

---

# El modelo de farmacocinética humanizada en los modelos animales de infección

---

Joan Gavalda\* y Albert Pahissa

Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

## RESUMEN

La eficacia *in vivo* de un antimicrobiano se ve afectada por su farmacocinética y farmacodinamia. Probablemente la mayor limitación de los estudios de eficacia terapéutica que utilizan modelos animales de infección la podemos hallar en las diferencias entre la farmacocinética de los animales y la de los humanos. Dado que la farmacocinética de los antibióticos influye en la respuesta *in vivo* de los antimicrobianos deberían tenerse en cuenta las variaciones de la farmacocinética interespecies. Los fármacos pueden ser administrados a los animales a dosis que hagan alcanzar concentraciones séricas similares a las humanas, pero de forma invariable, son eliminados más rápidamente en los animales que en los humanos. Este problema puede solucionarse de dos formas: manteniendo constante la relación entre la vida media del antibiótico y su intervalo de dosificación, de manera que la administración del antibiótico se realice cada cuatro vidas medias o simulando el perfil farmacocinético humano en los animales, lo que se ha denominado farmacocinética humanizada. La adaptación a la farmacocinética humana puede conseguirse mediante diferentes técnicas como son la dosificación repetida fraccionada, la disminución de la eliminación del fármaco mediante la alteración de su eliminación biliar o renal o la infusión continua del antibiótico para simular la farmacocinética humana en el animal. Sin embargo, estas técnicas están limitadas porque se presupone el conocimiento de los perfiles farmacocinéticos en humanos y esta información se obtiene en una fase tardía del desarrollo de los nuevos compuestos. Por tanto, sólo pueden utilizarse cuando se conoce la farmacocinética en humanos de un antibiótico.

### Palabras clave:

Farmacocinética humanizada. Farmacocinética animal. Farmacocinética humana.

## HUMAN-LIKE PHARMACOKINETIC MODEL IN ANIMAL INFECTION MODELS

Although the *in vitro* potency of an antimicrobial remains a critical predictor, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of any particular agent can dramatically affect the *in vivo* efficacy. Perhaps the greatest limitation in the use of animal models for studying chemotherapy, and perhaps the single most-ignored parameter, involves differences in the pharmacokinetic parameters of antibiotics between humans and animals. The predominate differences lie in the faster elimination of drugs in small animals, compared to humans. Although the dosage of antimicrobial agent administered can often be adjusted to mimic the peak serum levels found in humans, compensating for the faster elimination of most drugs is indeed more difficult.

Consideration of these pharmacokinetic differences has led some researchers to adapt antimicrobial dosing to override faster elimination of compounds by animals in order to obtain pharmacokinetics more similar to those expressed by humans. Repeated fractional dosing, renal impairment, and continuous infusion have all been used to mimic human pharmacokinetics of antimicrobial agents in small animals.

### Key words:

Human-like pharmacokinetic. Animal pharmacokinetics. Human pharmacokinetic.

---

\*Correo electrónico: gavalda@hg.vhebron.es.

## Introducción

Los modelos discriminativos están ideados para que se asemejen al máximo a la infección que se produce en humanos (p. ej., endocarditis y osteomielitis en conejos y ratas o meningitis en conejos). Estos modelos poseen una serie de ventajas prácticas y científicas sobre los estudios clínicos que los hacen altamente recomendables en la evaluación de nuevas pautas terapéuticas. Variables como el estadio de la enfermedad, la gravedad de las complicaciones, la heterogeneidad de la población y la farmacocinética, que son complejas y que podrían confundir los resultados de los estudios clínicos por su gran variabilidad, pueden mantenerse de manera constante e inalterable en los estudios en el modelo animal. Así mismo, los parámetros que ofrecerán los resultados son muy concretos y, por tanto, estadísticamente fáciles de comparar (p. ej., número de microorganismos en el tejido infectado). A su vez, los resultados son reproducibles, lo que les otorga una mayor validez. Finalmente, es posible utilizar el número de animales necesario para responder a las cuestiones planteadas, lo que resulta imposible de realizar en estudios clínicos de enfermedades tan poco frecuentes como la endocarditis o la meningitis. Con la utilización de este tipo de modelos se han contestado preguntas, por otra parte, difíciles o imposibles de comprobar en clínica, como la importancia del efecto antibiótico bactericida en comparación con el bacteriostático, o cuál es la dosis mínima eficaz o el intervalo de dosificación más favorable de un antibiótico, entre otras.

A pesar de todas estas ventajas, la extrapolación de los resultados a los humanos debe hacerse con una gran cautela. Para evitar al máximo los errores hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1. La infección ha de simular al máximo lo que ocurre en humanos, fundamentalmente en cuanto al inóculo que la induce, a la respuesta del huésped a la misma y a su evolución.

2. En estudios de eficacia terapéutica, debe existir una comparación con las pautas de tratamiento consideradas como de elección con eficacia clínica demostrada.

3. Dado que la farmacocinética de los antibióticos influye en la respuesta *in vivo* de los antimicrobianos deberían tenerse en cuenta las variaciones de la farmacocinética interespecies. Los fármacos pueden ser administrados a los animales a dosis que hagan alcanzar concentraciones séricas similares a las humanas, pero in-

variabilmente, son eliminados de forma más rápida en los animales que en los humanos. Este problema puede solucionarse de dos formas: manteniendo constante la relación entre la vida media del antibiótico y su intervalo de dosificación, de manera que la administración del antibiótico se realice cada cuatro vidas medias o simulando el perfil farmacocinético humano en los animales, lo que se denomina farmacocinética humanizada.

