

de los sistemas TCI y en definitiva, la capacidad predictiva de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos⁽¹⁸⁾. Una interesante discusión sobre este tema también se recoge en Kataria y cols.⁽¹⁹⁾ y en Glass y cols.⁽²⁰⁾.

Hay que tener en cuenta que siempre existirá variabilidad (diferencias) entre las predicciones y la realidad. Ya se ha indicado que un modelo farmacocinético es una representación bastante simplificada de la realidad, el ser humano no es tan sólo tres compartimentos que se comunican ni el fármaco se mezcla de forma uniforme en la sangre nada más entrar. Por otro lado, las características farmacocinéticas individuales de cada paciente no son las del modelo, ya que éstas son promedios o expresiones de los que han intervenido en la construcción del modelo. Por tanto, siempre existirá una «barrera biológica» que impedirá mejorar la eficacia de estos sistemas empleando este tipo de modelos. Quizás el uso de modelos más sofisticados derivados de la técnica de modelización fisiológica permita estrechar más este margen de error, pero por ahora este tipo de modelos sólo se han descrito para animal de experimentación o como extrapolaciones al ser humano basadas en datos de experimentación animal⁽²¹⁾.

IMPORTANCIA DEL MODELO FARMACOCINÉTICO-FARMACODINÁMICO

Las descripciones de la farmacocinética y farmacodinámica de los agentes anestésicos que aparecen publicadas, provienen mayoritariamente de los resultados de estudios de fase 1 o 2 del ensayo clínico. Suelen realizarse en grupos pequeños de voluntarios o de pacientes seleccionados. Los estudios se llevan a cabo administrando el fármaco de forma muy cuidadosa y exacta, sin otros fármacos concomitantes, y obteniendo de forma muy frecuente muestras de sangre o plasma para medir las concentraciones. Al mismo

tiempo, empleando alguna medida del efecto farmacológico, en el caso de los bloqueantes neuromusculares la valoración de respuestas (contracciones musculares) tras neuroestimulación y en el de los opiáceos o los hipnóticos los cambios inducidos en el electroencefalograma, puede caracterizarse la evolución temporal del efecto farmacológico.

A partir de ahí y con métodos sofisticados de análisis estadístico se obtienen los parámetros que definen el modelo farmacocinético-farmacodinámico (volúmenes de distribución y aclaramientos en los diferentes compartimentos, desfase plasma-biofase, potencia del fármaco (C_{50}), efecto basal y máximo, etc.). También la influencia que los factores covariantes (peso, edad, talla, sexo, medicación concomitante, etc.) puedan tener sobre los parámetros. Además puede estimarse la «variabilidad interindividual» —el grado de variación que persiste inexplicada una vez conocidos los parámetros del modelo y las variaciones en ellos, debidas a los factores covariantes estudiados— esperable para cada parámetro, y la variabilidad intraindividual. Es importante conocer dicha influencia. De esta forma a la hora de emplear el modelo para administrar el fármaco, se puede ajustar los parámetros a las características fisiopatológicas de cada paciente. Ejemplos de análisis farmacocinético y farmacodinámico aplicados a fármacos empleados en anestesia aparecen en los artículos de Minto y cols. sobre el remifentanilo^(22, 23) y de Schnider y cols. sobre el propofol^(24, 25).

En la práctica clínica cotidiana, además de los factores antes mencionados, a los pacientes se les administra más de un fármaco con lo que los efectos de uno pueden interferir con la eliminación del otro⁽²⁶⁾, pueden padecer patología concomitante lo que también afectará a la disposición del fármaco por el organismo y pueden tener diferentes edades, peso, etc. Todo ello puede alterar tanto el tiempo que esté el fármaco presente en sangre, bien por disminución de los mecanismos

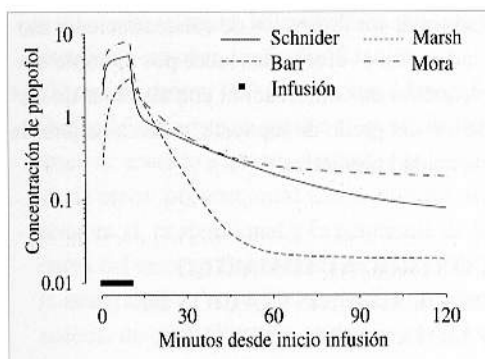


Figura 4. Predicciones de concentración plasmática de propofol. Basados en 4 modelos FC diferentes (referencias en texto).

de distribución o por enlentecimiento de la metabolización o la eliminación del mismo, o afectar a la velocidad de llegada y de aparición (y posterior desaparición del efecto). Esto hará que los parámetros descritos en estudios controlados no sean óptimos en las condiciones clínicas habituales.

La figura 4 representa la interpretación que dan diferentes modelos farmacocinéticos a una misma dosis de propofol administrada mediante una infusión continua de diez minutos de duración. Podemos observar como, dependiendo del modelo escogido, el curso de las concentraciones de propofol es claramente diferente. ¿Significa esto que no es correcto? Ya se ha comentado que los modelos son aproximaciones simplificadas a una realidad mucho más compleja, por tanto, todos tienen su parte de incorrección. Por otro lado, cada uno de ellos proviene de grupos de sujetos específicos: el de Schnider y cols. de voluntarios sanos de diferentes edades^(24, 25), el de Barr de pacientes ingresados y en ventilación mecánica durante un tiempo variable en la UCI postquirúrgica⁽²⁷⁾, el de Marsh y cols. en pacientes a los que se administró propofol y opiáceos de forma concomitante⁽¹⁶⁾, el de Bailey y Mora en pacientes que iban a ser sometidos a cirugía cardíaca⁽²⁸⁾. Siempre que sea posible, el modelo debe

provenir de una población similar a la del paciente que debemos anestesiarse.

También debe tenerse en cuenta la complejidad del modelo. Si el estudio original ha permitido integrar el máximo número de factores covariantes y cada uno de ellos con el suficiente rango, el fármaco ha sido administrado en forma similar a la que emplearemos en el paciente y se han obtenido muestras durante suficiente tiempo como para caracterizar la disposición (farmacocinética) y el efecto (farmacodinámica) del agente terapéutico en cuestión, podremos realizar predicciones que serán más fiables porque permitirán acercarnos más a las características del paciente y a la manera en que se le vaya a administrar el fármaco.

Coetzee y cols. evaluaron distintos modelos farmacocinéticos descritos para propofol, con el objetivo de conocer cual es el más fiable de cara a su empleo en pacientes quirúrgicos. Los autores concluyeron que, aunque no encontraron diferencias clínicas empleando los diferentes modelos estudiados, el modelo descrito en Marsh y cols. es el que mostró una eficacia mayor desde el punto de vista estadístico⁽²⁹⁾. Esto podría explicarse porque el modelo de Marsh fue originalmente descrito a partir de un estudio en el que los pacientes recibían opiáceos, fármacos que pueden afectar a la farmacocinética del propofol. El estudio de Coetzee también se realizó administrando propofol y además una infusión continua de sufentanilo.

También se trata este tema en el artículo de Vuyk et al. En su estudio, el propofol se administró mediante TCI empleando los parámetros de Gepts et al.⁽³⁰⁾. *A posteriori* se compararon las predicciones de otros 4 modelos farmacocinéticos sobre las mediciones de este estudio. En opinión de los autores, aunque clínicamente no hayan diferencias, los errores de predicción aumentaban cuanto más alto era el objetivo a conseguir. Sólo en uno de los dos grupos de pacientes estudiados se empleó alfentanilo de forma concomitante⁽³¹⁾.

