paciente.

En este modelo hay una demora en la respuesta PD (Rmax) cuando se compara a las concentraciones plasmáticas pico (Cmax) atribuible al mecanismo indirecto. Esta demora tiende a ser más prolongada en comparación al modelo de compartimento de efectos. Los perfiles tiempo-respuesta muestra un lento decremento o incremento en la respuesta a Rmax dado por Css seguido por un gradual retorno a R0 como Cp declinan a IC50 o SC50. La tasa inicial de aumento o disminución en perfiles de respuesta es gobernada por kout independiente de la dosis. El retorno a línea base después de Rmax es gobernado por kin y la constante de eliminación del fármaco. El tiempo de pico (tR-MAX) es mayor cuando aumenta la dosis.

Este modelo es útil para representar una respuesta farmacológica compleja, se ha utilizado para modelar la disminución en el área de urticaria respecto a las concentraciones de mizolastina (3), el efecto en la producción de glóbulos rojos por administración de eritropoyetina, anemia inducida por carboplatino (5), y la supresión de IL-6 por la proteína de fusión soluble abtacept (3). Estos modelos han encontrado utilidad reciente en el modelamiento de la respuesta tras la administración de medicamentos biológicos.

**Modelos de Respuesta Irreversible**

Una respuesta farmacológica irreversible se presenta cuando el efecto producido es irreversible, es decir no vuelve a valores pre-exposición tras la eliminación del fármaco. En el caso de agentes antineoplásicos se deben considerar dos modalidades de acción principal, especificidad o no especificidad de una fase del ciclo celular. La respuesta de un fármaco antineoplásico se estudia por medio de la reducción logarítmica del número de células. Entre los grupos de fármacos que no son específicos de una fase del ciclo celular se tienen agentes alquilantes, antibióticos antitumorales, y agentes metalantes. Entre los fármacos específicos para una fase del ciclo celular se cuentan antimetabolitos, alcaloides de vinca, nitrosoureas, podofilotoxinas y bleomicina.

Las respuestas ciclo-independientes se estudian teniendo en cuenta la cinética de proliferación de célula tumoral. La cantidad de células es dependiente del crecimiento mitótico natural, degradación fisiológica normal y muerte celular. La fracción de supervivencia de células cuando aumenta la dosis y se pueden obtener constantes como la letalidad E90 que permite conocer que tanto hay que aumentar la dosis para reducir en 1 log el conteo de células (6). La constante de letalidad es específica para cada sistema celular y fármaco.

Las respuestas ciclo-dependientes se estudia con la proliferación de dos tipos de células tumorales sensibles y no sensibles. La cantidad de células es dependiente del crecimiento mitótico natural, degradación fisiológica normal, la muerte celular y el paso entre estados del ciclo susceptibles y no susceptibles. En estos fármacos se observa una dependencia de la dosis y el tiempo que toma la administración del antineoplásico. La cantidad de células malignas se expresa de como una función biexponencial del tiempo (7).

La presencia de este comportamiento puede explicar la efectividad de un régimen de quimioterapia. Por ejemplo, en el caso de inducción de primera línea para leucemia mieloide aguda se utiliza un régimen conocido como “7+3” en el cual se utiliza citarabina en dosis de 100-200 mg/m2 en infusión continua por 7 días y daunorrubicina 60-90 mg/m2 en bolos los primeros tres días. La citarabina es dependiente del ciclo y su actividad se ve aumentada por el tiempo de infusión, mientras que la daunorrubicina es independiente de ciclo y su actividad se ve aumentada al aumentar la dosis no hay necesidad de infusiones.

La acción de agente antimicrobianos también puede ser descrita por un modelo semimecanístico de acción irreversible, donde se deben considerar la cinética de crecimiento microbiana, la densidad del patógeno de acuerdo al tiempo, la presencia de subpoblaciones heteroresistentes, efecto inóculo, demora en el efecto entre otros factores. Pese a que se ha desarrollado una metodología para el tratamiento matemático de esta acción, se ha preferido el uso de modelos no compartimentales para su tratamiento (8).

**Modelos Compartimentales**

En este enfoque se hace relación entre parámetros farmacocinéticos como concentración máxima (Cmax), área bajo la curva (ABC) y tiempo de vida media (t1/2) con parámetros farmacodinámicos como concentración mínima inhibitoria (CMI). La CMI es la mínima concentración de un antimicrobiano que resulta en la inhibición de crecimiento visible de un microorganismo. La CMI es un parámetro cambiante que es mejor descrito por medio de una distribución probabilística, que tienen un valor conocido como punto de corte por debajo del cual se considera al microorganismo como sensible y por encima de la cual se considera resistente.

