

Guía para la realización de Estudios Farmacocinéticos para antimicrobianos de uso en salmónidos

A. EL DISEÑO DEL ESTUDIO DEBE CONSIDERAR 2 ETAPAS:

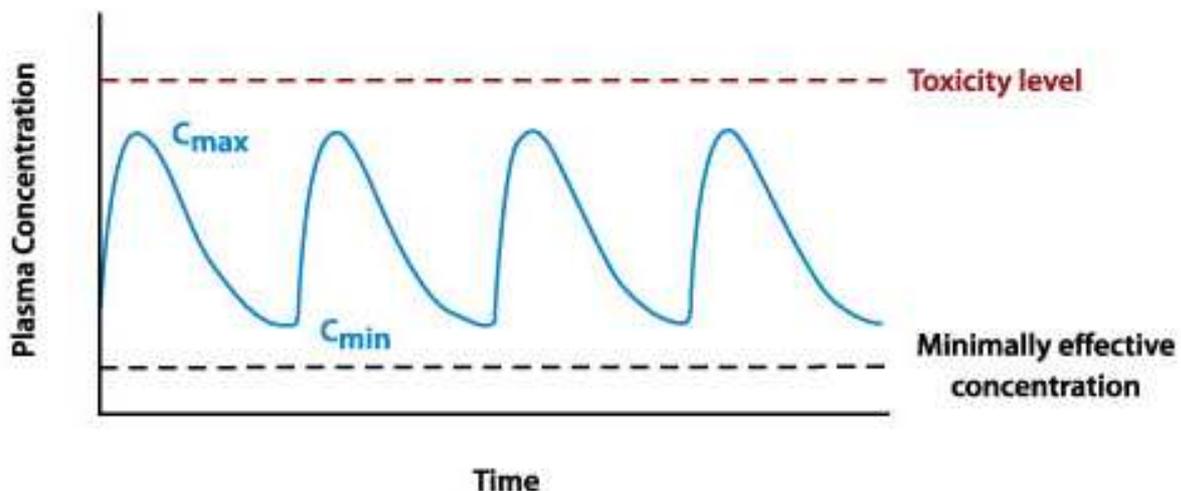
1. Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria 90 (CIM₉₀ o MIC₉₀), para cada patógeno, entendiéndose como tal a **“la menor concentración de antimicrobiano necesaria para impedir o inhibir el crecimiento bacteriano (in vitro) del 90% de las cepas estudiadas, en un ensayo de laboratorio utilizando la técnica de dilución”**.
2. Estudio farmacocinético: determinar la concentración plasmática y tisular del antimicrobiano (ug/ml), obtenida al administrar el medicamento en una dosis y pauta horaria determinada y vía de administración propuesta. Este valor se compara con el valor MIC₉₀ previamente definido.
3. Para los antimicrobianos que se incorporan en los alimentos, es fundamental DEFINIR la formulación del alimento y el método de incorporación de tal forma que de garantías de homogeneidad.

B. TÓPICOS A CONSIDERAR EN ESTUDIO FARMACOCINÉTICO:

Especies de destino: Salmón del Atlántico (*Salmo salar*), Salmón del Pacífico (*Oncorhynchus kisutch*) o Trucha Arcoiris (*Oncorhynchus mykiss*).

