

Pros y contras del análisis PK/PD en la evaluación de la eficacia de fármacos antibacterianos de uso veterinario



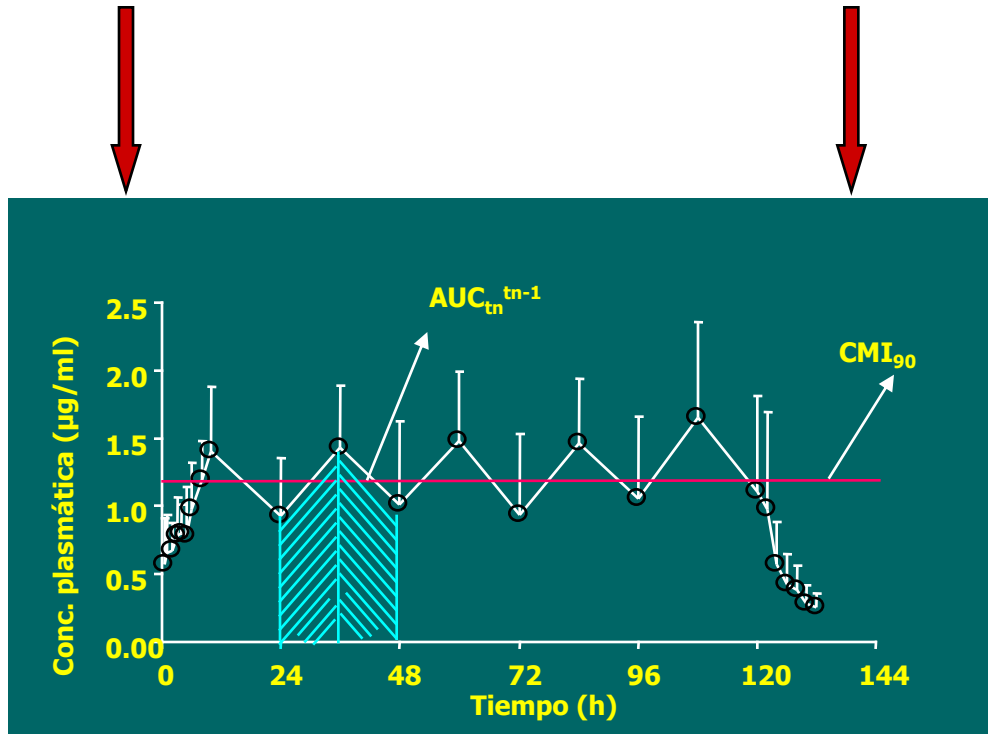
ANÁLISIS PK/PD

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

(AUC, C_{max} , C_{av-ss} etc.)

PARÁMETROS FARMACODINÁMICOS

(CMI, mecanismo de acción)