La concentración mínima bactericida (CMB) es la concentración mínima de antimicrobiano que resultante en la muerte del microorganismo y se determina por transferencia entre medios de cultivo. La concentración de prevención de mutantes es un valor por debajo del cual se puede presentar presión selectiva para la generación de resistencia. Entre otros factores farmacodinámicos a considerar se tiene el efecto inmunológico del hospedero, efectos persistentes de los antibióticos como efecto post-antibiótico (PAE), efecto post-antibiótico sub-CMI (PAE-SME) y potenciación de leucocitos post-antibiótico (PALE).

En los modelos compartimentales se deben considerar dos modalidades de muerte dependiente del tiempo o dependiente de la concentración. La modalidad para un antimicrobiano se puede determinar por medio de curvas de supervivencia que relacionan el número de unidades formadoras de colonia vs tiempo a varios niveles de dosis. Los antimicrobianos concentración-dependientes tienen un mayor reducción con el aumento de la concentración, mientras los tiempo-dependientes tienen un reducción moderada después de pasar 2 a 3 veces el CMI (9).

Los índices farmacodinámicos permiten entender el comportamiento de los antimicrobianos entre estos se tienen (10):

* Cmax/CMI: como ejemplos se tienen aminoglucósidos como amikacina o gentamina, fluoroquinolonas como levofloxacina o ciprofloxacina y polimixinas como colistina. El objetivo es maximizar la exposición al aumentar la dosis diaria. En el caso de los aminoglucósidos al tener un efecto PAE prolongado se puede administrar una dosis diaria alta.
* AUC/CMI: como ejemplo se tienen macrólidos, fluoroquinolonas, linezolid, daptomicina y vancomicina. El objetivo es maximizar la exposición al aumentar la dosis diaria, sin sobrepasar la concentración mínima tóxica. La muerte puede ser concentración dependiente o tiempo dependiente con un prolongado t1/2.
* T>CMI: como ejemplo se tienen β-lactámicos y macrólidos de t1/2 corta. Estos antibióticos son tiempo dependiente y el objetivo es optimizar la duración de exposición al administrar el medicamento por medio de infusiones continuas o extendidas.

Por medio de simulación de Montecarlo se puede obtener el mejor régimen de acuerdo a un criterio de probabilidad de alcanzar el objetivo PK-PD de manera discriminada por CMI.

**Modelos PK-PD de farmacología de sistemas**

Los modelos de farmacología de sistemas permiten entender cómo se relacionan los componentes de un sistema farmacológico y como la perturbación de los mismos afecta al sistema en general. Estos modelos tienen la capacidad de descubrir nuevos mecanismos para en el campo de la terapéutica.

**Simulación de Ensayos Clínicos Controlados**

Se ha propuesto la simulación como una herramienta para mejorar la probabilidad de éxito de ensayos clínicos (CTS). Por medio de esta simulación se pueden evaluar los resultados de un régimen de tratamiento específico, que resultará tras la ejecución de un ensayo clínico controlado. Se debe partir de resultados de estudios clínicos previos, mediante la elaboración un modelo PK-PD y un modelo de ejecución.

**Referencias**

1. Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2012;1(9):e6.

2. Holford NHG, Sheiner LB. Kinetics of pharmacologic response. Pharmacol Ther. 1982;16(2):143-66.

3. Shargel L, Yu ABC. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 7th Ed. McGraw Hill Education; 2012.

4. Madabushi R, Cox DS, Hossain M, Boyle DA, Patel BR, Young G, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Basis for Effective Argatroban Dosing in Pediatrics. J Clin Pharmacol. 2011;51(1):19-28.

5. Felmlee MA, Morris ME, Mager DE. Mechanism-based pharmacodynamic modeling. Methods Mol Biol. 2012;929:583-600.

6. Bruce W, Meeker B, Powers W, Valeriote F. Comparison of the Dose- and Time-Survival Curves for Normal Hematopoietic and Lymphoma Colony-Forming Cells Exposed to Vinblastine, Vincristine, Arabinosylcytosine, and Amethopterin. J Natl Cancer Inst. 1969;42(6):1015-25.

7. Jusko WJ. A Pharmacodynamic Model for Cell-Cycle-Specific Chemotherapeutic Agents. J Pharmacokinet Biopharm. 1973;1(3):175-200.

8. Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, editores. Scientific Basis of Antimicrobial Chemotherapy. En: Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. San Diego, California: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2012.

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

10. Craig WA. Fundamentals of Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2014; Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-75613-4