



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA

DISEÑO DE REGIMENES DE DOSIFICACION POR INFUSION CONTINUA ENDOVENOSA

APLICACION FARMACOCINETICA EN TERAPEUTICA

Tesis que en opción al grado de:

DOCTOR EN MEDICINA

presenta:

MCP, ME. Manuel Adame Reyna

Monterrey, Nuevo León

Marzo 1994

TD
RM30
.5
A3
C.1



1080071417



BIBLIOTECA



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA

**DISEÑO DE REGIMENES DE DOSIFICACION POR INFUSION CONTINUA
ENDOVENOSA**

APLICACION FARMACOCINETICA EN TERAPEUTICA

Tesis que en opción al grado de:

DOCTOR EN MEDICINA

presenta:

MCP, ME. Manuel Adame Reyna

Monterrey, Nuevo León
Marzo 1994



BIBLIOTECA

TD
RM301
.5
A3



**DISEÑO DE REGIMENES DE DOSIFICACION POR INFUSION CONTINUA
ENDOVENOSA**

APLICACION FARMACOCINETICA EN TERAPEUTICA

Por

Manuel Adame Reyna

Aceptada por la Subdirección de Investigación y Estudios de Post-Grado

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Nuevo León

Comisión de Tesis:


Dr. med. Nancy E. Fernández Garza


Dr. med. J. Miguel Reyes Amézcuca


Dra. Sc. hum. Martha Guerrero de Viader


Jorge Valenzuela-Rendón, MCP, PhD.


Dr. Ing. Quim. José M. Viader Salvadó



BIBLIOTECA

Trabajo realizado en el Departamento de
Farmacología y Toxicología

Facultad de Medicina

**Universidad Autónoma de Nuevo León
UANL**

-0-

Departamento de Anestesiología

Hospital de Especialidades en Traumatología y Ortopedia
N° 21

**Instituto Mexicano del Seguro Social
IMSS**

Asesor:

Dr. Ing. Quim. José María Viader Salvadó

Coasesora:

Dra. Sc. *hum.* Martha Guerrero Olazarán

Parte del contenido en el presente trabajo fue aceptado para impresión y publicación:

M. Adame-Reyna, M. Guerrero-Olazarán, R. Belmontes-Hernández, J.M. Viader-Salvadó
"Diseño experimental farmacocinético en fase preclínica. Aplicación a una antracenona natural
con actividad biológica" *Rev. Invest. Clin.*

Agradecimiento:

**[CONACYT]
CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA**

por la beca académica otorgada con oficio 52 616

Area: Ciencias Biomédicas.

Grado: Doctorado.

Disciplina: Medicina.

Especialidad: Farmacología y Toxicología.

Dedicatoria:

**A la memoria de mi padre Miguel Adame Herrera,
a mi madre Yolanda Reyna.**

CONTENIDO

1.	INTRODUCCION	1
2.	ANTECEDENTES	2
2.1	Modelos matemáticos compartimentales	6
2.2	Simulación, aplicación en regímenes de dosificación	11
3.	JUSTIFICACION	13
4.	ORIGEN DEL PROBLEMA	14
5.	OBJETIVOS	15
5.1	Objetivo general	15
5.2	Objetivos específicos	15
6.	MATERIAL Y METODO	17
6.1	Diseñar un diagrama de flujo farmacocinético	17
6.2	Determinar parámetros farmacocinéticos	19
6.3	Predecir la dosificación para las Infusiones [Q ₁ -Q ₂]	23
6.4	Comprobar clínicamente el régimen de dosificación	27
7.	RESULTADOS Y DISCUSION	31
7.1	Diagrama de flujo farmacocinético	31
7.2	Parámetros farmacocinéticos	33
7.3	Predicción de la dosificación para las Infusiones [Q ₁ -Q ₂]	36
7.4	Comprobación clínica del régimen de dosificación	37
8.	CONCLUSIONES	45
9.	BIBLIOGRAFIA	46

1. INTRODUCCION

Un fármaco o medicamento es una sustancia química que al ser aplicado a un sistema biológico, modifica o provoca una respuesta, que puede ser favorable o desfavorable; si la modificación es desfavorable, se habla de respuesta *tóxica*; si la modificación es favorable, se habla de respuesta *terapéutica*. En particular, terapéutica se ocupa de todo aquello que puede emplearse para curar o aliviar enfermedades.

El concepto de terapéutica es amplio, sin embargo se integra en dos ramas principales: la rama *médica* y la rama *quirúrgica*. De especial interés y para los fines del presente estudio, es la terapéutica médica, la cual emplea agentes químicos (sustancias, fármacos o medicamentos), para así adentrarse a la *terapéutica farmacológica*.¹

De esta forma a la modificación o respuesta de un sistema biológico provocado por la administración de un fármaco que interacciona de manera reversible o irreversible con su receptor se le denomina *efecto*. El vocablo proviene del latín *effectus*, de *efficere*, de *facere*: hacer. Siglo *xiv* - Lo que produce una causa.

La causa que produce una respuesta específica es la acción de *dar*, de *didonai*, del griego *dosis*: dosis. Siglo *xv* - Cantidad o porción de una cosa;^{2,3} con ello se establece que el raciocinio para provocar una magnitud de efecto específico, depende de la cantidad, dosis.

Philippus Theophrastus Aureolus Bombastus von Hohenheim [1492-1541],⁴ común conocerlo por su interpretación grecolatina "Paracelsus"; definió en el contexto de su "*Kämtner Schriften*", Tercera Defensa.⁵ [fotografía página 21, línea 5-7, de una copia en *Drey bücher*, edición de Colonia, 1564. Salzburg Museum, Austria] lo siguiente:

..... . Was ist das nit giff ist? alle ding sind
giff/und nichts ohn giff/Allein die dosis macht
daß ein ding kein giff ist

(*Que hace que no sea veneno ? todas las cosas
son veneno/y nada es sin veneno, solo la dosis
hace que una cosa no sea veneno.*)

Este fue el origen histórico de la relación *dosis-respuesta*, del que "Paracelsus" estableció el concepto primordial *dosis* de manera *cuantitativa*; describió el comportamiento de un sistema biológico, que a valores altos de dosis "las cosas" pueden dañar (*veneno*); a valores menores de dosis (*terapéutica*) "las cosas" pueden curar (no son veneno) y a valores de dosis muy inferiores se establece el *umbral-no efecto* (*umbral mínimo*) en el cual no existe manifestación de efecto.^{6,7,8} A éste raciocinio de dar (*régimen*) enfocado para producir la terapia óptima, se le designa *dosificación*.

2. ANTECEDENTES

Para demostrar y difundir lo enunciado por "Paracelsus", transcurrieron varios siglos. El avance de mayor significancia referente al *efecto*, se presentó con los estudios realizados por Langley [1905] y Erlich [1907], con el desarrollo de la teoría de *receptores celulares* específicos para fármacos.⁹

Gracias a ello, en la actualidad se afirma que el efecto favorable o desfavorable que provocan los fármacos, es dependiente de la dosis, y se efectúa generalmente por *interacción molecular* entre el fármaco y ciertos *receptores específicos*. Estos receptores son *componentes macromoleculares de las células*; por consiguiente, se postulan nuevos conceptos para definir la relación entre dosis y magnitud de efecto clínico.

El concepto de la relación *dosis-respuesta*, descrito inicialmente por "Paracelsus", se planteó en *términos cuantitativos* con una expresión *matemática* del siguiente tipo:

$$E=f(D) \quad [1]$$

La ecuación N°1 define que el efecto biológico, [E], de una sustancia, se establece, [=], con una dependencia o está en *función cuantitativa*, [f], de una determinada dosis administrada, [D].

La evolución científica y los avances tecnológicos, permiten describir en forma explícita, que la bioactividad de una sustancia administrada a un individuo, depende indirectamente de la *concentración plasmática* [C_p],^{10,11} la contraparte u ortodoxia, es que depende directamente de la concentración o número de receptores específicos ocupados (interacción Fármaco-Receptor); a esta interacción se le define "*actividad intrínseca*", [α]. Este refinamiento se establece con la *teoría de receptores*, basada en la *ley de acción de masas* y se expresa en términos de *afinidad*, [K], y *capacidad de unión* [β], caracterizadas respectivamente por dos constantes. La concentración que se puede alcanzar en los receptores de un sistema biológico depende de algunos factores tal como la *vía de aplicación*, *fracción de la dosis que se absorbe*, [F], los *intervalos "tiempo"* entre las dosis, [τ], las constantes de *velocidad de absorción, distribución, metabolismo y excreción*, [κ], y de un *volumen virtual de distribución* de la sustancia, [V]. La introducción de los términos citados en la ecuación N° 1, tienen como consecuencia la transformación en la siguiente:¹²

$$E = f(C, \alpha) = f(D, \tau, F, V, \kappa, \beta, K, \alpha) \quad [2]$$

Estos símbolos, además de describir la dependencia de una manifestación clínica denominada efecto; integran dos disciplinas. La primera, describe *matemáticamente* los aspectos o cambios *cuantitativos de concentración* plasmática dentro de un organismo intacto. La segunda, describe la caracterización de las propiedades *químicas-terapéuticas* de los fármacos, referente a la *activación farmacológica de receptores*. A estas disciplinas se les denomina respectivamente *farmacocinética y farmacodinamia*.

Las dos disciplinas forman una *farmacología científica*, en la cual los aspectos que describen el comportamiento o respuesta farmacológica, provocada por las características Químicas-Farmacológicas [Q-F] y por la interacción Fármaco-Receptor [F-R], quedan incluidas en algunas de las dos ramas que la constituyen.^{13,14}

Farmacocinética [D, F, τ , V, κ] [3]

Farmacodinamia [K, β , α] [4]

De particular importancia para el diseño de un régimen de dosificación con relación a una magnitud de efecto deseado, [E], y a una determinada concentración plasmática [C_p], lo constituye la disciplina *farmacocinética*. Con ella, usualmente se adecuan las constantes que describen el comportamiento de un fármaco en particular, para predecir la magnitud de efecto deseado.^{16,16,17}

Sistematizar una gran parte de los conocimientos *Farmacocinéticos*, con especial atención a los datos obtenidos en la especie humana y el manejo de los mismos, permitirán en definitiva, su aplicación cotidiana en el campo clínico, incluyendo en ella una evaluación de aspectos costo-beneficio de los servicios de Farmacocinética Clínica para cada medicamento, bajo distintos aspectos que enriquezcan el acervo de datos básicos o eventos biológicos en términos matemáticos; estos datos tienen un significado definido y se expresan con ecuaciones para fundar la relación que existe entre el movimiento de los organismos y las fuerzas que actúan sobre ellos. Estos conceptos farmacocinéticos se pueden explicar con palabras y son útiles en la *planeación y predicción* de los *regímenes de dosificación*,^{18,19,20,21,22,23} si fuese necesario, perfeccionar y reajustar la dosis o la vía de administración, al tomar como base el registro seriado de la concentración plasmática, pero también, en determinados casos, la medición directa de la respuesta clínica o evaluaciones indirectas de la misma; en el proceso se debe ponderar factores tales como la necesidad terapéutica y el tiempo que se desea mantener el efecto. (Figura 1).

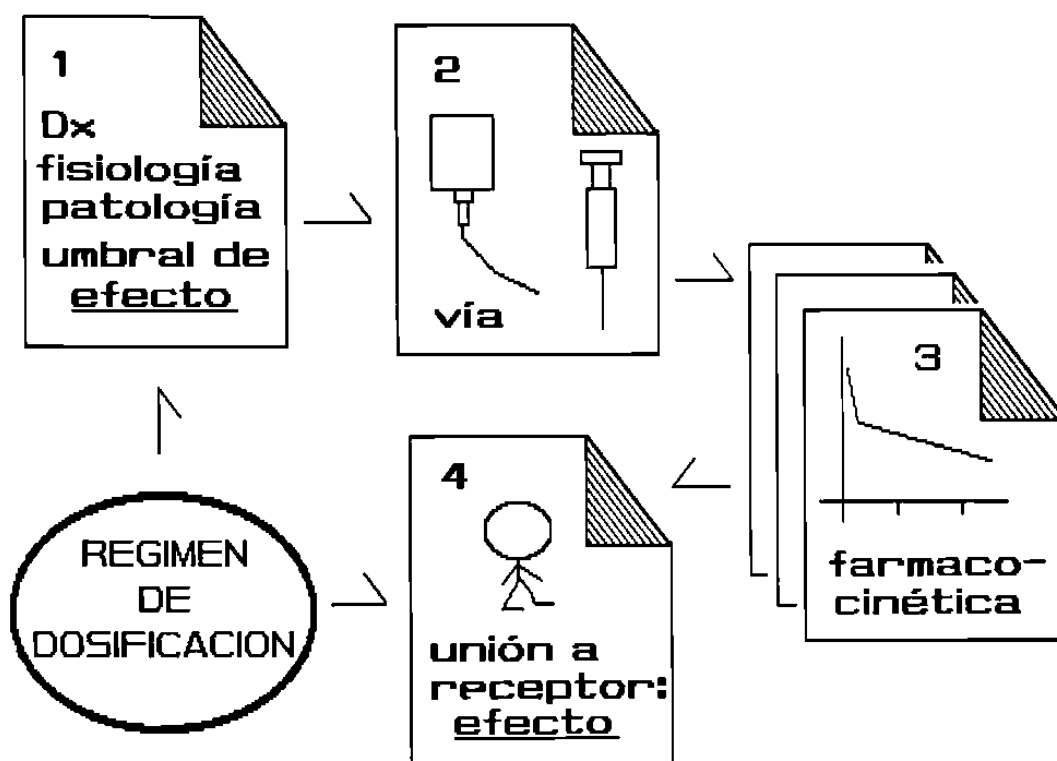


Figura 1. Diseño de un régimen de dosificación para un fármaco, en base a factores patológicos, fisiológicos, vía de administración, conocimientos farmacocinéticos y primordialmente la manifestación clínica una vez alcanzada la concentración plasmática del umbral al que se desea la magnitud del efecto deseado (opción controlada por un régimen de dosificación con fundamentos farmacocinéticos).