EMA/CVMP/627/01 relativa a fármacos antibacterianos

APLICACIÓN A MEDICAMENTOS VETERINARIOS

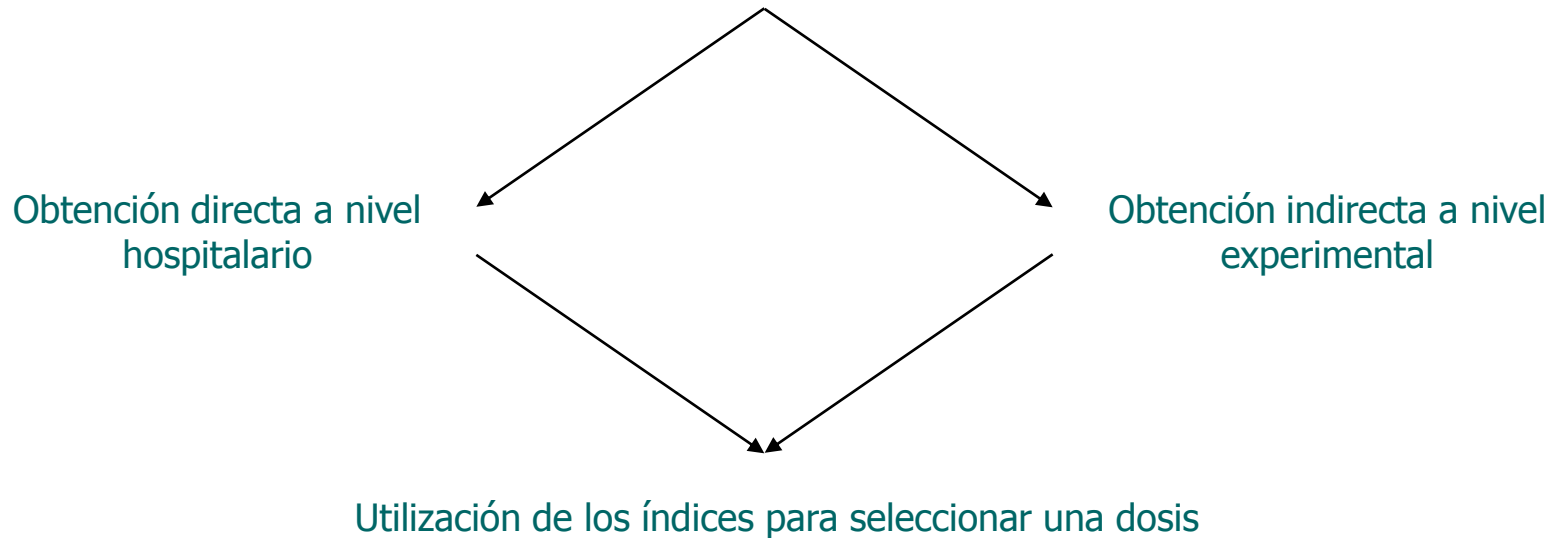
1. Generalmente utilizado para fármacos con actividad antibacteriana con extenso historial de uso
2. Aplicado a medicamentos destinados al tratamiento de animales productores de alimentos
3. Para la justificación de dosis
4. Para la justificación de indicaciones
5. Evaluación de riesgo de selección de resistencias



DE FORMA RETROSPECTIVA

OBJETIVOS

Obtener unos **índices**, basados en parámetros PK y parámetros PD,
que nos permitan predecir la eficacia de los tratamientos a nivel
prospectivo



ANTIBACTERIANOS

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

- C_{\max} (observada o del SS)
- $C_{\text{av-ss}}$ (del SS)
- AUC_{SS} (por trapezoides)
- $AUC_{\text{SS-24h}}$ (por trapezoides)



ÍNDICES PK/PD

- C_{\max} / CMI_{90}
- $C_{\text{av-ss}} / CMI_{90}$
- $AUC_{\text{SS}} / CMI_{90}$
- $AUC_{\text{SS-24h}} / CMI_{90}$
- AUIC
- $T_{C > CMI90}$

PARÁMETROS FARMACODINÁMICOS

- CMI, CMI_{90}
- CMB



OBJETIVOS

Obtener unos **índices**, basados en parámetros PK y parámetros PD, que nos permitan predecir la eficacia de los tratamientos y las dosis a utilizar



1. ¿Cuáles son los índices más representativos de la eficacia?

- C_{max} / CMI_{90}
- C_{av-ss} / CMI_{90}
- AUC_{SS} / CMI_{90}
- AUC_{SS-24h} / CMI_{90}
- AUIC
- $T_{C>} / CMI_{90}$



2. ¿Qué valores deben tomar?