Para destacar la importancia que puede tener la "humanización" de la farmacocinética en los animales puede ponerse como ejemplo la endocarditis. La endocarditis infecciosa es una infección difícil de curar. Aunque muchos de los microorganismos que la producen son susceptibles a un buen número de antimicrobianos, el tratamiento debe prolongarse varias semanas para conseguir curar al paciente. Hay diferentes razones que se han esgrimido para explicar la dificultad en esterilizar las vegetaciones: *a*) la baja penetración de los antibióticos en las vegetaciones; *b*) el estado metabólico alterado de los microorganismos que se encuentran en el interior de la vegetación, y *c*) la ausencia de mecanismos de defensa del huésped en el seno de la vegetación. Estos factores, considerados desde hace tiempo como clásicos, se han visto complementados por otros dos que son la farmacocinética de penetración de los antimicrobianos en el interior de la vegetación y la farmacodinamia específica de esta infección. El grupo de Claude Carbon demostró tres patrones diferentes de difusión en el interior de la vegetación, después de estudiar la farmacocinética de penetración de 10 antimicrobianos mediante autorradiografía de las vegetaciones<sup>1,2</sup>: *a*) el primero es el hallado para teicoplanina <sup>14</sup>C en el que el antibiótico está concentrado en la periferia de la vegetación sin penetrar en su seno; *b*) el segundo es el que presenta la ceftriaxona <sup>14</sup>C y, en menor medida, la penicilina <sup>14</sup>C, que se difunden progresivamente hacia el interior de la vegetación, aunque persiste un gradiente muy elevado de concentraciones entre la periferia y el seno de la vegetación, y *c*) el tercer patrón presenta una distribución homogénea del antibiótico marcado en la totalidad de la lesión. Este patrón fue observado para tobramicina, pefloxacino, temofloxacino, esparfloxacino y daptomicina.

Por otra parte, trabajos que han utilizado el modelo de endocarditis experimental han demostrado una serie de factores farmacodinámicos, relacionados con la dosificación de los antimicrobianos, específicos para la endocarditis. Así, diversos estudios en el modelo de endocar-

ditis, a diferencia de lo que sucede en el modelo de infección subcutánea y en el de neumonitis<sup>3</sup>, han demostrado que el mantenimiento de una concentración de betalactámicos por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) no fue suficiente para asegurar la esterilización de las vegetaciones<sup>4</sup>. A su vez, estos estudios demuestran que una vez obtenida una concentración adecuada de antibióticos, el parámetro de eficacia más importante es la duración del tiempo de contacto entre los antimicrobianos y la bacteria y no la concentración del betalactámico por sí misma. También para otros antimicrobianos no betalactámicos, su farmacocinética, su farmacodinamia y el patrón de difusión en el interior de la vegetación pueden ser factores muy importantes para determinar su dosificación en el tratamiento de la endocarditis. Así, para los glucopéptidos el porcentaje de letalidad bacteriana no es dependiente de su concentración pico sérica, sino del tiempo en el que existen concentraciones plasmáticas inhibitorias del crecimiento bacteriano<sup>5</sup>. En el caso de los aminoglucósidos, estudios recientes han demostrado la posibilidad de su administración una vez al día frente a su administración fraccionada debido a unas características farmacodinámicas muy concretas<sup>6-11</sup>.

Por lo anteriormente reseñado, parece recomendable que para poder extrapolar a humanos los resultados de los estudios de eficacia terapéutica en el modelo de endocarditis experimental, la farmacocinética de los antibióticos analizados debe ser lo más parecida a su farmacocinética en humanos (farmacocinética humanizada).

Diferentes autores han empezado a utilizar el modelo de farmacocinética humanizada de los antimicrobianos en sus estudios terapéuticos realizados en diversos modelos animales<sup>12-31</sup>. De la revisión de estos trabajos se deducen una serie de consideraciones: *a)* preguntas que se habían planteado sobre eficacia terapéutica, cuya respuesta todavía no estaba totalmente contestada en trabajos previos, han podido ser definitivamente respondidas al utilizar la farmacocinética humanizada, y *b)* la utilización de farmacocinética no humanizada puede inducir errores tanto de infra como de supervaloración de la eficacia de determinados antimicrobianos. Este hecho haría casi imprescindible el uso de la farmacocinética humanizada en estudios de eficacia terapéutica que compararan antimicrobianos de diferentes categorías (p. ej., betalactámicos frente a glucopéptidos).

La adaptación a la farmacocinética humana puede conseguirse mediante diferentes técnicas

como la dosificación repetida fraccionada, la disminución de la eliminación del fármaco mediante la alteración de su eliminación biliar o renal, o la infusión continua del antibiótico para simular la farmacocinética humana en el animal. Sin embargo, estas técnicas están limitadas porque se presupone el conocimiento de los perfiles farmacocinéticos en humanos y esta información se obtiene en una fase tardía en el desarrollo de nuevos compuestos. Por tanto, sólo pueden utilizarse cuando se conoce la farmacocinética en humanos de un antibiótico.

### **Dosis repetida fraccionada**

Se puede simular la farmacocinética humana en suero repetida de dosis decrecientes del fármaco, con lo que la eliminación más rápida del fármaco en el animal se contrarrestará con inyecciones repetidas de más compuesto. Esta técnica ha sido utilizada por Gerber et al<sup>13-16,26,28,29</sup> en modelos de infección en muslo de ratón por *Pseudomonas aeruginosa* para conocer los parámetros farmacocinéticos relacionados con la eficacia terapéutica de diferentes clases de antibióticos. La conclusión que se extrae de los modelos de Gerber, y que probablemente puede generalizarse, es que la utilización de farmacocinética no humanizada puede inducir errores tanto de infra como de supervaloración de la eficacia de determinados antimicrobianos. Esta técnica también ha sido utilizada por Hatano et al<sup>32</sup>, quienes consiguieron simular en ratones el perfil farmacocinético humano de diferentes cefalosporinas. Estos autores desarrollaron una fórmula matemática para predecir las dosis necesarias que deben administrarse a los animales, mediante la administración fraccionada del fármaco para simular la farmacocinética humana. Mediante esta fórmula estos autores fueron capaces de obtener los perfiles farmacocinéticos humanizados en ratones para cefpiroma, flomoxef y cef-tacídima.