Torsten Teorell, fisiólogo y biofísico médico creador de *farmacocinética* [1937], aplicó los principios de movimiento, *Cinética*, al vocablo griego que se utiliza para designar medicamentos y veneno, "*φαρμακον*" (*phármakon*). El término *farmacocinética* fue acuñado por F. H. Dost [1953], quien la definió como "*la ciencia del análisis cuantitativo entre organismo y fármaco*".²⁴

Como el estudio farmacocinético de las sustancias rara vez se pueden realizar en el receptor de acción, se debe elegir un lugar alternativo de fácil acceso, en donde sea posible *cuantiar* el fármaco. El tejido sanguíneo, en particular el plasma, ofrece estas opciones para el estudio; además, en el plasma se refleja la cantidad de sustancia que deberá existir en los receptores de acción. Esta cuantía de fármaco se expresa en términos *numéricos* de *concentración plasmática* [C_p].^{25, 26, 27, 28}

En *farmacocinética* la serie de datos de concentración plasmática a lo largo del tiempo, se procesan para **representar matemáticamente una parte o la totalidad de un organismo**. Esta representación matemática es indispensable para reducir la serie de datos, a escasos **parámetros significativos** y usar estos datos simplificados para formular **predicciones o diseñar un régimen de dosificación** acerca de una serie de estudios, para cuya realización se requeriría un coste y un tiempo elevado.^{29,30,31,32,33,34} Todos los estudios *farmacocinéticos* tienden a asegurar un método efectivo y real para proporcionar una terapia apropiada, que al ser aplicada en la clínica integran la disciplina acreditada de **Farmacocinética Clínica**.

Los **parámetros farmacocinéticos** que describen el sistema biológico, se determinan matemáticamente; este proceso se realiza en la actualidad con ayuda de una tecnología en base a programas computacionales para proporcionar rapidez, precisión y simulación en determinados eventos biológicos.³⁵ La **simulación farmacocinética** se define como el arte o acto de **construir un modelo** que mejor se ajusta a un sistema biológico, expresado con términos matemáticos y permite describir o predecir el comportamiento farmacocinético.^{36,37} En *farmacocinética*, los modelos con sus respectivos parámetros son una **simplificación de los procesos reales** y su aplicación depende de un conocimiento farmacocinético conjuntamente con la experiencia para interpretar los datos.

2.1 Modelos matemáticos compartimentales

En estos modelos se aplica el concepto de **compartimento**, que con frecuencia es difícil de comprender. Sin embargo, cuando en farmacocinética se habla de compartimentos se refiere a **espacios matemáticos imaginarios**, usualmente descritos en la literatura como **cajas** que pueden representar tejidos u órganos.

En situación límite, el cuerpo humano está compuesto de un número elevado de compartimentos (**cajas**), en donde cada célula y cada componente subcelular es un compartimento pequeño. En la práctica estos mini-compartimentos **no corresponden** literalmente a una **entidad anatómica** en particular, sin embargo se les asigna como componente de un **grupo** de tejidos u órganos donde en cada uno de ellos el fármaco se **distribuye en forma homogénea** y en conjunto integran un **compartimento** que se asigna al utilizar las características del modelo al que se **ajusta matemáticamente**.^{36,39,40}

Se asume que la dosis de todo fármaco que se administra directamente en el sistema vascular por **inyección intravenosa** en forma de **bolo**, atraviesa las barreras de los diferentes tejidos, con una determinada velocidad de **distribución**, esta velocidad depende de las características de la substancia como: tamaño molecular, solubilidad acuosa y en medios orgánicos. A su vez, también es influenciada por el tamaño del tejido que integra un **grupo de órganos** y del flujo sanguíneo que irriga los órganos, para finalmente, alcanzar a determinado **tiempo** el **equilibrio** entre **la sangre y los diferentes grupos de órganos**.^{41,42,43,44,45}

De acuerdo a la **velocidad de distribución** del fármaco dentro de un organismo, este se puede clasificar en **tres modelos matemáticos**: un **compartimento central** [caja 1], que agrupe los **órganos con perfusión elevada** (**tejido sanguíneo, corazón pulmones, cerebro, riñones y órganos endocrinos**); un **compartimento periférico** [caja 2], agrupa a los **órganos con perfusión moderada** (principalmente **musculos**), y finalmente la posibilidad de un **tercer compartimento profundo** [caja 3], que agrupa todo órgano con una **perfusión pobre** (**tejido adiposo, incluye médula ósea**).

Así, los **modelos farmacocinéticos** describen con **términos matemáticos** el evento biológico en un organismo intacto viviente los procesos de: 1.- absorción, (en una administración **endovenosa no existe** absorción), 2.- distribución y 3.- eliminación (metabolismo hepático y depuración renal). Estos eventos son procesos **dinámicos** que constituyen el punto de interés farmacocinético, descritos y evaluados matemáticamente con la serie de datos de concentración plasmática [C_p] versus tiempo⁴⁶ cinético [τ] para obtener como resultado la **curva de mejor ajuste** con sus respectivas **ecuaciones** integradas por los **coeficientes y exponentes**; para así, representar **específicamente** el **modelo matemático compartimental** o el **número de cajas** que le corresponde. Este evento biológico o comportamiento efectuado durante un tiempo es específico para dicho fármaco y el **guarismo** del coeficiente y su respectivo término exponencial, es a su vez específico y diferente al comportamiento de otro grupo de fármacos. Así, el comportamiento específico de los fármacos se puede explicar con **términos exponenciales** que a su vez, representan una caja compartimental del modelo al que se ajusta; las posibilidades compartimentales y sus guarismos específicos se pueden explicar con alguna de las posibilidades matemáticas compartimentales siguientes:^{47,48}

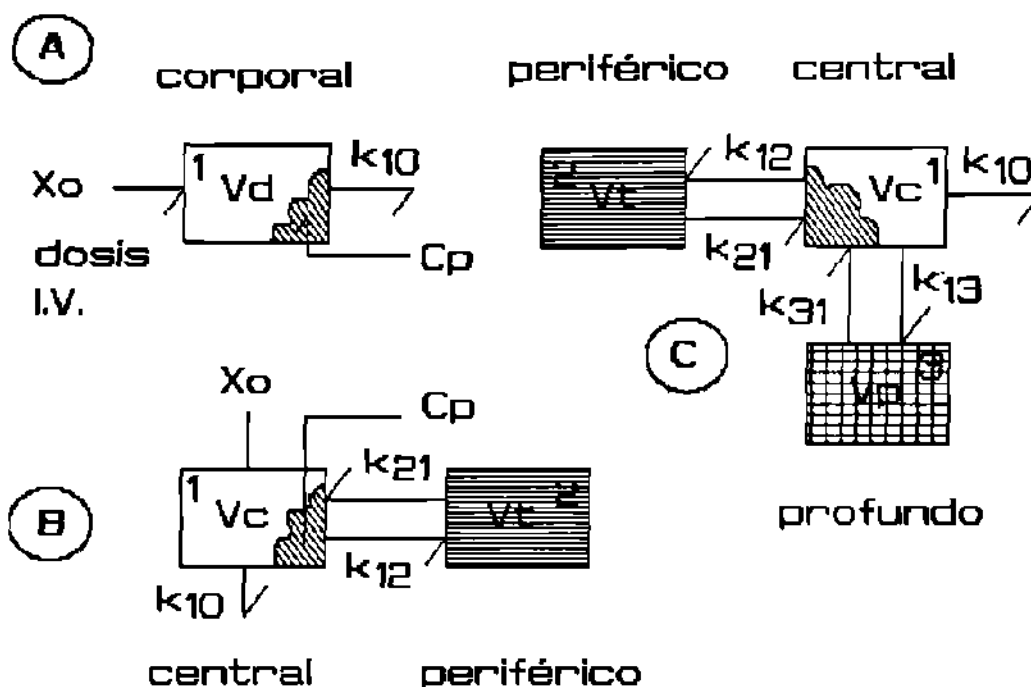


Figura 2. Modelos matemáticos compartimentales que describen un evento biológico (dosificación endovenosa en bolo único), en alguna posibilidad de "n" cajas: central, periférico y profundo (modelos mono, bis y tris compartimental), con sus correspondientes constantes de flujo intercompartimental, volúmenes y concentraciones.

1.- Para un fármaco cuya curva de la serie de datos de concentración plasmática [C_p] versus tiempo [τ] matemáticamente se ajusta a un término exponencial se le agrupa en el modelo matemático de una caja y se le designa el comportamiento *mono-compartmental* (Figura 2A), que a su vez se expresa con la ecuación de un sólo término exponencial:

$$C_p = A e^{-\alpha \tau} \quad [5]$$

2.- Para aquellos fármacos cuya curva de concentración plasmática [C_p] versus tiempo [τ] matemáticamente se ajusta a dos términos exponenciales se le agrupa en el modelo matemático de dos cajas y se le denomina *bi-compartmental* (Figura 2B), y la ecuación que la describe es del tipo:

$$C_p = A e^{-\alpha \tau} + B e^{-\beta \tau}, \quad [6]$$

3.- Para aquellos fármacos que con el proceso matemático su curva se ajusta a *tres términos exponenciales* se les denomina *tri-compartimental* (Figura 2C), y se les agrupa en el modelo matemático de tres cajas, la ecuación que la describe es del tipo:

$$C_P = A e^{-\alpha \tau} + B e^{-\beta \tau} + C e^{-\pi \tau} \quad [7]$$

Esta curva resultante de los datos de concentración $[C_P]$ versus tiempo $[\tau]$ describe el promedio del grupo en estudio y su expresión con la *función exponencial* son específicos para cada fármaco.⁴⁹

El objetivo de farmacocinética es deducir relaciones matemáticas generales, mediante las cuales se describe la *linealidad cinética* de los fármacos entre velocidades de transferencias y concentraciones (o diferencias de concentraciones). En farmacocinética la curva versus tiempo *es siempre función lineal* de la dosis administrada por inyección endovenosa, este hecho es uno de los mejores criterios que se dispone para juzgar si el modelo es o no lineal. Más estrictamente, el modelo es en realidad, la ecuación o la serie de ecuaciones N° 5, 6, 7 susceptibles de describir el sistema propuesto. Todos los diagramas esquemáticos de los compartimientos farmacocinéticos lineales se caracterizan por poseer *constantes de orden uno o de orden cero* para la velocidad de transferencias, para ser de orden uno las de distribución y la de eliminación.

Se asume que la transferencia del fármaco entre los compartimientos (órganos), se realiza durante determinado tiempo por un proceso de primer orden y la diferencia de concentraciones en cada caja, al tiempo en que alcanza el equilibrio, es equivalente al valor de los coeficientes [A, B, C] de las ecuaciones N° 5, 6, 7 (otros autores las denominan A_1, A_2, A_3 respectivamente), los correspondientes exponentes que describen las *pendientes* de la curva semilogarítmica en función del tiempo $[\tau]$, se les denomina $[\alpha, \beta, \pi]$ o por otra literatura $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$. La solución de las ecuaciones diferenciales N° 5, 6, 7 denominadas *mono, bi, tri-exponencial* adquiere una expresión integrada general en forma poliexponencial mediante la ecuación N° 8:

$$C_{P(\tau)} = \sum_{j=1}^n C_j e^{-\gamma_j \tau} \quad [8]$$

En esta ecuación, $C_{P(\tau)}$ significa la concentración plasmática en el instante τ , C_j es el coeficiente iésimo, γ_j es el exponente del iésimo término exponencial.

Para fines conceptuales la disciplina *farmacocinética*, utiliza símbolos, palabras y ecuaciones matemáticas para expresar y predecir el comportamiento de los medicamentos; dependiendo del método de retroproyección o regresión lineal, la ecuación *poliexponencial* es específica para el comportamiento del fármaco en un modelo y debe considerarse en realidad como "promedio" y no como estado exacto, sin embargo es la mejor contribución que prestan los modelos compartimentales para aplicar técnicas matemáticas. Más estricto, el modelo es en realidad la ecuación *poliexponencial* que lo describe. (Figura 3).

El análisis de los datos, ya sea manualmente o mediante un calculador electrónico es normalmente laborioso y exige una cantidad prohibitiva de tiempo. Por otra parte, los métodos obtenidos con una computadora digital, son en general, rápidas, exactas, con operaciones sistemáticas, lo que permite programarlas en la computadora y solucionarlas mecánicamente.