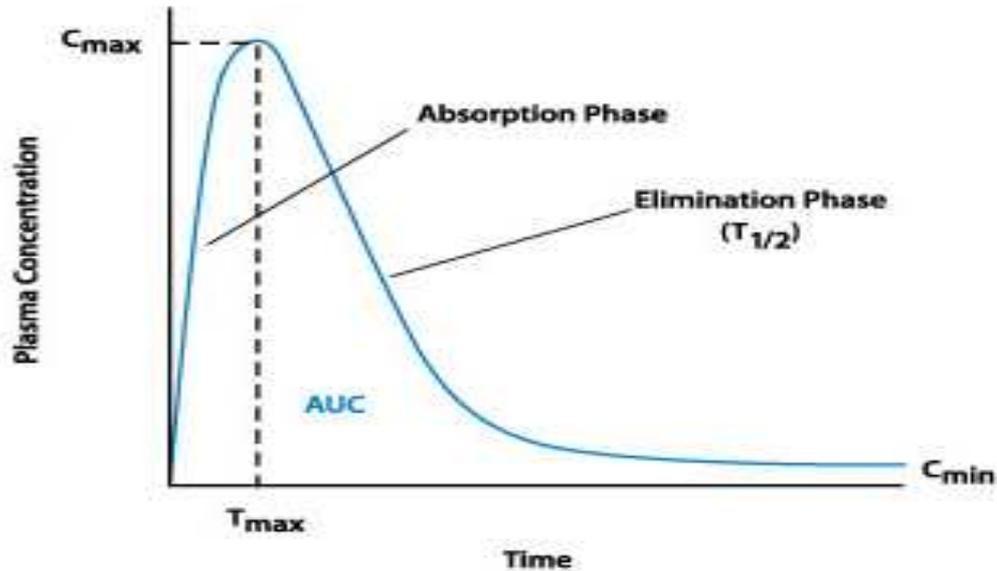
Dosis

- Deberá verificar que la dosis administrada se encuentre por sobre la concentración mínima inhibitoria (MIC₉₀) y por de debajo de la dosis tóxica para la especie de destino.



Parámetros farmacocinéticos:

- Al usar el modelo no compartimental, se debe considerar la determinación de a lo menos los siguientes parámetros:
 - o Concentración máxima (C_{max})
 - o Tiempo de concentración máxima (T_{max})
 - o Área bajo la curva (AUC)

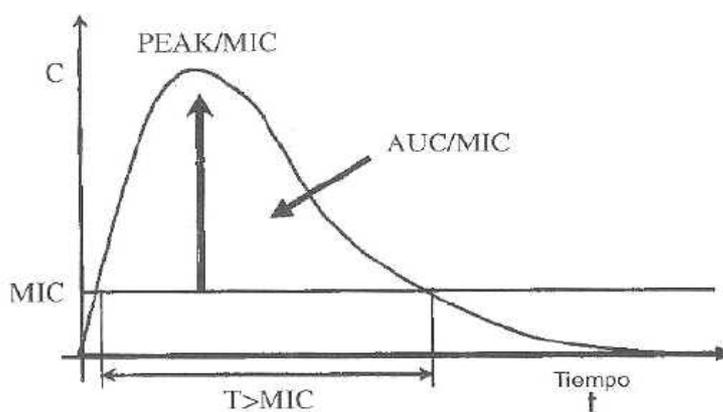


Clasificación de antimicrobianos:

- (a) **Concentración dependiente:** El efecto terapéutico se incrementa a medida que aumenta la concentración del antimicrobiano por sobre el MIC.
Ej: Aminoglucósidos, Fluorquinolonas, Penicilinas.
- (b) **Tiempo dependiente:** El efecto terapéutico se ejerce cuando existen concentraciones ligeramente sobre el MIC pero persistentes en el tiempo.
 - o Efecto menos persistente: Ej. Betalactámicos (Amoxicilina), Eritromicina, Florfenicol.
 - o Efecto prolongado: Ej. Tetraciclinas.

Índices de eficacia (en plasma):

- **Coefficiente de inhibición:** Relación entre la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la concentración mínima inhibitoria (MIC_{90}). Se sugiere como valor aceptable ≥ 10 .
- **AUC/ MIC_{90} :** Relación entre el área bajo la curva concentración-tiempo y la concentración mínima inhibitoria (MIC_{90}). Se sugiere como valor aceptable ≥ 125 .
- **T > MIC_{90} :** Intervalo posológico durante el cual los niveles plasmáticos del antimicrobiano están por sobre la concentración mínima inhibitoria (MIC_{90}). Se sugiere como valor aceptable $\geq 50\%$.



Tomado de: *Inter J Antimicrob Agents* 19(2002), 350

Antimicrobiano	Índice de eficacia
Concentración dependiente: Aminoglucósidos, Fluorquinolonas, Florfenicol	$C_{m\acute{a}x}/MIC_{90}$ $T > MIC_{90}$
Tiempo dependiente - efecto prolongado: Tetraciclinas	AUC/ MIC_{90}
Tiempo de pendiente - efecto no persistente: Eritromicina, Betalactámicos, Florfenicol	$T > MIC_{90}$ $C_{m\acute{a}x}/MIC_{90}$

- La elección del índice de eficacia para cada antimicrobiano, deberá estar sustentada mediante bibliografía.
- Si se utilizan valores para los índices de eficacia diferentes a los sugeridos, éstos deberán estar justificados científicamente.

C. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Para la realización del estudio, se recomienda revisar las guías:
 - Conduct of Pharmacokinetic Studies in Animals (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol7en.htm>)
 - Efficacy of Veterinary Medicinal Products for Use in Farmed Aquatic Species (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol7en.htm>)