### **Disminución de la eliminación biliar**

El 40 % de la eliminación de ceftriaxona en humanos se produce por vía biliar. La administración de diclofenaco junto con ceftriaxona en conejos demostró que las concentraciones séricas y los valores del área bajo la curva (ABC) de ceftriaxona fueron similares a los que se encuentran en humanos a las dosis utilizadas habitualmente. Estas alteraciones en la farmacocinética producidas por el diclofenaco vinieron determinadas por la disminución de su eliminación biliar.

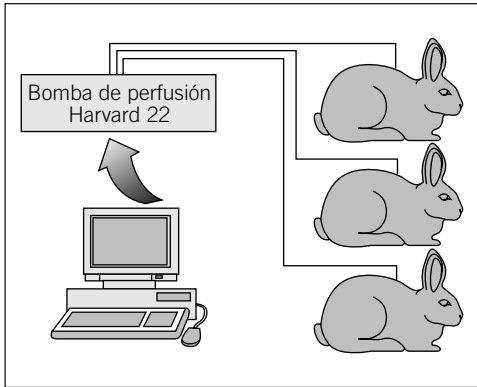


Fig. 1. Esquema de la farmacocinética humanizada.

### Disminución de la eliminación renal

La alteración de la función renal mediante diferentes nefrotóxicos induce a una eliminación más lenta de los antimicrobianos y, con ello, su farmacocinética de eliminación es más similar a la de los humanos. En ratones, esto se consigue mediante la inyección subcutánea de 10 mg/kg de nitrato de uranilo. Esta técnica fue utilizada por Craig et al<sup>33</sup> para evaluar la eficacia de la administración en una sola dosis diaria de amikacina frente a su administración fraccionada en modelos de infección de muslo y neumonía en ratones netropénicos. Con esta técnica, estos autores pudieron simular la farmacocinética humana de una sola dosis diaria de amikacina y demostrar que su eficacia era similar a la administración fraccionada.

### Administración intravenosa continua para alcanzar el estado de equilibrio

Para contrarrestar la administración más rápida de los antimicrobianos animales se ha utilizado la administración continua intravenosa hasta alcanzar la fase de *steady state*. Esto se ha realizado mediante infusión intravenosa utilizando bombas de infusión o bombas osmóticas que liberan de forma mantenida fármaco intravascularmente. Estos modelos no simulan el perfil farmacocinético humano de dosificación fraccionada, por lo que la extrapolación de resultados resulta limitada, ya que en humanos no es frecuente la utilización de infusión continua de antibióticos. Con esta técnica pueden compararse tratamientos mediante administración fraccionada frente a infusión continua, pero los resultados de la administración fraccionada del fá-

maco tendrán las limitaciones propias de la utilización de la farmacocinética del animal.

La técnica de farmacocinética humanizada se basa en la administración de dosis decrecientes de antibiótico al animal por vía intravenosa mediante una bomba de infusión intravenosa controlada por ordenador que permite simular en el animal el perfil farmacocinético humano del antibiótico (fig. 1).

El esquema de trabajo de los estudios de farmacocinética humanizada en los animales se divide en tres partes:

1. *Estudio de la farmacocinética de los distintos antimicrobianos en el animal.* Determinación de las concentraciones séricas tras la administración intravenosa, en bolo, de cada uno de los antimicrobianos en el conejo. A partir de las concentraciones séricas se determinarán el perfil farmacocinético, las constantes de eliminación y distribución (ésta en el modelo bicompartimental), y el volumen de distribución. Estos valores son imprescindibles para aplicar el modelo matemático de humanización de la farmacocinética en animales.

2. *Aplicación de un modelo matemático.* Este modelo permitirá conocer las dosis que deben irse administrando en cada período de tiempo al animal para pasar de un perfil farmacocinético animal a uno humanizado.

3. *Estudio de la farmacocinética humanizada en los animales.* Práctica del ensayo de farmacocinética humanizada de los distintos antimicrobianos en el animal. Esto se realiza mediante la determinación de las concentraciones séricas de antibiótico tras la administración intravenosa, mediante una bomba de infusión controlada por ordenador, de las dosis halladas tras la aplicación del modelo matemático. Este sistema de infusión permite administrar volúmenes distintos a diferentes intervalos de tiempo. Así, por ejemplo, una secuencia que se podría realizar sería: 2.000  $\mu\text{l/h}$  durante 6 min, después 1.500  $\mu\text{l/h}$  durante 3 min, etc., y así sucesivamente. También permite repetir esta secuencia tantas veces como deseemos. Por tanto, si se considera una secuencia como la administración de una dosis de un antimicrobiano en humanos, puede administrarse al animal un tratamiento que simule al máximo la administración del fármaco al hombre (p. ej., 2 g /4 h de ampicilina intravenosa).

### Estudio de la farmacocinética de los distintos antimicrobianos en el animal

Este estudio se realiza en grupos de entre 5 y 10 conejos sanos para cada uno de los antimicro-

crobianos. Los antibióticos, las dosis y los tiempos de extracción de las muestras son arbitrarios. De todas formas, por lo general se puede tomar como norma que los tiempos de extracción (en minutos después de la inyección) podrían ser de 5, 15, 30, 40, 50, 60, 90, 120 y 180 para los antimicrobianos que siguen un modelo monocompartimental y de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360 y 480 para aquellos con un modelo bicompartimental.

La extracción de sangre puede realizarse por punción de la vena marginal de la oreja, aunque es recomendable realizarla a través de un catéter colocado en la arteria carótida o la vena yugular común. Los tiempos finales de extracción pueden variar dependiendo de los resultados de los primeros ensayos.

La determinación de las constantes farmacocinéticas necesarias será diferente dependiendo de si los antibióticos siguen un modelo de cinética de primer orden monocompartimental abierto o bicompartimental.