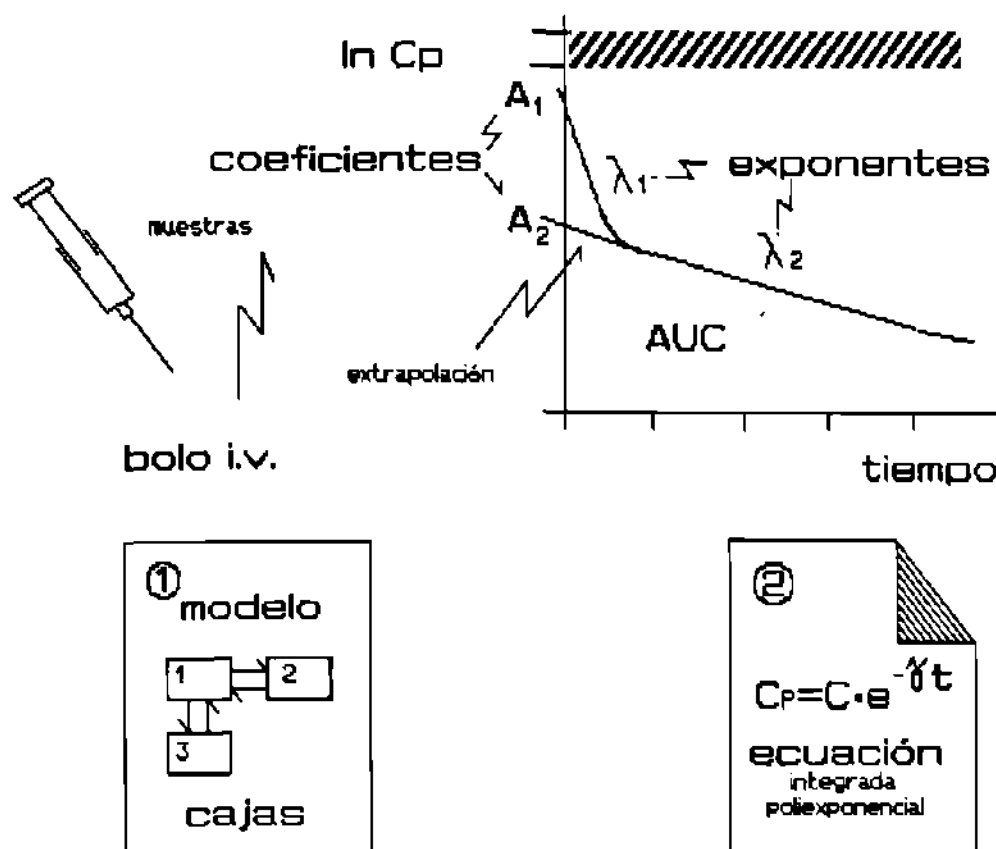


Figura 3. Del proceso matemático por el método de regresión, efectuado para la serie de datos de concentración plasmática $[C_p]$ versus tiempo $[t]$, posterior a una administración en forma de bolo intravenoso dosis única, se obtiene la gráfica de curva que mejor se ajusta, el posible modelo compartimental [cajas] que lo describe y su ecuación poliexponencial específica.

El desarrollo de métodos y la aplicación de términos matemáticos que describen la manifestación clínica, se realizó iniciado el Siglo XX, con Bateman [1910] al desarrollar y publicar la ecuación que aplica la **función exponencial**; le prosiguen autores que contribuyeron significativamente en la utilización de *ecuaciones matemáticas para su aplicación en un diseño terapéutico*. (Tabla 1).⁵¹

Tabla 1. Presentación Cronológica de Cálculos Matemáticos en Farmacocinética (Siglo XX).

1910	Bateman	Función
1927	Widmark	Alcohol Sanguíneo
1937	TEORELL	Cinética de Distribución
1944	Hevesy	Indicadores Radiactivos
1949	Druckrey y Küpfmüller	Análogos Eléctricos
1953	Dost	["Der Blutspiegel"]
1960	Garret	Computadora Análoga
1961	Dettli	Simulador Hidromecánico
	Resignio y Segre	Drogas y Trazadores Cinéticos
1962	Schlender y Krüger-Thiemer	Programa de Computadora Digital
	Bellman	Modelos Matemáticos
	Berman	SAAM: Proceso de Datos
1964	Vanderbeke y W. H. Wagner	VAT 50: Computadora Digital
1966	IBM	1130 CSMP
1969	Metzler	NONLIN
1973	Pfeffer	AUTOAN (Participación del Tiempo)
1974	Sedman y J. G. Wagner	PROPEHET
	Nih	DRUGSIM
1977	v. Hattingberg	RIP (Procedimientos de Iteraciones)
	Lücker	Programa de Iteraciones Múltiples
1980	Tsuei	Predicciones Umbrales (Infusiones)

2.2 Simulación, aplicación en regímenes de dosificación

La introducción de *simulaciones y predicciones por computadora* son de importancia en algunos campos de la medicina. Su aplicación en investigaciones básicas o en la derivación de modelos matemáticos, ha demostrado que es una valiosa herramienta, indispensable en el desarrollo de técnicas óptimas *para predecir o administrar agentes intravenosos*, en este proceso se aplica los conocimientos actuales farmacocinéticos y farmacodinámicos.

El análisis por los *programas computacionales* de simulación-predicción, se basa en un principio donde el fármaco seleccionado, sigue una *cinética lineal* (parámetros farmacocinéticos independientes de la dosis administrada) y su comportamiento se puede explicar con modelos *matemáticos multi-compartimentales*. En estos modelos la velocidad de *intercambio y eliminación* de la droga entre las diferentes cajas se describe en forma matemática por la suma de las *funciones exponenciales*.⁵² Los *programas* procesan *datos numéricos* del comportamiento *específico* del fármaco utilizado, generalmente con el planteamiento de *modelos abiertos bi-compartimental o tri-compartimental*. La predicción y simulación son conocimientos técnicos de la disciplina farmacocinética, que para tener validez clínica, se deben evaluar e innovar en la práctica médica; una vez demostrada la validez, difundir su utilidad. Una disciplina médico-quirúrgica, específicamente *anestesiología*, requiere de estos conocimientos, ya que en la práctica cotidiana se desea un *régimen de dosificación* para obtener una *magnitud de efecto* denominado *estado anestésico*.^{53,54,55,56}

Así, para una magnitud de efecto, denominada *anestesia endovenosa (analgesia + hipnosis)*, por un *período breve* (< 1hr), el programa debe *predecir la concentración plasmática* [C_p], a cualquier tiempo [t], y proporcionar la dosificación para alcanzar la concentración teórica que está en relación con la magnitud de efecto deseado. En tal situación los cálculos matemáticos que debe realizar el programa, derivan de un modelo farmacocinético con un mínimo de *dos cajas* para explicar el comportamiento de cada fármaco seleccionado, expresado por sus *coeficientes y funciones bi-exponenciales* con una ecuación del tipo:

$$y = E = f [C_p, t] \quad [9]$$

$$E = f [C_p(t)] = A e^{-\alpha \tau} + B e^{-\beta \tau} \quad [10]$$

En predicciones por *períodos más prolongados*, horas o días, un modelo de *tres cajas* con sus respectivas *funciones tri-exponenciales* provee adecuadamente los parámetros farmacocinéticos para adecuar una dosificación. En tal situación una tercera función exponencial se añade a la ecuación N° 10 para suscitar la siguiente :

$$y = E = f [C_{P(t)}] = A e^{-\alpha \tau} + B e^{-\beta \tau} + C e^{-\pi \tau} = C e^{-\gamma \tau} \quad [11]$$

Las ecuaciones exponenciales farmacocinéticas las integran, en términos generales, un valor de concentración plasmática, $[C_P]$, a determinado tiempo, $[t]$; que integrada se estructura con el término $[C_{P(t)}]$. Los exponentes de los términos exponenciales que caracterizan las diferentes pendientes de la curva se asignan como $[\alpha, \beta, \pi]$ o $[\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3]$, finalmente los coeficientes que ejemplifican los valores en los interceptes de las extrapolaciones se les denomina $[A, B, C]$ o por otros autores como $[A_1, A_2, A_3]$ y representan el valor teórico de la concentración plasmática a la cual alcanza el equilibrio cada una de las cajas compartimentales $[C_1, C_2, C_3]$. Con esto, podría definirse la *linealidad cinética* como una *proporcionalidad directa entre velocidades de transferencia y diferencias de concentración*. Más estrictamente, el modelo es en realidad la serie de ecuaciones susceptibles de describir el sistema propuesto con diagramas esquemáticos y representaciones gráficas de las que se deducen las ecuaciones de dos o tres compartimientos.^{57,58,59} (Figura 4).

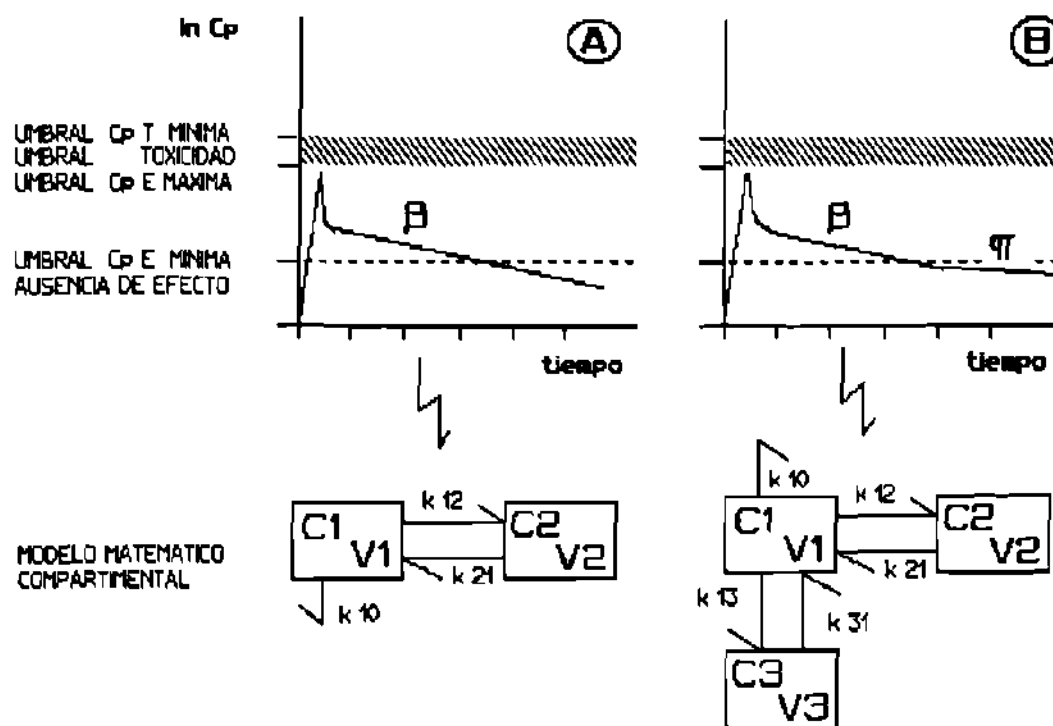


Figura 4. Concentración plasmática versus tiempo, posterior a una administración endovenosa única en bolo, para dos fármacos diferentes, en cada gráfico se representa el valor mínimo y máximo de los umbrales que repercuten en una magnitud de efecto o la ausencia de este, además se esboza la curva resultante con las respectivas pendientes que caracterizan el comportamiento del fármaco en alguna de las posibilidades de un modelo compartimental al que se ajuste matemáticamente y del que se derivan las constantes de flujo intercompartimental, para tener como resultado un comportamiento farmacocinético de dos cajas (A), o uno de tres cajas (B).

JUSTIFICACIÓN

Los datos *farmacocinéticos y farmacodinámicos*, utilizados para calcular los parámetros farmacocinéticos, representan los valores promedio de voluntarios y de algunos pacientes sin enfermedad. Por lo tanto, la concentración plasmáticas y su efecto farmacodinámico, se interpreta como la normalidad o promedio de un grupo estandarizado de pacientes.

Además, en un *programa* se contempla la variación de los datos *farmacocinéticos* y el *algoritmo o diagrama de flujo*, realiza subrutinas para individualizar los datos *farmacocinéticos* al relacionarlo con características específicas;⁶⁰ generalmente, con la *masa corporal* [40 a 100 kg], con la edad, [20 a 85 años], y en otras situaciones efectúa el proceso indispensable en la que los datos cinéticos se alteran por consecuencia de una enfermedad sistémica que *altere* la cinética con *predominio en la eliminación*.^{61,62,63}

En los últimos años se ha demostrado de modo convincente el valor de la determinación de las concentraciones plasmáticas. *Sin embargo, son asimismo superfluos e innecesarios para medicamentos cuya intensidad de acción puede juzgarse exactamente durante su utilización clínica*;⁶⁴ en ésta situación, la *predicción* del régimen de dosificación para pacientes por individual se puede *refinar y reajustar* por medio de la respuesta clínica, sea directamente o indirectamente,^{65,66,67} según los cambios observados en ciertos parámetros, por ejemplo: frecuencia cardíaca y presión arterial.^{68,69}

4. ORIGEN DEL PROBLEMA

Para la mayoría de los medicamentos, existe variabilidad en la magnitud de *efecto terapéutico*, asimismo variabilidad en la *respuesta no deseada o tóxica*. Habitualmente estos valores de respuesta biológica, provocada por una dosis, sólo se solapan en determinada magnitud de *dosis* y por tanto se da la circunstancia de que **una dosis es eficaz y no tóxica**; al aplicar este principio en *farmacocinética*, se relaciona la concentración plasmática *versus* magnitud de efecto, al medir los niveles en sangre (plasma o suero) para establecer el **valor promedio de los umbrales terapéuticos o concentración plasmática mínima y máxima eficaz**.^{70,71} Asimismo, se determina en clínica qué factores patológicos, como la insuficiencia renal, o la insuficiencia hepática; afectan la depuración del fármaco y por consecuencia la curva normal farmacocinética, para ajustar o adecuar la dosificación.