1. Elección del índice PK/PD

Correlacionar los valores de los índices con los resultados de la eficacia clínica



Observación clínica



Parámetros farmacocinéticos



Curvas concentración-muerte bacteriana

Concentración-dependientes
(C_{max}/CMI)



aminoglucósidos, fluoroquinolonas,
polipeptídicos

Tiempo-dependientes
($T_{C>CMI}$)



β -lactámicos, carbapenems,
cefalosporinas, macrólidos,
monobactams

Tiempo y concentración-dependientes
($T_{C>CMI}$ y AUC_{SS-24h}/CMI)



tetraciclinas, vancomicina,
estreptograminas

PATRONES DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA		
Antimicrobiano	Índice PK/PD	Referencia
Concentración-dependiente y prolongado efecto persistente		
Amimoglicósidos		Maddison (2005)
Fluoroquinolonas		Maddison (2005); Ebert y Craig (1990)
Daptomicina	C_{max}/MIC^*	Safdar y col. (2004)
Cetólidos (telitromicina)	AUC/MIC	Craig (2002 _b); Jacobs (2003)
Anfotericina B		Estes (1998); Burgess y Hastings (2000)
Metronidazol		Estes (1998)
Meropenem e imipenem		White y col. (2001 _b)
Tiempo-dependientes y de mínimo a moderado efecto persistente		
Carbapenémicos		Craig (2003 _b); Papich (2005)
Meropenem		Kitzes-Cohen y col. (2002)
Cefalosporinas		Craig (2003 _b)
Eritromicina		Jacobs (2004)
Lenezolid		Craig (2002 _b)
Penicilinas		Craig (2003 _b); Ebert y Craig (1990)
Claritromicina		Soriano (2002)
Clindamicina (grupo lincosamidas)		Soriano (2002)
Lincomicina (grupo lincosamidas)	$T_{C>MIC}$	Papich (2005)
Cloranfenicol y derivados		Papich (2005); Bertone (2004)
Monobactámicos (Aztreonam)		Craig (2003 _b)
Tribactámicos		Van Bambeke y Tulkens (2000)
Macrólidos		Ebert (1990); Craig (2002)
Sulfonamidas		Bertone (2004)
Trimetoprim		Bertone (2004)
Sulfamida-trimetoprim		Greko y col. (2002)
Fosfomicina		Azanza (2005)
Tiempo-dependientes y prolongado efecto persistente		
Quinupristina/dalfopristina		Soriano (2002)
Azitromicina (Azalidas)		Ebert (1990)
Oxazolidonas	AUC/MIC	Craig (2002 _b)
Tetraciclinas		Craig (2001 _a)
Vancomicina (glicopéptidos)		Craig (2003 _b); Ebert y Craig (1990)
Estreptograminas		Craig (2002 _b)
Glucopéptidos		Craig (2003 _a)

2. Determinación del punto de corte (*breakpoint*) para los índices

Correlación de los resultados clínicos de los tratamientos con los índices PK/PD obtenidos y posteriormente aplicación del análisis poblacional para la obtención de un punto de corte de eficacia para el índice



El valor del punto de corte se utiliza para seleccionar la dosis más adecuada

VENTAJAS

- Permite un conocimiento más profundo del mecanismo mediante el cual el tratamiento es eficaz.
- Permite la optimización de las pautas posológicas evitando el riesgo de resistencias.
- Puede ofrecer *breakpoints* inespecíficos válidos para familias de fármacos y útiles para su utilización en la predicción de pautas posológicas.
- Puede sustituir los estudios clásicos de titración de dosis, reduciendo el número de animales empleados para la selección y justificación de las dosis.

INCONVENIENTES

1. Generalmente utilizado para fármacos con actividad antibacteriana con extenso historial de uso
2. Aplicado a medicamentos destinados al tratamiento de animales productores de alimentos
3. Para la justificación de dosis
4. Para la justificación de indicaciones
5. Evaluación de riesgo de selección de resistencias

DE FORMA RETROSPECTIVA

Calidad de los datos farmacocinéticos

Calidad de los datos farmacodinámicos

Interpretación de los índices PK/PD

INCONVENIENTES

Calidad de los datos farmacocinéticos

1. Muestreo de los estudios farmacocinéticos (premezclas y aguas medicadas, administración *ad libitum*, dosis grupales o individuales)
2. Estudios realizados en animales sanos o enfermos
3. Representatividad de las concentraciones plasmáticas (distribución, macrólidos, fármacos que no se absorben, etc.)