En el modelo monocompartimental, una vez conocidas las concentraciones séricas en el animal, se realizará la gráfica de la concentración en suero-tiempo y, posteriormente, utilizando el método de los mínimos cuadrados se obtendrán la constante de eliminación del fármaco ( $ke/l$ ) y la concentración plasmática a tiempo 0 ( $C_0$ ) mediante la relación lineal existente entre el logaritmo neperiano de la concentración sérica en el eje de ordenadas y el tiempo de extracción en el de abscisas:

$$y = A - b x$$

siendo  $C_0 = e^A$  y  $ke/l = b$

En este caso, la relación lineal tendrá la siguiente forma:

$$\text{Ln } C_p = \text{Ln } C_0 - ke/l \times t,$$

donde  $C_p$  = concentración plasmática en el tiempo ( $t$ ).

El volumen de distribución ( $V_d$ ) se obtiene a partir de:

$$V_d = D/C_0$$

donde  $D$  = dosis administrada en mg/kg.

En el modelo de cinética de primer orden bicompartimental abierto la eliminación de los fármacos depende, al igual que en el monocompartimental, de la distribución y de la eliminación,

pero adquiriendo en este caso una especial relevancia el proceso de distribución, hecho que no sucedía en el modelo monocompartimental. En el modelo de primer orden bicompartimental pueden diferenciarse dos fases:

1. Una primera fase o rápida, determinada por la constante de disposición  $\alpha$ , en la que el fármaco desaparece del compartimento endovascular, en gran parte, por paso al compartimento periférico (tejidos) (aunque simultáneamente se estén produciendo un cierto grado de eliminación y un cierto grado de retorno de los tejidos a la sangre).

2. Una segunda fase o lenta, determinada por la constante de disposición  $\beta$ , en la que ya se ha alcanzado un equilibrio entre el compartimento central y periférico; en esta fase las concentraciones plasmáticas disminuyen principalmente por la eliminación desde el compartimento central.

El curso temporal de las concentraciones plasmáticas depende de la suma de los procesos exponenciales, el  $\alpha$  y el  $\beta$ :

$$C_p = A_0 \times e^{-\alpha \times t} + B_0 \times e^{-\beta \times t}$$

donde  $A_0$  = concentración plasmática para  $t = 0$  en la fase de distribución.

$B_0$  = concentración plasmática para  $t = 0$  en la fase de eliminación.

Tras la administración de una dosis del fármaco a 5 animales, realizamos extracciones de sangre a diferentes tiempos, y determinamos las diferentes concentraciones séricas. Calculamos la media a partir de los valores de los 5 animales, y realizamos gráficas a partir de los puntos obtenidos (curva de concentraciones plasmáticas-tiempo). Según estas gráficas, consideramos a partir de qué momento se inicia la fase de eliminación. Las concentraciones obtenidas en los tiempos posteriores nos permitirán obtener mediante el método de los mínimos cuadrados los valores de  $B_0$  y  $\beta$  mediante la relación lineal existente entre el logaritmo neperiano de la concentración sérica en el eje de ordenadas y el tiempo de extracción en el de abscisas:

$$y = A - b x$$

siendo  $B_0 = e^A$  y  $ke/l = \beta$ .

En este caso, la relación lineal tiene la siguiente fórmula:

$$\text{Ln } C_p = \text{Ln } B_0 - \beta \times t$$

donde  $C_p$  = concentración plasmática en el tiempo ( $t$ ).

Posteriormente mediante la suma de residuales, se ajustan las concentraciones de la fase de distribución a los valores de  $B_0$  y  $\beta$  obtenidos previamente y después, también por el método de los mínimos cuadrados, se obtienen los valores de  $A_0$  y  $\alpha$ . A partir de estos resultados podemos calcular:  $V_c$  = volumen de distribución del compartimento central;  $k_{21}$  = constante de distribución del compartimento periférico al central;  $k_{13}$  = constante de eliminación, y  $C_0$  = concentración plasmática teórica a tiempo 0:

$$C_0 = A_0 + B_0$$

$$V_c = D/C_0 \quad (D = \text{dosis (mg/kg)})$$

$$VdA = (\alpha/k_{21}) \times V_c \quad (\text{volumen distribución área})$$

$$k_{21} = (A \times \beta + B \times \alpha)/C_0$$

$$k_{13} = \alpha \times \beta/k_{21} = kel$$

**Aplicación de un modelo matemático**

Administración intravenosa en infusión corta según el modelo de cinética de primer orden monocompartimental abierto. La cinética de eliminación en los fármacos que poseen una cinética de primer orden monocompartimental abierto se rige por la siguiente relación matemática:

$$C_p = C_0 \times e^{-kel \times t}$$

donde  $C_p$  = concentración plasmática del fármaco en  $\mu\text{g/ml}$ .  
 $C_0$  = concentración plasmática a tiempo 0.  
 $kel$  = constante de eliminación.  
 $t$  = tiempo en horas.

Entendemos, pues, que la única diferencia entre la cinética humana y la del conejo estriba en el valor de la  $kel$ , que es superior en el roedor ( $kelh < kelc$ ) o, en otras palabras, que el tiempo de vida media del fármaco en humanos ( $kel = 0,693/t_{1/2}$ ) es más elevado que el del roedor:

$kelh$  = constante de eliminación en el hombre.  
 $kelc$  = constante de eliminación en el conejo.

El sistema que utilizamos para humanizar la cinética de eliminación en el conejo se basa en la necesidad de proporcionar a este animal cantidades de fármaco decrecientes que contrarresten esta velocidad de eliminación elevada:

1. Determinamos unos intervalos de tiempo ( $T_x$ ) durante los que administraremos la canti-

dad de fármaco necesaria para pasar de la concentración sérica en el animal a la deseada humana.