En la práctica médica anestesiológica, se utilizan medicamentos de interacción reversible con los receptores específicos, para obtener una *magnitud de efecto anestésico*. Estos medicamentos se administran *endovenosamente*, habitualmente en bolos intermitentes, situación que provoca *elevaciones* en la curva concentración-tiempo durante la fase de distribución, incluso en el estado estacionario. Estas elevaciones, pueden no obstante originar un efecto indeseado o tóxico. Además, como la respuesta está directamente relacionada con la concentración plasmática y durante el tiempo que permanece en el compartimiento central, estas *fluctuaciones* de concentración plasmática también provocan *fluctuaciones en el efecto (no es constante)* y por consiguiente difícil mantener constante la magnitud deseada del efecto.⁷² (Figura 5).

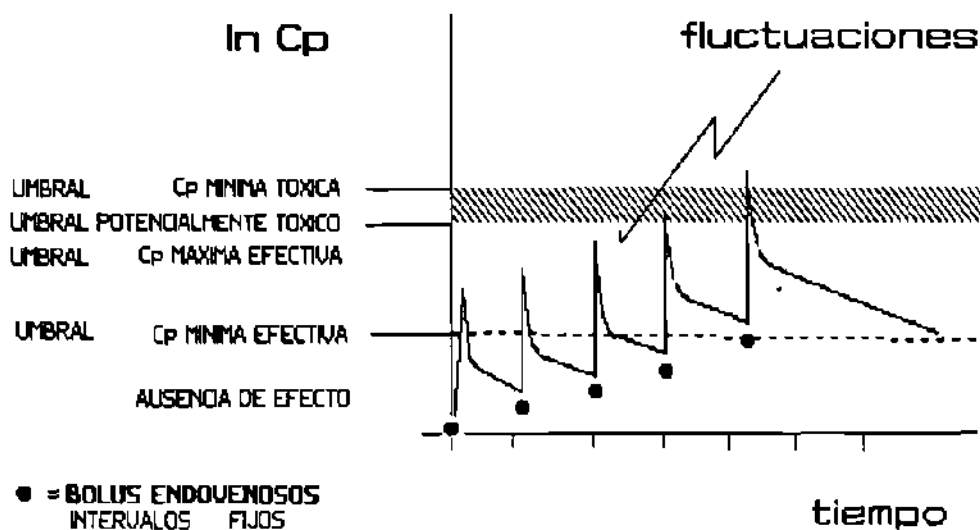


Figura 5. Fluctuaciones en la concentración plasmática provocadas con un régimen de dosificación por bolos endovenosos a intervalos fijos y dosis equivalentes; con ello, se produce incrementos "picos", que descienden de acuerdo a la cinética lineal del fármaco para provocar fluctuaciones, y finalmente repercutir en la magnitud del efecto clínico (no se manifiesta constante el efecto).

5. OBJETIVOS

Con las técnicas computacionales actualmente disponibles y los conocimientos farmacocinéticos que se posee, habrá que elaborar un diseño de dosificación que atenúe o elimine las fluctuaciones en la concentración plasmática, para proveer una magnitud de efecto deseado sin fluctuaciones durante el lapso establecido o requerido. Para solucionar el planteamiento del presente trabajo de investigación, se postulan los siguientes objetivos:

5.1 Objetivo general

Poner a prueba un régimen de dosificación con dos velocidades de infusión consecutivas [Q₁-Q₂], cuantificados por un diagrama de flujo farmacocinético compartimental, para un grupo determinado de fármacos con aplicación clínica en anestesiología.

5.2 Objetivos específicos

Para realizar y comprobar el *objetivo general* se plantearon *cuatro objetivos específicos*; se enfatiza que la realización es secuencial, por tanto la verificación de cada uno es necesaria para el *específico* que le precede. (Figura 6).

1. **Diseñar** un diagrama de flujo farmacocinético que cumpla la metodología farmacocinética para resolver el objetivo general.
2. **Determinar** parámetros farmacocinéticos.
 - a) Diseño experimental para procesar datos y poner a prueba el programa en la determinación de parámetros farmacocinéticos en un compuesto novel.
3. **Predecir** la dosificación para las infusiones [Q₁-Q₂].
 - a) Poner a prueba el programa en el proceso de datos específicos farmacocinéticos recabados de la literatura, para predecir la dosificación de los fármacos involucrados.
4. **Comprobar** clínicamente el régimen de dosificación.

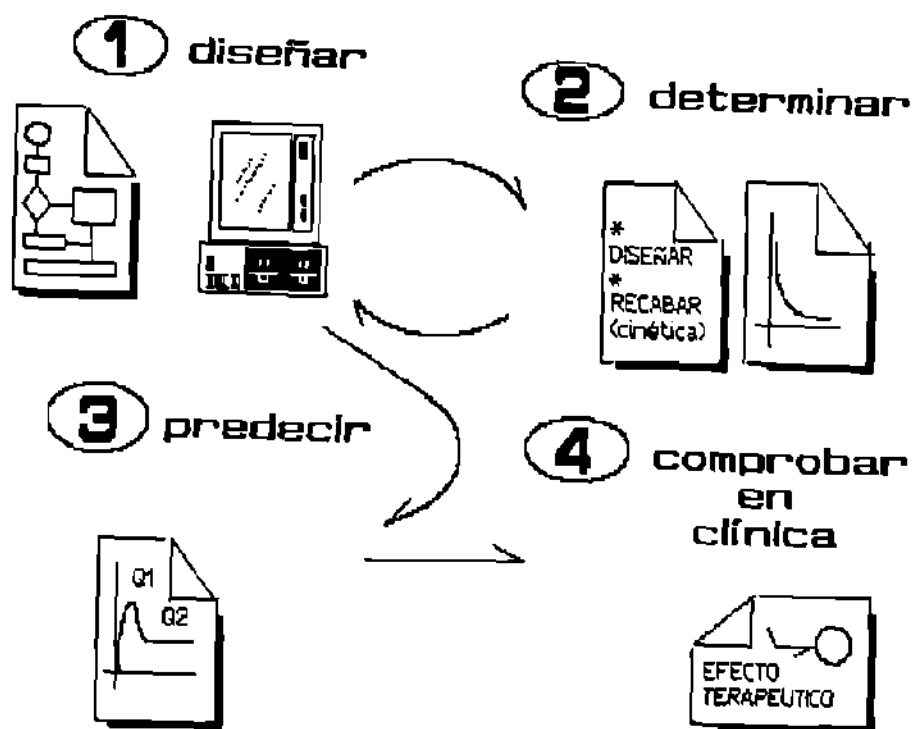


Figura 6. Objetivos específicos y la secuencia propuesta para poner a prueba un "diseño" de dosificación específico. El primer objetivo comprende el diseño matemático con la elaboración del diagrama y su correspondiente "esqueleto" computacional con la respectiva comprobación operativa (1); comprobado el proceso matemático el segundo aspecto es comprobar la utilidad en un evento biológico para explicarlo en términos matemáticos (2); demostrada la eficacia para determinar el evento biológico y explicarlo con términos cuantitativos se está en la posibilidad de procesar estos datos de cualquier sustancia y predecir su comportamiento o dosificación durante el tiempo requerido (3); el objetivo siguiente es el resultado final de los anteriores y corresponde a la innovación o difusión posterior a la comprobación clínica, de un método de dosificación específico que utiliza dos velocidades consecutivas de infusión con relación a una determinada magnitud de efecto deseado en la especialidad médica de anestesiología.

6. MATERIAL Y METODO

6.1 Diseñar un diagrama de flujo farmacocinético

Las operaciones que implica el modelado farmacocinético, ya sea manualmente o mediante una calculadora electrónica es, normalmente laboriosa y exige una cantidad prohibitiva de tiempo. Por fortuna las operaciones matemáticas son generalmente sistemáticas, lo que permite programarlas en una computadora y solucionarlas mecánicamente.

Material:

- Maquina computadora personal IBM
- 386, 25 mHz
- 4 MB RAM
- 80 MB disco fijo
- Unidad de lector (diskettes) A tipo 1.44 MB, 3,5"
- Monitor SVGA color Photo Graphic™
- Tarjeta co-procesador matemático
- PC-Microsoft DOS 5.0
- BASIC turbo file
- Periféricos [ratón (mouse)]
- Impresora HP DeskJet 500
- Discos (diskettes) 3.5" (DS, HD, 2.0 MB)

Método:

Se realizó un diagrama de flujo farmacocinético con dos subrutinas específicas, desarrolladas y diseñadas para aplicación práctica. En una subrutina [CUR-FIT], se realizó el algoritmo necesario para la estimación primaria de las ecuaciones multiexponenciales, (denominados parámetros farmacocinéticos iniciales) de la serie de datos experimentales de la concentración *versus* tiempo; con aplicación del método matemático: *análisis de regresión no lineal* método de GAUSS-NEWTON e iteración de MARQUARDT. 73,74,75,76,77,78,79,80

Instrucciones operativas.

-ENTER	Inicio de opciones.
-CLR (0)	Limpia los datos y ajusta los guarismos a precisión P=8.
-INP (1)	Entrada de datos de concentración <i>versus</i> tiempo.
-NEW (2)	Busca nuevos términos.
-ALL (3)	Comige C-GAMMA.
-PRE (4)	Entrada de precisión.
-PRN (5)	Imprime C-GAMMA.
-PANTALLA (6)	
-EXIT (7)	Salida del proceso.

Obtenidos los parámetros iniciales, se introdujeron en la subrutina BIOEXP (*dosificación*), por medio de las instrucciones operativas propias del diagrama; en éste procedimiento se determinó el valor de las velocidades de infusión secuenciales *rápida* y *lenta* [Q₁-Q₂].

-BIOEXP	Nombre del programa (subrutina del algoritmo).
-ENTER	Inicio del programa.
-CONC	Concentración en estado estable deseada C [∞] .
-VOL ₁	Volumen de distribución Vd ^p .
-K ₁₀	Constante de velocidad intercompartimental.
-ALFA- α	Valor de la pendiente con predominio en distribución.
-BETA- β	Valor de la pendiente con predominio en eliminación.
-TAO- τ	Tiempo al que se desea el equilibrio.

Se registró en pantalla el resultado de cada subrutina y representó el valor específico para cada simulación; estos valores representaron las predicciones y fueron utilizadas en el diseño de dosificación por infusión para su comprobación clínica.

6.2 Determinar parámetros farmacocinéticos

Este segundo objetivo específico, puso a prueba el programa computacional derivado del diagrama de flujo para determinar los parámetros farmacocinéticos y expresarlo con la ecuación poliexponencial, en ello el proceso matemático de la concentración plasmática contra tiempo, de cualquier fármaco, es lo primordial; la sustancia es indiferente.

Material:

- Conejo de la raza Nueva Zelanda
- Ringer lactato (Solución Hartmann HT, Pisa) 250 ml
- Ketamina (DISOCIANEST, 20th) 10 ml, 50 mg/ml
- Fentanil (FENTANEST, Janssen) 10 ml, 50 µg/ml
- Lidocaína (LOCANEST-E) 30ml, 20 mg/ml
- Heparina (HEPARth, 20th) 10 ml, 1 000 U.I./ml
- Catéter de teflón 17 G 35 mm (Punzocat, Vizcarra S.A.)
- Catéter de teflón 14 G 50 mm ϕ 2.5 mm (VASOCAN BRAUNULE, Braun Melsungen)
- Catéter de teflón 16 G 50 mm ϕ 1.7 mm (VASOCAN BRAUNULE, Braun Melsungen)
- Catéter de teflón 18 G 33 mm ϕ 1.2 mm (VASOCAN BRAUNULE, Braun Melsungen)
- Catéter Peridural radio-opaco 18 G 1 000 mm ϕ 0.45 x 0.85 mm (PERIFIX 300 MINI-SET, Braun Melsungen)
- Catéter radio-opaco para cateterizar vena cava 18 G 370 mm ϕ 1.1 x 1.7 mm con guía de acero cromo niquelado 600 mm ϕ 0.89 mm y dispensador Köcher (CERTOFIX S37, Braun Melsungen)
- Catéter radio-opaco para cateterizar vena subclavia 16 G 320 mm ϕ 1.1 x 1.7 mm (CAVAFIX CERTO 338, Braun Melsungen)
- Sutura quirúrgica absorbible, ácido poliglicólico 67 cm con aguja atraumática T-5 26 mm (DEXON "S" 3-0, 67 cm, DAVIS+GECK)
- Sutura quirúrgica absorbible, intestino de borrego, 67 cm con aguja atraumática 3/8 círculo de corte invertido CEE-4 (CATGUT simple 000, 67 cm, DAVIS+GECK)
- Sutura quirúrgica no absorbible, seda negra trenzada, 75 cm con aguja atraumática 1/2 círculo, redonda T-5 26 mm (SEDA ANACAP 00, DAVIS+GECK)
- Equipo de venodisección.
- Venda enyesada de 5 cm x 3 m (Gypsona)
- Tubos heparinizados con tapón
- Centrifuga CRU-5000 (DAMON/IEC DIVISIO)
- Columnas Sep-Pak C₁₈ (Waters)
- Capilares minicaps 2 y 4 µl (Hirschman Labor Glas)
- Cromatofolios AL de Silicagel 60 (Merck)
- Espectrofotómetro ZEISS PMQ3
- Integrador Autolab-Minigrator (Spectra-Physics)

Método:

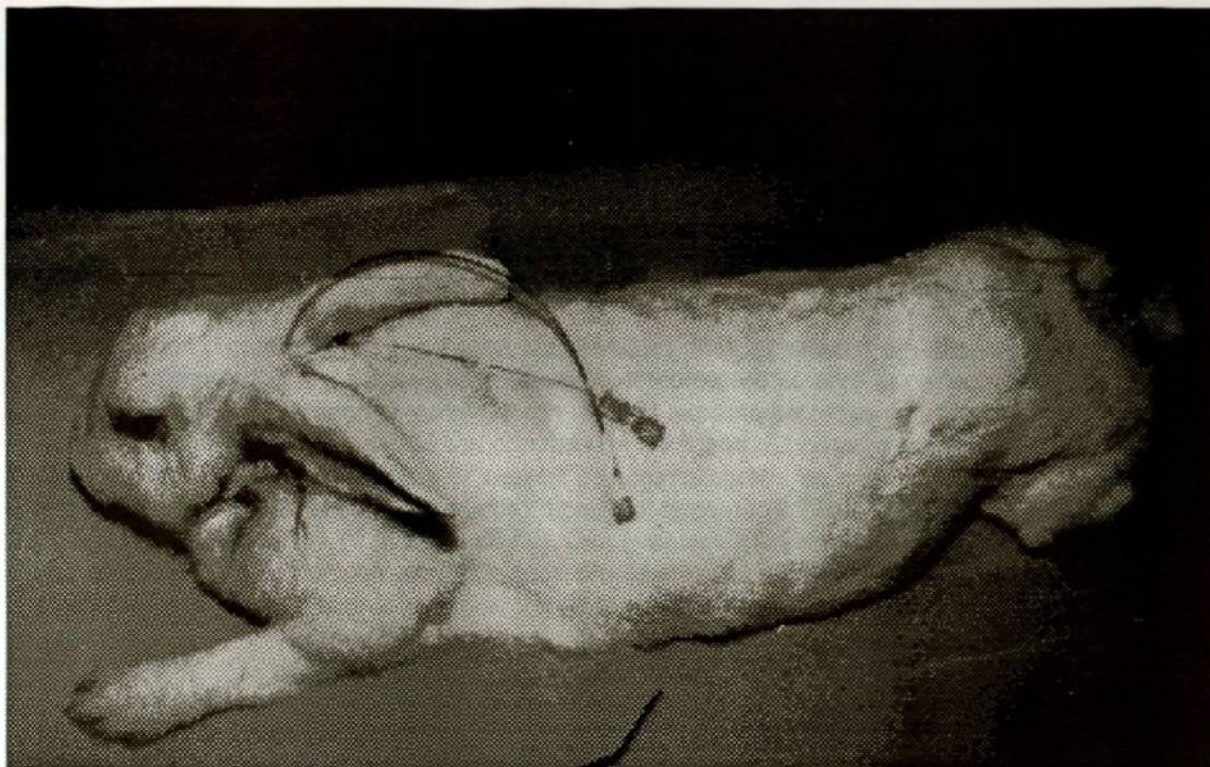
Se eligieron aleatoriamente como unidades de experimentación, 12 conejos de la raza Nueva Zelanda (3.5 ± 0.5 kg).

Método Anestésico:

La anestesia se inició con ketamina (DISOCIANEST, 20th), i.m. 15 mg kg^{-1} . Después de 7 min se reforzó la hipnoanalgesia con ketamina 5 mg kg^{-1} i.v. en oreja. Se colocó la unidad experimental en decúbito dorsal y se realizó tricotomía en cuello. Se efectuó la antisepsia de la región a intervenir y se reforzó el efecto analgésico en esta región con lidocaína 2% (LOCANEST-E, 20th) (20 mg subcutánea). De ésta forma se obtuvo un estado anestésico adecuado durante un promedio de 1.25 horas, sin complicaciones y con recuperación rápida de las funciones.

Método Quirúrgico:

Para la colocación del catéter ϕ 18 G, se incidió y disecó por planos. Se aislaron las venas yugulares izquierdas, se refinó con seda 000 (DAVIS+GECK), próxima y distal 1.5 cm de la vena. Se presionó sobre vena yugular común (dilatación por congestión), se traccionaron las referencias (éstasis sanguínea) y se introdujo la cánula con trocar para venas periféricas ϕ 18 G (Braun Melsungen AG), (principio de Braunüle modificado). Se soltó la tracción proximal, se retiró el trocar y se introdujo hasta 10 cm el catéter de ϕ 18 G (PERIFIX 300 MINI-SET, Braun Melsungen AG). Se soltó la tracción distal, se retiró la cánula y se colocó el conector del catéter para reponer soluciones cristaloides. Para la colocación del catéter ϕ 16 G, se disecaron y aislaron las venas yugulares izquierdas, se refinó con seda 000, la porción proximal y distal a distancia de 1.5 cm. Se presionó sobre la vena yugular común, se traccionaron las referencias y se introdujo la cánula con trocar ϕ 16 G, principio de Braunüle. Se soltó la tracción proximal, se retiró trocar y se introdujo guía de acero para el catéter, método de Seldinger. El extremo libre de la guía de acero se introdujo en el catéter ϕ 16 G (CAVAFIX CERTO 338, Braun Melsungen AG), se guió dentro de la vena hasta 10 cm, (a nivel de cava o aurícula)⁶¹ y se retiró la guía. Se colocaron los conectores y se fijó el catéter a los tejidos adyacentes, no a la vena. Se utilizó el catéter para reponer líquidos. Los dos catéteres se unieron, se proyectaron en tejido subcutáneo, se extrajeron en región craneal posterior a la oreja izquierda por una incisión de 0.5 cm y se fijaron. Se suturó por planos con surjete continuo simple (catgut simple 000) y en piel con punto subcutáneo (Dexon 0000). (Figura 7).



Con los datos de las concentraciones plasmáticas a diferentes tiempos se probaron
 modelos matemáticos para funciones mono-, bi- y triexponenciales. Se utilizó el método de
Figura 7. Visualización de los dos catéteres para administración y toma de muestras sanguíneas.

Aplicación de la sustancia y toma de muestras:

La sustancia en estudio utilizada es un derivado natural de una planta denominada *K. humboldtiana*, el principio activo es un compuesto con estructura antracénica, del que se desconocía el comportamiento farmacocinético en unidades de experimentación animal. Para **describir el evento biológico en términos matemáticos** se utilizó el programa computacional desarrollado para la identificación de la ecuación poliexponencial (en este objetivo la sustancia es indiferente para el estudio, el fundamento de este objetivo es determinar la **farmacocinética** de cualquier fármaco), en ello se puso a prueba la eficacia y la precisión del programa para el proceso. La sustancia en estudio se administró 24 h posteriores a la colocación de los dos catéteres, su administración se efectuó vía intravenosa (indispensable para determinar la cinética) a una dosis de 1 mg kg^{-1} (1 mL etanol) en un tiempo de 2 min. La aplicación se realizó siempre por el catéter de ϕ 18 G. La toma de todas las muestras (2 mL de sangre) se realizó por el catéter ϕ 16 G, con jeringa estéril para cada toma a los tiempos: 3, 6, 10, 17, 32, 60 y 240 min después del inicio de la administración. Por cada toma de muestra sanguínea se repuso el volumen con 2 mL de solución salina (Cloruro de sodio 0.9 %, Pisa). Las vías de administración y toma de muestras se mantuvieron permeables con solución de heparina (5 U.I.).

Método analítico:

Las concentraciones plasmáticas de la sustancia en estudio realizada a los diferentes tiempos, se determinaron por densitometría de reflectancia en cromatografía de capa fina según el método: 1 mL de plasma, obtenido por centrifugación a 800 g (10 min) de 2 mL de sangre, se adicionó a un cartucho Sep-Pack C₁₈ (Waters, Milford, Massachusetts) pre-acondicionado con 3 mL de metanol y 3 mL de agua desionizada. Posteriormente se lavó el cartucho con 6 mL de agua desionizada y se secó el sorbente con aire. El extracto se eluyó con 3 mL de cloroforno los cuales se llevaron a sequedad con corriente de nitrógeno. El extracto seco se reconstituyó en 75 μ L de benceno para su posterior cuantía por cromatografía en capa fina (cromatofolios AL silicagel 60, Merck, Darmstadt, Alemania), benceno: acetona (3:2) y 1 % AcOH, y densitometría de reflectancia a 410 nm (Carl Zeiss QMIII). Una evaluación previa de la recuperación de T-514 con el método de extracción en fase sólida empleado y la variabilidad del proceso global de análisis mostró recuperaciones mayores del 90 % y coeficientes de variación menores del 10 %.

Método matemático:

Con los datos de las concentraciones plasmáticas a diferentes tiempos se probaron ajustes matemáticos para funciones mono-, bi- y triexponenciales. Se utilizó el método de *regresión no lineal* con la ayuda del programa que emplea el algoritmo iterativo de Marquardt y se determinaron los parámetros farmacocinéticos con las fórmulas de los modelos matemáticos compartimentales.^{82,83,84,86,89,87,98}

6.3 Predecir la dosificación para las infusiones [Q1-Q2]

Los datos farmacocinéticos utilizados para poner a prueba la subrutina de predicción de dos velocidades de infusión consecutivas para proveer un estado anestésico por vía endovenosa, provinieron de la literatura; fueron datos específicos de grupos de pacientes sanos con un promedio de 70 kg, para cada fármaco seleccionado.

Material:

- MAQUINA-PC Computadora personal.
- BIOEXP-EXE Subrutina del diagrama de flujo.
- CINETICA Farmacocinética (editada en revistas).

Método:

Se eligieron las drogas que simularon la anestesia endovenosa, de un grupo de sustancias en forma líquida y para administración endovenosa; integrado por: analgésico central (Fentanil, Fentanest^{MR}), hipnótico (Propofol, DIPRIVAN^{MR}), analgésico periférico (Lidocaína, Locanest^{MR}) y bloqueador de la unión neuromuscular (Atracurio, Tracrium^{MR})

Proceso:

- DATOS Farmacocinética específica (pacientes 70 kg).
- METODO: Infusión endovenosa a velocidad constante: [Q1-Q2].
Métodos modificados y adecuados de:

Wagner JG. (1974).
Tsuei E, Nalion R, Thomas J. (1980).
Stoeckel H. (1991).
- BIOEXP Entrada a subrutina.
- INFUSIONES Parámetros farmacocinéticos. (Subrutina: 3 procesos).

Infusión Q_2 :

1. Se diseñó un régimen de dosificación con el diagrama de flujo para cada una de las sustancias utilizadas.^{89,90,91,92} El primer paso, fue determinar el valor de la segunda infusión o infusión lenta [Q_2], que se requirió para *mantener* la concentración plasmática en estado estable [$C_{p^{ee}}$], con un valor constante; el valor del punto [$\ln C_{p^{ee}}$], ecuación N° 12, se obtuvo con la extrapolación hacia el origen en una gráfica semilogarítmica de la pendiente con fase de predominio en eliminación [β , λ_2], a este punto de concentración plasmática *versus* tiempo se le denominó [B, A_2 , $\ln C_{p^{ee}}$]. (Figura 8A).

$$\text{magnitud } E = \ln C_{p^{ee}} \quad [12]$$

2. El valor del punto [B, A_2 , $\ln C_{p^{ee}}$], se expresó con unidades de concentración plasmática y se relacionó con una intensidad o magnitud de efecto deseado.

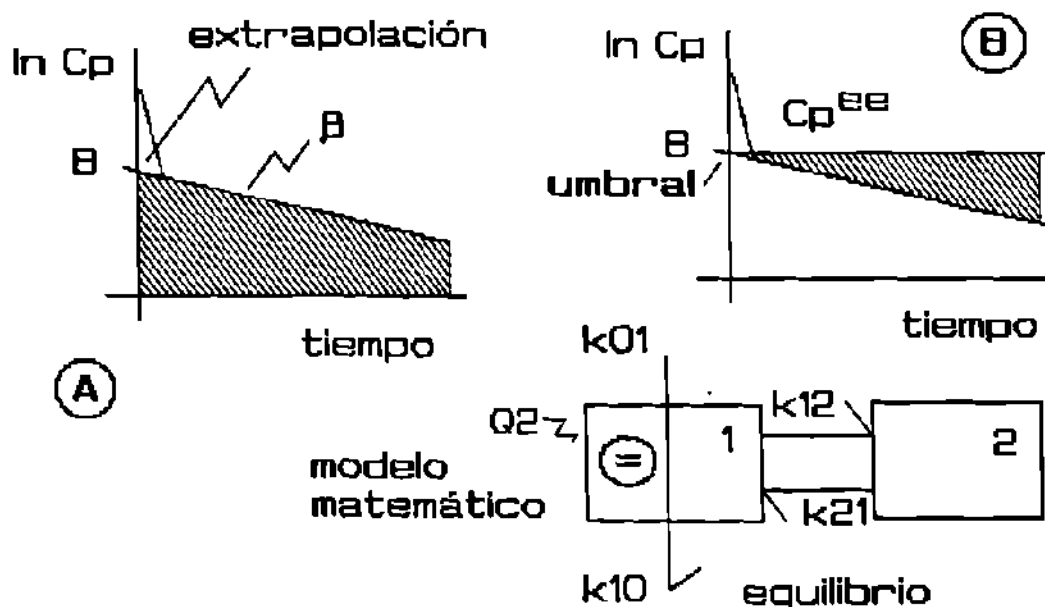


Figura 8. Procesos matemáticos para determinar la velocidad de infusión que mantenga constante la concentración plasmática [$C_{p^{ee}}$], relacionada con una magnitud de efecto (no presenta fluctuaciones).