Calidad de los datos farmacodinámicos

1. Representatividad de la CMI₉₀ (300 cepas)
2. Origen de las cepas (matadero, casos clínicos, etc.)
3. Métodos de cálculo de las CMI (dilución, disco, etc)
4. Punte de corte sensibilidad-resistencia (especificidad del punto en cuanto al microorganismo y al fármaco)
5. Situación real de las explotaciones ganaderas (flora bacteriana habitual y erradicación)

MIC <i>breakpoint</i> de ampicilina (amoxicilina)		
Comité Nacional	MIC <i>breakpoint</i> enterobacterias	
	≤ S	R >
NCCLS (EEUU)*	8	32
SRGA (Suecia)	1	16
SFM (Francia)	4	16
NWGA (Noruega)	2	32
MENSURA (España)	8	32
DIN (Alemania)	21	16
CRG (Holanda)	2	16
BSAC (UK)	8	16

INCONVENIENTES

Interpretación de los índices PK/PD

1. Variabilidad en los *breakpoints* PK/PD en función de la publicación
2. *Breakpoints* publicados que no tienen en cuenta el sistema inmunitario
3. Obtención de los *breakpoints* en situaciones clínicas no representativas
4. Existencia de *breakpoints* específicos e inespecíficos (bacteria, fármaco, grupo de fármacos, etc.)