2. En el límite final de estos intervalos ( $T_x$ ), la concentración plasmática del fármaco será más elevada en la cinética humana que en la del conejo (puesto que  $kelc > kelh$ ). Determinamos la concentración que hemos de conseguir ( $C_y$ ) para contrarrestar esta diferencia. La concentración deseada ( $C_y$ ) se obtendrá restando la concentración que deseamos alcanzar ( $Ch_x$  = concentración humana) de la concentración existente en el animal ( $Cc_x$ ), mediante la siguiente proporción, donde  $x$  = número del intervalo:

$$C_y = Ch_x - Cc_x$$

donde

$$\text{para } x = 1 \quad Ch_1 = C_0 \times e^{-kelh \times t_1} \quad \text{y} \quad Cc_1 = C_0 \times e^{-kelc \times t_1}$$

$$\text{para } x = 2 \quad Ch_2 = C_0 \times e^{-kelh \times t_2} \quad \text{y} \quad Cc_2 = Ch_1 \times e^{-kelc \times t_2}$$

siendo

$t$  = duración del tiempo en horas desde  $t = 0$  hasta el final del intervalo  $T_x$   $T$  = duración del tiempo en horas del intervalo  $T_x$ .

Así pues, la fórmula general sería, para  $x = 1, 2, 3, \dots, \infty$

$$Ch_x = C_0 \times e^{-kelh \times tx}$$

$$Cc_x = Ch_{x-1} \times e^{-kelc \times Tx}$$

3. La cantidad de fármaco que hemos de administrar mediante infusión intravenosa continua, durante el intervalo de tiempo  $T_x$ , para conseguir la concentración deseada ( $C_y$ ) (en  $\text{mg/h}$ ) viene determinada por la siguiente relación:

$$Q_x = (C_y \times Vdc \times kelc \times P)/(1 - e^{-kelc \times Tx})$$

donde

$Q_x$  = dosis de antibiótico a administrar durante  $T_x$  ( $\text{mg/h}$ ).  
 $Vdc$  = volumen de distribución del fármaco en el conejo ( $l/\text{kg}$ ).  
 $T_x$  = intervalo de tiempo ( $h$ ).  
 $P$  = peso del animal ( $\text{kg}$ ).

Obviamente, la primera dosis a administrar estará destinada a obtener  $C_0$  y vendrá determinada por:

$$Q_x = (C_0 \times Vdc \times kelc \times P)/(1 - e^{-kelc \times Tx})$$

4. Puesto que realizaremos una infusión continua, la velocidad de infusión a la que hemos de programar la bomba de infusión ( $V_x$ , en ml/h) dependerá de la concentración de la disolución de antibiótico que administremos ( $S$ , en mg/ml):

$$\text{si } V_x = Q_x/S$$

Así pues, el volumen al cual programaremos la bomba de infusión que administrará la cantidad necesaria de antibiótico durante cada uno de los intervalos de tiempo, para conseguir la concentración deseada que contrarrestará la eliminación superior del conejo respecto a la humana, con el objeto de imitar la cinética de eliminación humana en los fármacos con modelo de distribución monocompartimental es el siguiente:

$$V_x = ([C_0 \times e^{-k_{el}h \times tx}] - [Ch_{x-1} \times e^{-k_{el} \times Tx}] \times Vdc \times k_{el} \times P / [1 - e^{-k_{el} \times Tx}] \times S)$$

Administración intravenosa en infusión continua según el modelo de cinética de primer orden monocompartimental abierto

### 1. Fase de infusión inicial

La cantidad de fármaco que debe administrarse mediante infusión intravenosa continua ( $Q_x$ , mg/h) para conseguir la concentración deseada ( $C_y$ ) viene determinada por la siguiente relación:

$$Q_x = (C_y \times Vdc \times k_{el} \times P) / (1 - e^{-k_{el} \times tx})$$

donde

$Q_x$  = dosis de antibiótico a administrar durante tx (mg/h).

$Vdc$  = volumen de distribución del fármaco en el conejo (l/kg).

$T_x$  = intervalo de tiempo (h).

$P$  = peso del animal (kg).

$C_y$  = concentración deseada a conseguir ( $\mu\text{g/ml}$ )

La velocidad de infusión a la que hemos de programar la bomba de infusión ( $V_x$ , en ml/h) dependerá de la concentración de la disolución de antibiótico que administremos ( $S$ , en mg/ml):

$$V_x = Q_x/S$$

### 2. Fase de mantenimiento

La cantidad de fármaco que debe administrarse mediante infusión intravenosa continua ( $Q_x$ , mg/h) para mantener la concentración de-

seada ( $C_y$ ) viene determinada por la siguiente relación:

$$Q_x = C_y \times Vdc \times k_{el} \times P$$

donde

$Q_x$  = dosis de antibiótico a administrar durante tx (mg/h).

$Vdc$  = volumen de distribución del fármaco en el conejo (l/kg).

$T_x$  = intervalo de tiempo (h).

$P$  = peso del animal (kg).

$C_y$  = concentración deseada a mantener ( $\mu\text{g/ml}$ ).

Como anteriormente, la velocidad de infusión a la que hemos de programar la bomba de infusión ( $V_x$ , en ml/h) dependerá de la concentración de la disolución de antibiótico que administremos ( $S$ , en mg/ml):

$$V_x = Q_x/S$$

Administración intravenosa en infusión corta según el modelo de cinética de primer orden bi-compartimental abierto. La cinética de los fármacos que siguen un modelo de primer orden bi-compartimental abierto se rige por la siguiente relación matemática:

$$Cp = A_0 \times e^{-\alpha \times t} + B_0 \times e^{-\beta \times t}$$

donde

$A_0$  = concentración plasmática para  $t = 0$  en la fase de distribución.

$B_0$  = concentración plasmática para  $t = 0$  en la fase de eliminación.