Fue indispensable que el valor del punto o concentración plasmática fuera **constante** durante el tiempo [t] en que se deseó el efecto, que la concentración probable fuera homogénea en el volumen de distribución del sistema [$V_d\beta$, V_1 , V_c];^{93,94,95,96} y que el equilibrio determinado entre la velocidad de flujo intercompartmentales fuera similar entre el intercambio, de tal forma, que el ingreso fue equivalente a lo eliminado [$k_{01}=k_{10}$].^{97,98} para proporcionar un estado en equilibrio. El proceso matemático se efectuó con la ecuación N° 13. (Figura 8B).

$$Q_2 = C_{P^{ee}} V_d\beta k_{10} \quad [13]$$

- DATOS Alimentación con parámetros farmacocinéticos.
- PREDICCIÓN Resultado en pantalla para Q_2 .

Infusión Q_1 :

Para disminuir el tiempo de latencia largo, que se obtiene al utilizar una infusión lenta, para alcanzar la concentración en estado estable [$C_{P^{ee}}$]; se realizaron subrutinas que determinaron el valor de la velocidad de infusión [Q_1], que mejor se ajustó, para **saturar** el sistema compartimental en el menor tiempo posible [$<\tau$], entre los valores menores a una [$C_P E^{max}$], (Figura 9A). Con esta simulación, se evitó que la velocidad de infusión rápida alcanzara concentración potencialmente tóxica, teóricamente saturó el sistema **bi** o **tri-compartmental** a un tiempo específico [$t_{1/2} = (t_{1/2}) / T$], al cual se alcanzó el equilibrio [$C_P E^{ee}$], entre la caja central y las cajas periféricas.⁹⁹ Al término de la primera infusión se inició la segunda infusión, (dos velocidades consecutivas de infusión). (Figura 9B).

$$Q_1 = (1 / 1 - e^{-\beta\tau}) Q_2 \quad [14]$$

- DATOS Alimentación parámetros farmacocinéticos.
- PREDICCIÓN Resultado en pantalla para Q_1
- SIMULACION
- ESC Finaliza el proceso, salir de la subrutina.

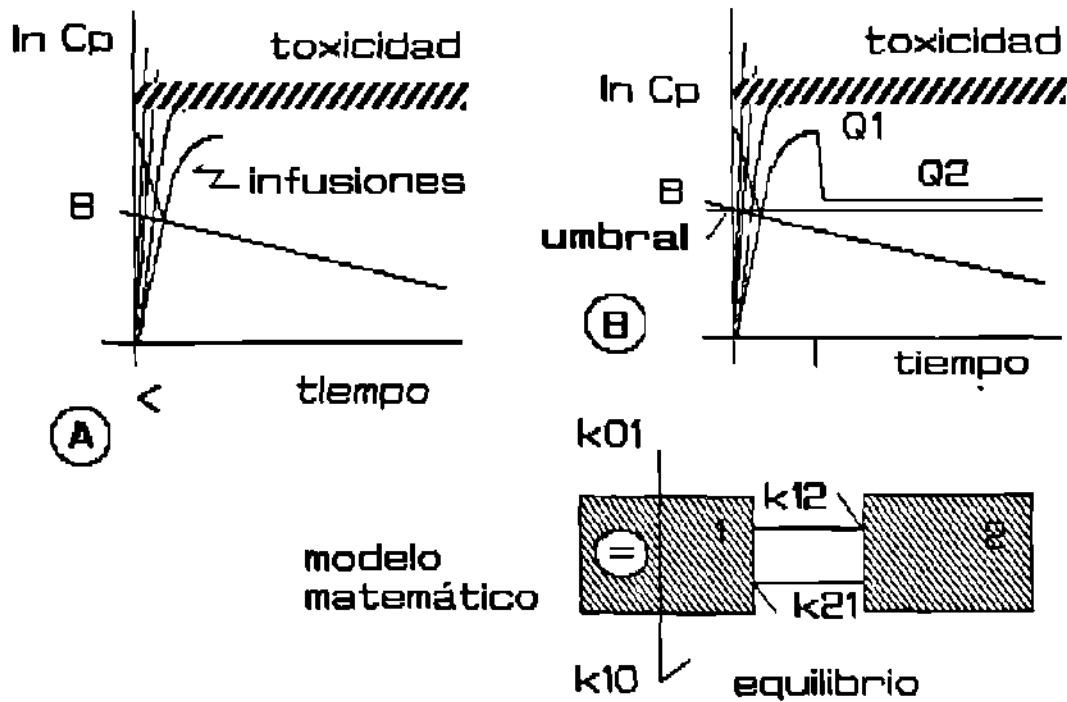


Figura 9. Simulación de la velocidad de infusión rápida Q_1 que mejor se ajusta para saturar el sistema compartimental sin obtener niveles de concentración plasmática potencialmente tóxicos, en el menor tiempo posible (A), en el lapso al que se obtiene el equilibrio y la concentración plasmática en estado estable correspondiente al umbral de la magnitud de efecto deseado continuar con la segunda velocidad de infusión lenta Q_2 (B), en este modelo, la velocidad de intercambio en el compartimiento central es equivalente al ingreso al egreso; e este comportamiento de equilibrio en la cual la cinética es independiente de la concentración plasmática se le define como una cinética de orden cero (C).

6.4 Comprobación clínica del régimen de dosificación

Material:

- Maquina de Anestesia:
[OHMEDA Modulus II Plus[®] ANESTHESIA SYSTEM BOC HEALTH CARE].
- Capnógrafo y capnómetro [5210 CO₂ MONITOR OHMEDA].
- Oxímetro [3710 PULSE OXIMETER OHMEDA].
- Esfigmomanómetro [2120 NIBP MONITOR OHMEDA].
- Electrocardiógrafo 50/60 Hz, 100-117 V [diascope 2 VISMO S&W].
- Bomba de infusión volumétrica ml/h 0-999 [INFUSOMAT[®] segura, BRAUN].
- Laringoscopio [HEINE].
- Equipo de venoclisis para bomba volumétrica [Flebotek-INFUSOMAT].
- Equipo para venoclisis (15 gotas=1ml) [Flebotek].
- Tubo traqueal PVC tipo MURPHY ϕ 32F-40F [SHERIDAN].
- Unidad de catéter/aguja I.V. radio-opaco de Teflon[®] 14G [JELCO].
- Unidad de catéter/aguja I.V. radio-opaco de Vialon[®] 16G [Insyte].
- Unidad de catéter/aguja I.V. radio-opaco de Vialon[®] 18G [Insyte].
- Unidad de aguja y catéter para vena subclavia 16G 30cm [SUBCLAVICAT 16].
- Equipo de cateterización vena cava de triple vía 7F 20.3 cm [CERTOFIX*TRIO].
- Jeringas de plástico 20 ml, 10 ml y 5 ml con pivote luer-lok [PASTIPAK*B-D].
- Besilato de atracurio 25 mg/2.5 ml ampolleta [Tracrium*, Wellcome].
- Droperidol 25 mg/10 ml ampolleta [Dehydrobenzperidol 25 mg, JANSSEN].
- Propofol 1% p/v 200 mg/20 ml ampolleta [DIPRIVAN*, ICI].
- Fentanil 0.05 mg/ml ampolleta 10 ml [Fentanest*, JANSSEN].
- Clorhidrato de lidocaína 2% p/v 20 mg/ml [Lidocaína, ASTRA].
- Solución ringer lactato [HARTMANN*, PISA].

Método:

A.- Diseño del estudio.

- Clínico.
- Fase IV.
- Abierto.
- Longitudinal.
- 1 Población.
- No comparativo
- Normas del Comité Ético.

B.- Selección de pacientes.

- Elección aleatoria.
- Marco de muestreo: **cirugía**

- a) Electiva
- b) Urgencia

- Delimitación: **dos grupos**

- a) Cirugía de columna.
- b) Cirugía neurológica (SNC).

C.- Criterios de inclusión:

- 70 kg.
- Edad: rango 20-75 años.
- Sexo: femenino o masculino.
- Estado físico: I- III ASA (*Sociedad Americana de Anestesiología*).
- Escala de coma GLASGOW >8.

D.- Criterios de exclusión:

- Hepáticos (alteraciones metabólicas).
- Renales (insuficiencias).
- Embarazo.
- Obesidad.

D.- Infraestructura:

- Area: Anestesiología.
- Sede: Hospital de Especialidades en Traumatología y Ortopedia # 21.
IMSS
Monterrey, Nuevo León, (México).

Sistematización del estudio:

A los pacientes del primer grupo, programados para cirugía electiva se les efectuó una visita pre-anestésica 24 h previas a la intervención quirúrgica, se les informó del estudio y se solicitó el consentimiento por escrito, se evaluaron los estudios básicos de laboratorio y se estableció el estado físico ASA; *no se indicó medicación pre-anestésica*. Al segundo grupo de pacientes programado para cirugía de urgencia, se les evaluó y se estableció el estado en la escala de coma GLASGOW.¹⁰⁰ Todos los pacientes seleccionados para el proyecto^{101,102} se trasladaron del área de evaluación a la sala quirúrgica, se les instaló un catéter venoso periférico ϕ 18G en una vena antecubital y se les infundió una solución de ringer lactato (Hartmann), a una tasa de 4 mL kg⁻¹ h⁻¹.

A todos los pacientes se les colocó en posición decúbito supino, se les acoplaron los sensores de los módulos computados de la máquina anestésica y se les registraron los parámetros vitales perianestesia:

-Presión arterial no invasiva (cada 5 min):

- a) Sistólica (PAS).
- b) Diastólica (PAD).
- c) Media (PAM).

-Registro continuo de la actividad eléctrica del corazón (ECG).

-Saturación de oxígeno (oximetría de pulso).

Inicio de la técnica anestésica:

Todos los pacientes recibieron un tratamiento *ansiolítico* o protector neuro-vegetativo perianestésico vía endovenosa dosis única con fentanil $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, droperidol $0.04 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ y lidocaína $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. A los 2 min se les registró la frecuencia cardiaca (FC) con derivada estandar II del electrocardiograma (ECG), calculada electrónicamente sobre la base de latido-latido. Se registró la saturación de hemoglobina (Sp O_2) y frecuencia del pulso en opción de respuesta rápida continua y analizados en la gráfica de la pantalla digital. Las presiones arteriales no invasoras: sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) se determinaron por esfigmomanometría colocado en el brazo dominante y registrado en pantalla digital con escala de mm Hg; programado cada 2 min (lapso de 15 min) y posteriormente cada 5 min. A los 5 min los datos registrados de los signos vitales se establecieron como los valores basales representativos para cada uno de los pacientes (individualización); de estos valores basales se estableció un $\pm 10\%$ de variabilidad como límite de eficacia.

Infusión Q_1 :

A los 5 min posteriores al tratamiento *ansiolítico* o *protector neuro-vegetativo* perianestésico, se inició la técnica anestésica con la infusión de velocidad rápida (Q_1). Esta velocidad de infusión se mantuvo constante durante 10 min *predeterminados para saturar el sistema* compartimental para cada uno de los fármacos; así para cada uno se estableció el valor para la velocidad de infusión rápida [Q_1]:

-Fentanil	115.00 $\mu\text{g h}^{-1}$	(1.64 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$)
-Propofol	540.12 mg h^{-1}	(7.71 $\text{mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$)
-Lidocaína	60.00 mg h^{-1}	(0.85 $\text{mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$)

La pérdida del estado de alerta o conciencia, se estableció con la ausencia de respuesta a ordenes verbales, pérdida del reflejo palpebral y reflejo ocular a la estimulación. Con ello, se inició la ventilación manual con fuente de gas oxígeno a una $F_i O_2$ 1.0 vía mascarilla facial tipo OHIO, a frecuencias de $15 \cdot \text{min}^{-1}$ en circuito cerrado y con una presión inspiratoria $<20 \text{ cm H}_2\text{O}$ durante 2 min. Se administró el bloqueador neuro-muscular besilato de atracurio a dosis de $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ i.v., se verificó el grado de relajación muscular con el estimulador periférico de plexos; con el grado de relajación adecuada se procedió a una laringoscopia directa con laringoscopio de hoja curva tipo McKINTOSCH inglesa #3 y se realizó la Intubación orotraqueal con tubos tipo MURPHY de diámetro adecuado. Se cambió a ventilación mecánica, ajustado para mantener los parámetros en los valores estandarizados para cada paciente:

- CO_2 al final de espiración >2.0 y $<4.5 \text{ kPa}$.
- Capnografía 8 seg (1división seg^{-1}).
- Volumen corriente $>5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$.
- Capacidad vital $>10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$.
- Relación inspiración-espiración (I:E 1:2.0).
- Presión inspiración $20 \text{ cm H}_2\text{O}$.
- Frecuencia ventilatoria >10 y <20 ciclos/min.
- SpO_2 saturación de hemoglobina $>85\%$.
- $F_i O_2$ 0.5 con N_2O .
- $F_E \text{CO}_2$ >0.05 y <0.055 .
- ECG >50 y <100 latidos min^{-1} .

Infusión Q_2 :

A cada paciente se le instaló la línea venosa central (PVC), en el lado diestro, por el método de abordaje supraclavicular de YOFFA;¹⁰³ para el grupo de neuro-quirúrgicas se instaló la línea arterial en mano no dominante, previa prueba de ALLEN modificada.