Fármaco	Modelo/ microorganismo (clase)	Índice / Breakpoint PK/PD	Eficacia	Referencia
β-lactámicos	Sinusitis y otitis media humanos	$T_{C>MIC} > 40\%$	> 80% recuperación bacteriológica	Craig (2001 _a)
β-lactámicos	Infecciones del tracto respiratorio humanos	$T_{C>MIC} > 40\%$	100% recuperación bacteriológica	Dagan y col. (2001)
β-lactámicos	Pacientes inmunocompetentes	$T_{C>MIC} 30\% - 40\%$	Recuperación clínica	Fantin (2006)
β-lactámicos	Bacilos gramnegativos y <i>Streptococcus</i>	$T_{C>MIC} 40\% - 50\%$ $T_{C>MIC} 60\% - 70\%$	Eficacia bacteriológica (85% -100%). Actividad bactericida máxima	Craig (2001)
β-lactámicos	Modelo animal Modelo animal	$T_{C>MIC} 90\% - 100\%$ $T_{C>MIC} 50\% - 60\%$	Organismos sin PAE Organismos con PAE	Vogelman y col. (1988)
β-lactámicos		$T_{C>MIC} \geq 40\% - 50\%$	Eficacia bacteriológica	Jacob (2001 _b)
Amoxicilina	Ratón neutropénico/ <i>S. pneumoniae</i>	$T_{C>MIC} \geq 40\%$ $T_{C>MIC} \geq 80\%$	100% de supervivencia Efecto bactericida (reducción 3 unidades log)	Andes y Craig (1998)
Amoxicilina	Infecciones del tracto respiratorio rata <i>/S. pneumoniae</i>	$T_{C>MIC} < 20\%$ $T_{C>MIC} > 30\% - 45\%$	No hay cambio en recuento bacteriano Máxima recuperación microbiológica	Woodnutt y Berry (1999)
Amoxicilina	Modelo PD <i>in vitro/S. pneumoniae</i> (susceptibles) <i>/S. pneumoniae</i> (intermedios MIC 0.25 µg/ml) <i>/S. pneumoniae</i> (cepas con MIC > 2µg/ml) <i>/E. coli</i>	$T_{C>MIC} > 50\%$ $T_{C>MIC} > 50\%$ $T_{C>MIC} > 60\%$ y $C_{max}/MIC = 10$ $T_{C>MIC} > 80\%$	Máxima eficacia antibacteriana	Gustafsson y col. (2001)
Amoxicilina	Infección del tracto respiratorio en Cerdos <i>/Haemophilus parasuis</i>	$T_{C>MIC} > 80\%$	Erradicación bacteriana	Allix y col., 2003
Ampicilina	Modelo PD <i>in vitro (E coli)</i>	AUC_{0-24h}	Resistencia y sobrecrecimiento	White y col. (1989)
Cefalosporinas	Ratón neutropénico/ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	$T_{C>MIC} > 40\%$ $T_{C>MIC} 60\% - 70\%$	Bacteriotático Bactericida	Craig (1995)
Cefazolina Ticarcilina Penicilina	Muslo de ratón neutropénico <i>/E. coli, P. aeruginosa y S. pneumoniae</i> <i>/S. aureus</i>	$T_{C>MIC} 100\%$ $T_{C>MIC} 55\%$	Eficacia microbiológica	Vogelman y col. (1988)
Cefepima	Humanos/infección por gramnegativos	$T_{C>MIC} 83\% - 95\%$ $C_{max}/MIC \geq 4.3$	80% a 90% de recuperación microbiológica	Tam y col. (2002)
Cefprozil	Muslo de ratón neutropénico/ <i>S. pneumoniae</i>	$T_{C>MIC} 40\% - 50\%$ $T_{C>MIC} \geq 50\%$	Máxima actividad bactericida Máxima supervivencia	Nicolau y col. (2000)
Ceftriaxona	Modelo de ratón con meningitis/ <i>S. pneumoniae</i>	$T > MBC 95\% a 100\%$	Eficacia bacteriológica (esterilización LCR)	Lutsar y col. (1997)
Penicilina	Modelo de infección conejos/ <i>Pneumococcus</i> Modelo de peritonitis ratón/ <i>Pneumococcus</i>	$T_{C>MIC} > 35\%$, $C_{max}/MIC \geq 5$ $T_{C>MIC} > 65\%$, $C_{max}/MIC \geq 15$	Actividad bactericida máxima Actividad bactericida máxima	Erlendsdottir y col. (2001)
Penicilinas	Modelo PD <i>in vitro/S. pneumoniae</i> (cultivo simple o micto)	$T_{C>MIC} > 40\% - 50\%$ $C_{max}/MIC = 10$	Erradicación bacteriana	Kunsden y col. (2003)
Penicilinas	Modelo animal/Microorganismos gramnegativos Modelo animal/ <i>Staphilococcus spp.</i>	$T_{C>MIC} > 30\% - 40\% / 60\% - 70\%$ $T_{C>MIC} > 20\% - 30\% / 40\% - 50\%$	Bacteriostático/Máxima actividad bactericida Bacteriostático/Máxima actividad bactericida	Craig (ISAP diapo)
Piperacilina	Diferentes enfermedades infecciosas (humanos)/ Microorganismos sensibles	$T_{C>MIC} = 97\%$ $T_{C>MIC} = 71.5\%$ $T_{C>MIC} = 90\%$	Recuperación clínica Fallo tratamiento Corte recuperación/fallo tratamiento	Sádaba y col. (2004)

CONCLUSIONES

1. Necesidad de realizar estudios PK/PD prospectivos en las situaciones reales de las explotaciones ganaderas
2. Necesidad de establecer puntos de corte de susceptibilidad para los principales microorganismos y fármacos involucrados en el manejo de las explotaciones ganaderas
3. Necesidad de disponer de una base de datos de CMI actualizada, válida y acorde con los fármacos que se utilizan en medicina veterinaria de animales productores de alimentos
4. La utilización del análisis PK/PD a nivel retrospectivo es útil como información de soporte en la confirmación de la dosis y las indicaciones de un producto.
5. La utilización del análisis PK/PD a nivel retrospectivo no posee suficiente valor confirmatorio como para sustituir los estudios de eficacia clínica clásicos.