El propósito de este modelo matemático es hallar las cantidades de antibiótico que deben administrarse al animal para contrarrestar su eliminación más rápida respecto a los humanos. Este modelo queda resumido a continuación:

1. Determinar la concentración sérica humana que queremos obtener una hora después del inicio de una infusión de 0,5 h de duración ( $Ch_{1h}$ ). Una vez determinada esta concentración, obtener la concentración sérica humana al final de la infusión de 0,5 h ( $Ch_{0,5h}$ ) mediante la siguiente fórmula:

$$Ch_{0,5h} = Ah_0 \times e^{-\alpha h \times 0,5} + Bh_0 \times e^{-\beta h \times 0,5}$$

donde

$Ah_0$  y  $Bh_0$  se obtienen con el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\left. \begin{aligned} Ch_{1h} &= Ah_0 \times e^{-\alpha h \times 1} + Bh_0 \times e^{-\beta h \times 1} \\ kh_{21} &= (Ah_0 \times \beta h + Bh_0 \times \alpha h) / (Ah_0 + Bh_0) \end{aligned} \right\}$$

siendo  $\beta h$ ,  $\alpha h$ ,  $kh_{21}$  constantes humanas conocidas.

2. Dividir el perfil farmacocinético en las dos fases características del modelo bicompartimental: en primer lugar hasta el final de la fase de distribución y, en segundo, la fase de eliminación.

### 3. Fase de distribución

1. Determinar la duración de esta fase en el conejo ( $t\alpha$ ).

2. Obtener la concentración sérica en el conejo al final de este período ( $Cc_\alpha$ ) mediante la siguiente fórmula:

$$Cc_\alpha = Ar_0 \times e^{-\alpha r \times t\alpha} + Br_0 \times e^{-\beta r \times t\alpha}$$

donde

$Ar_0$  y  $Br_0$  se obtienen con el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\left. \begin{aligned} Cr_0 &= Ar_0 + Br_0 \\ kr_{21} &= (Ar_0 \times \beta r + Br_0 \times \alpha r) / (Ar_0 + Br_0) \end{aligned} \right\}$$

siendo

$\beta r$ ,  $\alpha r$ ,  $kr_{21}$  las constantes farmacocinéticas en el conejo previamente obtenidas y  $Cr_0$  igual a  $Ch_{0,5h}$  también obtenido previamente.

3. Obtener la concentración necesaria al final del período de distribución ( $Cx_\alpha$ ) que contrarreste la distribución más rápida del fármaco en el animal que en el humano, mediante la diferencia de la concentración sérica humana ( $Ch_\alpha$ ) de la del conejo ( $Cc_\alpha$ ) al final de este período. Así:

$$Cx_\alpha = Ch_\alpha - Cc_\alpha$$

donde

$$\begin{aligned} Ch_\alpha &= Ah_0 \times e^{-\alpha h \times t\alpha} + Bh_0 \times e^{-\beta h \times t\alpha} \\ Cc_\alpha &= Ar_0 \times e^{-\alpha r \times t\alpha} + Br_0 \times e^{-\beta r \times t\alpha} \end{aligned}$$

### 4. Fase de eliminación

1. Determinamos unos intervalos de tiempo (Tx) durante los que administraremos la cantidad

de fármaco necesaria para pasar de la concentración sérica en el animal a la deseada humana.

2. En el límite final de estos intervalos (Tx), la concentración plasmática del fármaco será más elevada en la cinética humana que en la del conejo (puesto que  $kc > ke/h$ ). Determinamos la concentración que hemos de conseguir ( $Cx_\beta$ ) para contrarrestar esta diferencia. La concentración deseada ( $Cx_\beta$ ), se obtendrá restando la concentración que deseamos alcanzar ( $Ch\beta x =$  concentración humana) de la concentración existente en el animal ( $Cc\beta x$ ), mediante la siguiente proporción, donde x = número del intervalo:

$$Cx\beta = Ch\beta x - Cc\beta x$$

donde

$$\begin{aligned} \text{para } Tx = 1 \quad Ch\beta_1 &= Ah_0 \times e^{-\alpha h \times t1} + Bh_0 \times e^{-\beta h \times t1} \\ \text{y } Cc\beta_1 &= Ch_\alpha \times e^{-ke/c \times T1} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{para } Tx = 2 \quad Ch\beta_2 &= Ah_0 \times e^{-\alpha h \times t2} + Bh_0 \times e^{-\beta h \times t2} \\ \text{y } Cc\beta_2 &= Ch\beta_1 \times e^{-ke/c \times T2} \end{aligned}$$

siendo

$t_x$  = duración del tiempo en horas desde  $t = 0$  hasta el final del intervalo  $T_x$ .

$T_x$  = duración del tiempo en horas del intervalo  $T_x$ .  
 $Ch_\alpha$  = concentración sérica humana al final del período de distribución.

5. La cantidad de fármaco que hemos de administrar mediante infusión intravenosa continua ( $Q_x$ , en mg/h), durante la fase de distribución ( $t\alpha$ ) y durante los intervalos de tiempo  $T_x$  de la fase de eliminación, para conseguir la concentración deseada en la fase de distribución y de eliminación ( $Cx_\alpha$  y  $Cx_\beta$ ) viene determinada por la siguiente relación:

$$\text{Fase de distribución: } Q\alpha_x = (Cx_\alpha \times Vdc \times ke/c \times P) / (1 + ([\beta c - ke/c/\alpha c - \beta c] \times e^{-\alpha c \times t\alpha}) + ([ke/c - \alpha c/\alpha c - \beta c] \times e^{-\beta c \times t\alpha}))$$

$$\text{Fase de eliminación: } Q\beta_x = (Cx_\beta \times Vdc \times ke/c \times P) / (1 + ([\beta c - ke/c/\alpha c - \beta c] \times e^{-\alpha c \times T_x}) + ([ke/c - \alpha c/\alpha c - \beta c] \times e^{-\beta c \times T_x}))$$

6. Puesto que realizaremos una infusión continua, la velocidad de infusión a la que hemos de programar la bomba de infusión ( $V_x$ , en ml/h) dependerá de la concentración de la disolución de antibiótico que administremos ( $S$ , en mg/ml):

$$V_x = Q_x/S$$



7. La primera dosis viene determinada por la última fórmula, siendo  $C_x$  la concentración humana al fin de la infusión de 0,5 h ( $Ch_{0,5h}$ ).