La velocidad de infusión consecutiva para cada uno de los fármacos, denominada Q_2 o velocidad de infusión lenta, con la que se proporcionó la probabilidad de mantener una concentración plasmática constante con la magnitud de efecto deseado durante el tiempo necesario para la intervención quirúrgica, se determinó con el programa para cada fármaco y se establecieron los siguientes valores:

-Fentanil	96.00 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$	(1.37 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)
-Propofol	119.38 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$	(1.70 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)
-Lidocaína	23.94 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$	(0.34 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)

7. RESULTADOS Y DISCUSION

7.1 Diagrama de flujo farmacocinético

Se obtuvo un diagrama de flujo farmacocinético, con dos subrutinas; en una se aplicó el análisis de regresión no lineal con ajuste de mínimos cuadrados, para determinar la ecuación polioxponencial que define el comportamiento en términos numéricos (parámetros farmacocinéticos), de los posibles datos experimentales en farmacocinética (concentración plasmática versus tiempo). La segunda subrutina realiza las operaciones matemáticas, propuestas para el diseño de un régimen de dosificación para dos velocidades de infusión consecutivas $[Q_1, Q_2]$, dentro de un predeterminado rango de concentración plasmática relacionada con una magnitud de efecto terapéutico. (Diagrama de flujo. Figura 10).

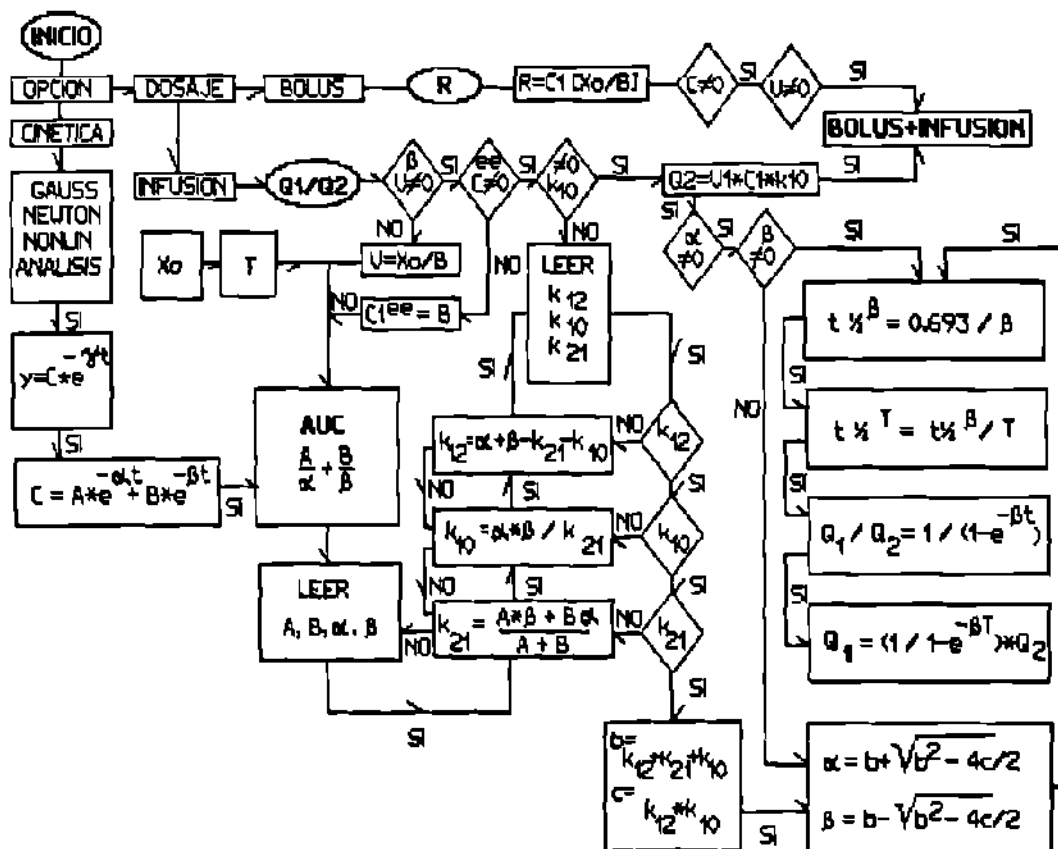


Figura 10. Diagrama de flujo farmacocinético.

El esqueleto del diagrama está en lenguaje BASIC, realizado en un orden o secuencia que facilita la inmediata realización de las diferentes ecuaciones. El programa posee la versatilidad de ajustarlo a n -precisión (número de dígitos significativos), y subsecuentemente corregir los datos a la ecuación polieponential de mejor ajuste que describe el evento biológico en términos matemáticos; la ecuación finalmente se utiliza para el propósito que el investigador desea, en relación a la necesidad terapéutica o magnitud de *efecto* en función de una concentración plasmática en estado estable [C_∞].

El diagrama posee la capacidad de registrar y almacenar, además de ser amigable con el usuario de una máquina computadora personal o de escritorio. El procedimiento fue diseñado para su aplicación práctica, en el que un evento biológico se plantea en términos matemáticos y se soluciona con términos matemáticos. La validez debe ser juzgada por los resultados experimentales o por el propósito para el que fue diseñado.

En el diagrama se ofrece la posibilidad de analizar de inmediato, los datos farmacocinéticos experimentales posterior a su determinación analítica. En esta situación se puede modificar la conducta (prevenir) o realizar el cambio en un régimen de dosificación, para pacientes que manifiestan un *efecto* no deseado o diferente a la respuesta normal (retroalimentación negativa confirmada). Farmacocinética es una herramienta de trabajo que procesa datos matemáticos para proporcionar un valor que posea la probabilidad para la manifestación de un evento clínico. Esta predicción facilita al investigador realizar una decisión en la dosificación, es decir, no valida una respuesta absoluta pero ayuda a encontrar argumentos para considerar una opción correcta o adecuada.

7.2 Determinar parámetros farmacocinéticos

En 12 unidades experimentales se ensayaron cinco técnicas quirúrgicas para la colocación de catéteres de diferentes diámetros y longitudes. La mejor técnica quirúrgica experimentada, se aplicó a 6 de los 12 conejos seleccionados. Sin embargo, dos de estos conejos presentaron problemas respiratorios y posterior muerte por asfixia al momento de administrar la sustancia antracenónica en estudio. Los cuatro restantes se incluyeron en el estudio farmacocinético. El estudio histopatológico de los dos conejos que murieron al administrarles 1 mg kg^{-1} del compuesto antracenónico, reveló daño en hígado con hepatocitos balonoides, vacuolización citoplasmática fina, ausencia de depletación de glucógeno con tinción PAS y necrosis moderada; en riñón, vacuolas citoplasmáticas en células epiteliales a nivel tubular con degeneración turbia e inicio de una necrosis tubular; pulmón con escasas áreas con infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares en los tabiques interalveolares y macrófagos alveolares, congestión vascular y edema; y en corazón pequeñas vacuolas citoplasmáticas en las células musculares e importante depletación de glucógeno.

En el estudio se desarrolló una técnica quirúrgica para cateterizar vasos centrales en conejos de la raza Nueva Zelanda y se mostraron las ventajas de colocar dos catéteres de diámetro diferente en venas centrales (yugulares internas) por modificación de las técnicas de Seldinger y Braunüle. El catéter de diámetro menor $\phi 18 \text{ G}$, se utilizó para introducir la sustancia antracenónica en estudio y el de diámetro mayor $\phi 16 \text{ G}$, se empleó para la extracción de muestras sanguíneas a diferentes tiempos. El catéter de diámetro mayor facilita la obtención rápida de muestras de sangre [2 mL s^{-1}], algo totalmente necesario para determinar la fase inicial del decaimiento plasmático que corresponde al proceso con predominio en la distribución dentro del organismo [Fase α].

Los datos experimentales de concentración plasmática del compuesto antracenónico en estudio *versus* tiempo, se ajustaron a una curva *biexponencial* con [$r^2 = 0.996$]. (Figura 11B), lo que indica claramente el comportamiento de un modelo farmacocinético de dos cajas. (Figura 11A).

El volumen de distribución determinado [$V_d = 5.62 \text{ L kg}^{-1}$] es relativamente elevado en comparación con el volumen de distribución de la mayoría de las sustancias [$< 2 \text{ L kg}^{-1}$], lo que indica una alta distribución hacia tejidos. Esta distribución es además muy rápida, tal como lo muestran el valor alto de la constante híbrida de distribución [$\alpha = 7.95 \text{ h}^{-1}$], su semivida biológica [$t_{1/2\alpha} = 5.23 \text{ min}$] y el valor alto de la constante de velocidad del compartimiento central al periférico [$k_{12} = 4.86 \text{ h}^{-1}$]. El equilibrio entre compartimientos se alcanza a los 35 min [$t_0 = 34.81 \text{ min}$]. Por otro lado, la constante de velocidad del compartimiento periférico al central [k_{21}] es aproximadamente la mitad de [k_{12}] lo que sugiere una captación de la sustancia en estudio por los tejidos con bajo retorno al compartimiento central [C_1]. El proceso de distribución tiene relación directa con el flujo sanguíneo de cada órgano, por lo que es esperable una concentración alta en corazón, pulmón, cerebro, hígado y riñón.

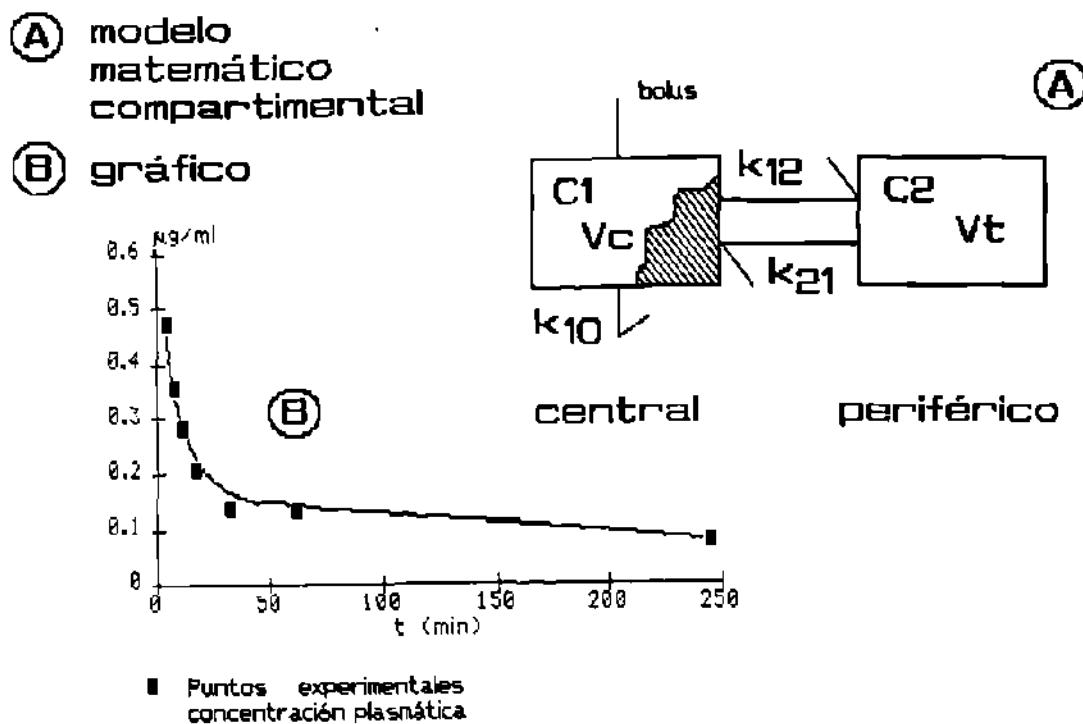


Figura 11. Segundo objetivo específico: el diagrama de flujo, sometido a la parte experimental para determinar y explicar en "términos matemáticos" un evento biológico de "dosificación en bolo único" para una sustancia experimental. De la serie de datos de concentración plasmática versus tiempo (250 min), se deriva la "curva" (B), y el modelo matemático compartimental al que se ajusta hasta ese tiempo (A).

Los parámetros farmacocinéticos determinados del compuesto en estudio se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos determinados según un modelo matemático de dos compartimentos (dosis 1 mg kg⁻¹).

α	7.95 h ⁻¹	k_{10}	0.59 h ⁻¹
β	0.20 h ⁻¹	k_{21}	2.70 h ⁻¹
$t_{1/2}^{\alpha}$	5.23 min	k_{12}	4.86 h ⁻¹
$t_{1/2}^{\beta}$	3.47 h	V_1	1.91 L kg ⁻¹
t_0	34.81 min	V_2	3.43 L kg ⁻¹
AUC	0.89 $\mu\text{g h}^{-1}$	V_d	5.62 L kg ⁻¹
Cl_s	18.68 mL min ⁻¹ kg ⁻¹		

- α : Constante híbrida de velocidad de la fase inicial de distribución
 β : Constante híbrida de velocidad de la fase de eliminación
 $t_{1/2}^{\alpha}$: Vida media de la fase inicial de distribución
 $t_{1/2}^{\beta}$: Vida media de la fase de eliminación
AUC: Área bajo la curva de la concentración plasmática *versus* tiempo
 Cl_s : Depuración sistémica
 k_{10} : Constante de velocidad de eliminación total (renal, metabolismo, etc.) del compartimento central
 k_{12} : Constante de velocidad de distribución del compartimento central al compartimento periférico
 k_{21} : Constante de velocidad de distribución del compartimento periférico al compartimento central
 V_1 : Volumen del compartimento central
 V_2 : Volumen del compartimento periférico
 V_d : Volumen de distribución

7.3 Predicción de la dosificación para las infusiones [Q1-Q2]

Se obtuvieron los valores de las velocidades de infusión consecutivas para cada uno de los fármacos utilizados; los valores se derivaron de los datos farmacocinéticos de cada fármaco específico; estos datos representan el promedio de un grupo de pacientes estandarizados; por se los resultados de las predicciones son el valor promedio con la probabilidad de proporcionar la concentración plasmática que se relaciona con la magnitud del efecto deseado. Así, los valores para fentanil (analgésico central) y propofol (hipnótico), son descritos en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Datos farmacocinéticos y predicción de las velocidades de infusiones consecutivas Q₁-Q₂, para fentanil.