Administración intravenosa en infusión continua según el modelo de cinética de primer orden bicompartimental abierto

### 1. Fase de infusión inicial

La cantidad de fármaco que hemos de administrar mediante infusión endovenosa continua ( $Q_x$ , mg/h) para conseguir la concentración deseada ( $C_y$ ) viene determinada por la siguiente relación:

$$Q_x = (C_y \times Vdc \times ke/c \times P) / (1 + [\beta c - ke/c / \alpha c - \beta c] \times e^{-\alpha c \times tx}) + ([ke/c - \alpha c / \alpha c - \beta c] \times e^{-\beta c \times tx})$$

donde

$Q_x$  = dosis de antibiótico a administrar durante tx (mg/h).

Vdc = volumen de distribución del fármaco en el compartimiento central en el conejo (l/kg).

$t_x$  = intervalo de tiempo (h).

P = peso del animal (kg).

$C_y$  = concentración deseada a conseguir ( $\mu\text{g/ml}$ ).

$\alpha c$  = constante de disposición  $\alpha$  en el conejo ( $\text{h}^{-1}$ ).

$\beta c$  = constante de disposición  $\beta$  en el conejo ( $\text{h}^{-1}$ ).

$ke/c$  = constante de eliminación en el conejo;  $k_{13}$  ( $\text{h}^{-1}$ ).

La velocidad de infusión a la que hemos de programar la bomba de infusión ( $V_x$ , en ml/h) dependerá de la concentración de la disolución de antibiótico que administremos ( $S$ , en mg/ml):

$$V_x = Q_x / S$$

### 2. Fase de mantenimiento

La cantidad de fármaco que hemos de administrar mediante infusión intravenosa continua ( $Q_x$ , mg/h) para mantener la concentración deseada ( $C_y$ ) viene determinada por la siguiente relación:

$$Q_x = C_y \times VdAc \times \beta c \times P$$

VdAc = volumen de distribución área en el conejo (l/kg).

Como anteriormente, la velocidad de infusión a la que hemos de programar la bomba de infusión ( $V_x$ , en ml/h) dependerá de la concentración

de la disolución de antibiótico que administremos ( $S$ , en mg/ml):

$$V_x = Q_x / S$$

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989; 159: 938-944.
2. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Bouvet A, Pocardolo JJ et al. Ceftriaxone diffusion into cardiac fibrin vegetation. Qualitative and quantitative evaluation by autoradiography. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5: 53-60.
3. Leggett JE, Fantin B, Ebert S, Totsuta K, Vogelmann B, Calauré W et al. Comparative antibiotic dose effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh infection models. *J Infect Dis* 1989; 159: 281-292.
4. Gengo FM, Mannion TW, Nightingale CH, Schenck JJ. Integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics of methicillin in curative treatment of experimental endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14: 619-631.
5. Contrepois A, Joly V, Abel L et al. The pharmacokinetics and extravascular diffusion of teicoplanin in rabbits and comparative efficacy with vancomycin in an experimental endocarditis model. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 621-631.
6. Saleh-Mghir A, Cremieux AC, Vallois JM, Muffat-Joly M, Devine C, Carbon C. Optimal aminoglycoside dosing regimen for penicillin-tobramycin synergism in experimental *Streptococcus adjacens* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2.403-2.407.
7. Gavalda J, Cardona PJ, Almirante B, Capdevila JA, Laguarda M, Pou L et al. Treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* using once-daily dosing regimen of gentamicin plus simulated profiles of ampicillin in human serum. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 173-178.
8. Blatter M, Fluckiger U, Entenza J, Glauser MP, Francioli P. Simulated human serum profiles of one daily dose of ceftriaxone plus netilmicin in treatment of experimental streptococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1.971-1.976.
9. Dorsner CW, Tallan BM, Rouse MS, Steckelberg JM, Chambers HC, Wilson WR et al. Effect of gentamicin dosing interval on ceftriaxone or penicillin treatment (Rx) of *viridans* streptococcal experimental endocarditis [resumen 700]. Atlanta: Programs and Abstracts of the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, 1990.
10. Chambers H, Kennedy S, Fournier M, Rouse MS, Wilson WR. Ceftriaxone vs penicillin alone and with gentamicin in *viridans* streptococcal aortic valve endocarditis [resumen 701]. Atlanta: Programs and Abstracts of the 30th Interscience Conference on

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, 1990.
11. Gavaldà J, Pahissa A, Almirante B, Laguarda M, Crespo E, Pou L et al. Effect of gentamicin dosing interval on therapy of *viridans* streptococcal experimental endocarditis with gentamicin plus penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2.098-2.103.
  12. Fluckiger U, Moreillon P, Blaser J, Bickle M, Glauser MP, Francioli P. Simulation of amoxicillin pharmacokinetics in humans for the prevention of streptococcal endocarditis in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2.846-2.849.
  13. Fluckiger U, Segessenmann C, Gerber AU. Integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem in a human-adapted mouse model. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1.905-1.910.
  14. Gerber AU, Kozak S, Segessenmann C, Fluckiger U, Bangerter T, Greter U. Once-daily versus thrice-daily administration of netilmicin in combination therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in a man-adapted neutropenic animal model. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 233-237.
  15. Gerber AU, Brugger HP, Feller Ch, Stritzko T, Stalder B. Antibiotic therapy of infections due to *Pseudomonas aeruginosa* in normal and granulocytopenic mice: comparison of murine and human pharmacokinetics. *J Infect Dis* 1986; 153: 90-97.
  16. Gerber AU, Stritzko T, Segessenmann Ch, Stalder B. Simulation of human pharmacokinetics profiles in mice, and impact on antimicrobial efficacy of netilmicin, ticarcillin and ceftazidime in the peritonitis-septicemia model. *Scand J Infect Dis* 1991; 74: 195-230.
  17. Legget JE, Fantin B, Ebert S, Totsuka K, Calame W, Mattie H et al. Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. *J Infect Dis* 1989; 159: 281-292.
  18. Mizen L, Woodnutt G, Kernutt I, Catherall E. Simulation of human serum pharmacokinetics of ticarcillin-clavulanic acid and ceftazidime in rabbits, and efficacy against experimental *Klebsiella pneumoniae* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 693-699.
  19. Woodnutt G, Berry V, Mizen L. Simulation of human serum pharmacokinetics of cefazolin, piperacillin, and BRL 42715 in rats and efficacy against experimental intraperitoneal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1.427-1.431.
  20. Woodnutt G, Catherall EJ, Kernutt I, Mizen L. Temocillin efficacy in experimental *Klebsiella pneumoniae* meningitis after infusion into rabbit plasma to simulate antibiotic concentrations in human serum. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1.705-1.719.
  21. Vermot D, Entenza JM, Vouillamoz J, Glauser MP, Moreillon P. Efficacy of clarithromycin versus that of clindamycin for single-dose prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 809-811.
  22. L'Heriteau F, Entenza JM, Lacassin F, Lepout C, Glauser MP, Moreillon P. RP 59500 prophylaxis of experimental endocarditis due to erythromycin-susceptible and -resistant isogenic pairs of *viridans* group streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1.425-1.429.
  23. Entenza JM, Blatter M, Glauser MP, Moreillon P. Parenteral sparflloxacin compared with ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to penicillin-susceptible and -resistant streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2.683-2.688.
  24. Entenza JM, Fluckiger U, Glauser MP, Moreillon P. Antibiotic treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis* 1994; 170: 100-109.
  25. Woodnutt G, Berry V, Mizen L. Simulation of human serum pharmacokinetics of cefazolin, piperacillin, and BRL 42715 in rats and efficacy against experimental intraperitoneal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1427-1431.
  26. Fluckiger U, Segessenmann C, Gerber AU. Integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem in a human-adapted mouse model. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1905-1910.
  27. Woodnutt G, Berry V, Kernutt I, Mizen L. Penetration of amoxicillin, ticarcillin and clavulanic acid into lymph after intravenous infusion in rabbits to simulate human serum pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 695-704.
  28. Gerber AU, Stritzko T, Segessenmann C, Stalder B. Simulation of human pharmacokinetic profiles in mice, and impact on antimicrobial efficacy of netilmicin, ticarcillin and ceftazidime in the peritonitis-septicemia model. *Scand J Infect Dis* 1990; 74 (Supl): 195-203.
  29. Gerber AU, Kozak S, Segessenmann C, Fluckiger U, Bangerter T, Greter U. Once-daily versus thrice-daily administration of netilmicin in combination therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in a man-adapted neutropenic animal model. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 233-237.
  30. Mizen L, Woodnutt G, Kernutt I, Catherall EJ. Simulation of human serum pharmacokinetics of ticarcillin-clavulanic acid and ceftazidime in rabbits, and efficacy against experimental *Klebsiella pneumoniae* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 693-699.
  31. Woodnutt G, Catherall EJ, Kernutt I, Mizen L. Temocillin efficacy in experimental *Klebsiella pneumoniae* meningitis after infusion into rabbit plasma to simulate antibiotic concentrations in human serum. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1.705-1.709.
  32. Hatano K, Wakai Y, Watanabe Y, Mine Y. Simulation of human plasma levels of beta-lactams in mice by multiple dosing and the relationship between the therapeutic efficacy and pharmacodynamic parameters. *Chemotherapy* 1994; 40: 1-7.
  33. Craig WA, Redington J, Ebert SC. Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Supl C): 29-40.

## DISCUSIÓN

J.M. GATELL: ¿Cómo divides los intervalos de tiempo para realizar estas restas y recálculos sucesivos?

J. GAVALDA: Se trata de jugar con la hoja de cálculo. Es decir, debemos conseguir una velocidad de infusión que esté dentro de los intervalos que admite la bomba.

J.L. RODRÍGUEZ TUDELA: ¿Aparecen problemas de toxicidad con la farmacocinética humanizada en los animales? y ¿se comprueban las concentraciones séricas a modo de seguimiento para confirmar que los cálculos del ordenador han sido correctos?

J. GAVALDA: No aparecen problemas de toxicidad. En cuanto a tu segunda pregunta, los estudios se realizan en tres partes: en primer lugar, el estudio de farmacocinética en el animal; en segundo lugar, el modelo matemático y, en tercer lugar, se realiza la comprobación de todo ello en el animal.

J. CANTÓ: Lo presentado estaba básicamente realizado en el modelo de conejo. ¿Se produce este mismo efecto que diferencia la conducta o la respuesta del animal respecto al humano, por ejemplo, en otros modelos como en rata, perro, cerdo o primates?

J. GAVALDA: En animal no roedor no tengo constancia, aunque sí en rata. En rata se ha estudiado y se trabaja en modelos de endocarditis con farmacocinética humanizada y el comportamiento es idéntico; quizás un poco más marcado porque el metabolismo es más acelerado y la vida media resulta mucho más corta.

J. PACHÓN: En el modelo *in vivo* en animal infectado, ¿se ha comparado si utilizando farmacocinética humanizada o no humanizada hay diferencia en los resultados?

J. GAVALDA: No, esto no lo hemos comparado. Se trata de la eterna cuestión. Como bien sabes, en nuestros laboratorios es tremendamente complicado poner un estudio en marcha, conseguir que todo funcione correctamente y acabar el trabajo. Entonces, siempre nos planteamos que realizar estos estudios implicaría muchísimo trabajo y tiempo. Eso quiere decir, a lo mejor, uno o 2 años de trabajo simplemente para validar la necesidad o la obligatoriedad de utilizar farmacocinética humanizada. Parece recomendable que en estudios de eficacia terapéutica, la farmacocinética sea lo más parecido a la humana y por ello lo utilizamos.