A (ng mL ⁻¹)	5.19	α (min ⁻¹)	0.49
B (ng mL ⁻¹)	1.00	β (min ⁻¹)	0.22
V _d (L kg ⁻¹)	4.7	V _{d^{ss}} (L)	329.00
k ₁₀ (min ⁻¹)	0.11	C _{p^{ss}} (µg mL ⁻¹)	0.003
Q ₁ (µg h ⁻¹)	115.00	T _{0.95} (min)	10.00
Q ₂ (µg h ⁻¹)	96.00		

Tabla 4. Datos farmacocinéticos y predicción de las velocidades de infusiones consecutivas Q₁-Q₂, para propofol.

A (µg mL ⁻¹)	7.40	α (min ⁻¹)	0.70
B (µg mL ⁻¹)	0.76	β (min ⁻¹)	0.025
V _d (l kg ⁻¹)	22.80	V _{d^{ss}} (L)	1,596.00
k ₁₀ (min ⁻¹)	6.89	C _{p^{ss}} (µg ml ⁻¹)	0.76
Q ₁ (mg h ⁻¹)	540.12	T _{0.95} (min)	10.00
Q ₂ (mg h ⁻¹)	119.38		

7.4 Comprobación clínica del régimen de dosificación

Se integró un *primer grupo* de estudio con un número de 10 pacientes; 9 sometidos a cirugías de columna (laminectomía lumbar) y 1 sometido a instrumentación (fijación) de Harrington; el promedio de peso en kg fue de 68 ± 7 [SD]; la edad en años de 51 ± 12 [SD]; los datos demográficos específicos del primer grupo se incluyen en la Tabla 5.

Tabla 5. Datos demográficos del primer grupo de pacientes.

Caso N°	Sexo	Edad [años]	Peso [kg]	Tipo de cirugía
1	F	60	66	Laminectomía lumbar
2	M	57	75	Laminectomía lumbar
3	F	48	75	Fijación de Harrington
4	M	45	75	Laminectomía lumbar
5	F	56	62	Laminectomía lumbar
6	F	23	60	Laminectomía lumbar
7	M	54	75	Laminectomía lumbar
8	M	58	65	Laminectomía lumbar
9	M	65	60	Laminectomía lumbar
10	M	47	62	Laminectomía lumbar
	4F/ 6M	51 ± 12	68 ± 7	[Promedio \pm SD]

El *segundo grupo* de pacientes, sometidos a Intervenciones neuro-quirúrgicas del sistema nervioso central (intracraneal), lo integraron un número de 5 pacientes, con evaluación en la escala de coma Glasgow >8 ; la clasificación de los pacientes en el grupo fue la siguiente: 4 sometidos a drenaje de hematoma subdural y 1 sometido a lobectomía frontal derecha. El promedio de peso en kg fue de 70 ± 7 [SD]; la edad en años de 48 ± 21 [SD]; los datos demográficos específicos se incluyen en la Tabla 6.

Tabla 6. Datos demográficos del segundo grupo de pacientes.

Caso N°	Sexo	Edad [años]	Peso [kg]	Tipo de cirugía
11	M	30	75	Drenaje de hematoma
12	M	65	74	Lobectomía frontal
13	F	38	65	Drenaje + Lobectomía
14	M	29	75	Drenaje de hematoma
15	F	68	62	Drenaje de hematoma
	2F/ 3M	48 ±21	70 ±7	[Promedio ±SD]

Los dos grupos de estudio mostraron un promedio de la masa corporal muy próxima a la reportada en los estudios farmacocinéticos de fentanil y propofol [70 kg]. Por consiguiente se infiere que el comportamiento o la predicción de los dos grupos de estudio es similar a los del grupo de donde se derivaron los parámetros farmacocinéticos. Esto ratifica que de los estudios originales farmacocinéticos la dosificación inicial se cuantificó en relación a la masa corporal y se administró a dosis única I.V. . Un aspecto que puede alterar la cinética en pacientes sanos, son los extremos de edad (infancia y edad tardía), explicado por aspectos involucrados en la eficacia de las vías metabólicas inherentes a estas edades; sin embargo el promedio de edad en años para el primer grupo es de 51 y para el segundo grupo de 48; de ello se infiere que no se presentan diferencias extremas en la respuesta o magnitud del efecto, ni en el comportamiento farmacocinético para ambos grupos.

La magnitud o intensidad de acción durante el lapso de utilidad clínica, al utilizar dos velocidades de infusión consecutivas [Q₁-Q₂], se evaluó al utilizar los signos vitales, como los parámetros de retroalimentación favorable o desfavorable, para cada uno de los pacientes (*individualidad*). Así, los parámetros lo integran la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD).

Del primer grupo de pacientes, se obtuvieron 1 200 datos de n=10 pacientes; 400 valores registrados para cada uno de los parámetros PAD, PAS y FC; los datos se registraron automáticamente cada 5 min durante un período de 200 minutos. El primer análisis para cada serie de datos, es la curva promedio de PAS y PAD reportadas en unidades de mm Hg; la línea representativa de FC se reporta en unidades latido min⁻¹. (*Figura 12A*).

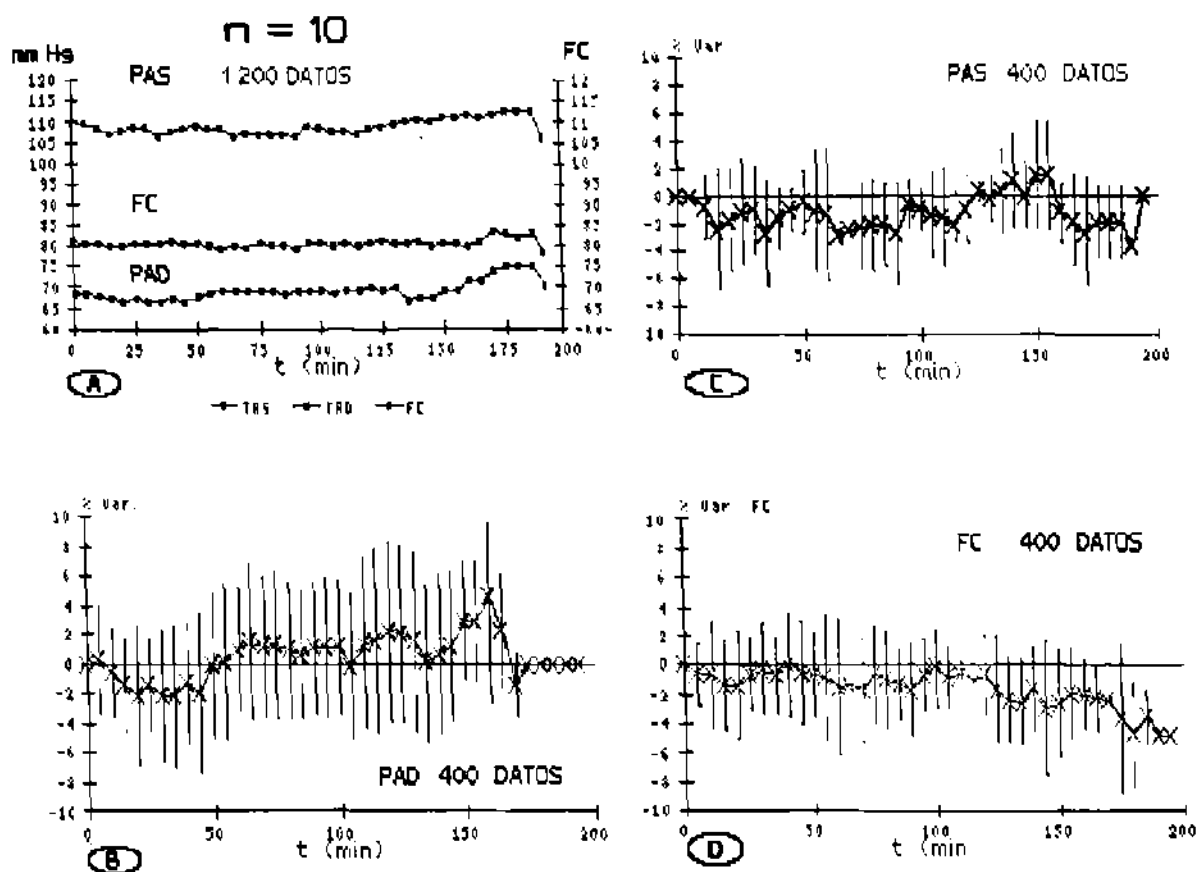


Figura 12. Valores del test de eficacia a una respuesta farmacológica (% Var.), realizado con datos de parámetros vitales: (PAS) tensión arterial sistólica, (PAD) tensión arterial diastólica y (FC) frecuencia cardíaca. Establecidos como retroalimentación de un régimen de dosificación. 1 200 datos de parámetros vitales cada 5 minutos, durante un lapso de 200 min de efecto anestésico, con el correspondiente gráfico del test de eficacia para cada serie de 400 datos.

Para evaluar los resultados obtenidos, se realizó un test de eficacia en el cual se determina el porcentaje de variación de los datos obtenidos a lo largo del tiempo respecto al valor inicial [% Var.]. En el se analiza si algún valor es mayor que 10%. Así, para un estado anestésico, la deficiencia de concentración plasmática $[C_{p00}]$ causa un "sufrimiento del paciente" [%Var.>+10]; lo contrario, un valor mayor en la $[C_{p00}]$ implica "depresión del paciente" y se refleja con un valor menor respecto a las cifras basales [%Var.<-10].

La magnitud del efecto (analgesia + hipnosis = estado anestésico), se evaluó por los parámetros vitales, durante un lapso de 200 min [3.3 hr] de técnica anestésica, en un primer grupo de 10 pacientes. De la serie de datos, se derivaron las gráficas con los valores promedio del *test de eficacia para el primer grupo*; así, la gráfica con $\pm\%Var.$ para 400 datos de PAD se representan en la *Figura 12B*; la gráfica de 400 datos para PAS con $\pm\%Var.$ se reporta en la *Figura 12C*; y 400 datos para FC con la correspondiente gráfica del test de eficacia $\pm\%Var.$ *Figura 12D*.

En el primer grupo de pacientes sometidos a dos velocidades de infusión consecutivas, no se suspendió o modificó el esquema de dosificación; ningún paciente mostró un cambio que sobrepasara los valores límites de $\pm 10\%Var.$ en sus parámetros vitales trans-anestésico (individualidad) con respecto a sus valores iniciales de PAD, PAS y FC.

Del segundo grupo en estudio de 5 pacientes, sometidos a un régimen de dosificación con dos velocidades de infusión consecutivas para procedimientos quirúrgicos de neurocirugía; se les evaluó los valores de signos vitales como parámetros de retroalimentación, que a diferencia del primer grupo, se les instaló la (PAM), presión arterial media por método invasivo (arteria radial), esta vigilancia trans-anestésica, es considerada como el parámetro de mayor significancia, que refleja en forma inmediata los cambios inherentes a una depresión o excitación del sistema central (SNC) y del sistema cardiopulmonar [V/Q, FC], "sufrimiento o depresión" del paciente. En los resultados se interpreta que valores [$\%Var.>10$] o [$\%Var.<-10$], reflejan respectivamente, la deficiencia o el sobrevalor de la [$C_{P_{50}}$] concentración plasmática en estado estable, correspondiente a una magnitud de efecto deseado.

Se obtuvieron 560 datos de 5 pacientes; de estos, 280 datos corresponden a la PAM, registrados cada 5 min durante un lapso de 300 min (5 h) de efecto anestésico y 280 datos de FC cada 5 min durante los 300 min.

El primer análisis realizado de la serie de 560 datos, corresponde a la curva promedio [$\pm DS$], de 280 datos de PAM y 280 datos de FC, reportadas respectivamente en unidades de mm Hg y latidos min^{-1} ; comprendidos en un lapso de 5 h. (*Figura 13A*).

Se estableció el mismo criterio, que en el primer grupo de pacientes, para evaluar el test de eficacia a un régimen de dosificación con dos velocidades consecutivas de infusión. Límite máximo permisible para variación ± 10 Unidades en [$\%Var$] con respecto a los valores basales [$\%Var.=0$], para cada paciente (individualización del error).

Para el segundo grupo de estudio con 5 pacientes, los datos de los parámetros se sometieron al test de eficacia; los resultados de variación $\%Var.$ para 280 datos de PAM, durante 300 min, se representan en el gráfico correspondiente (*Figura 13B*). El resultado del test de eficacia, para la serie de 280 datos para FC en unidades latidos min^{-1} en un lapso de 300 min se representan en la *Figura 13C*.

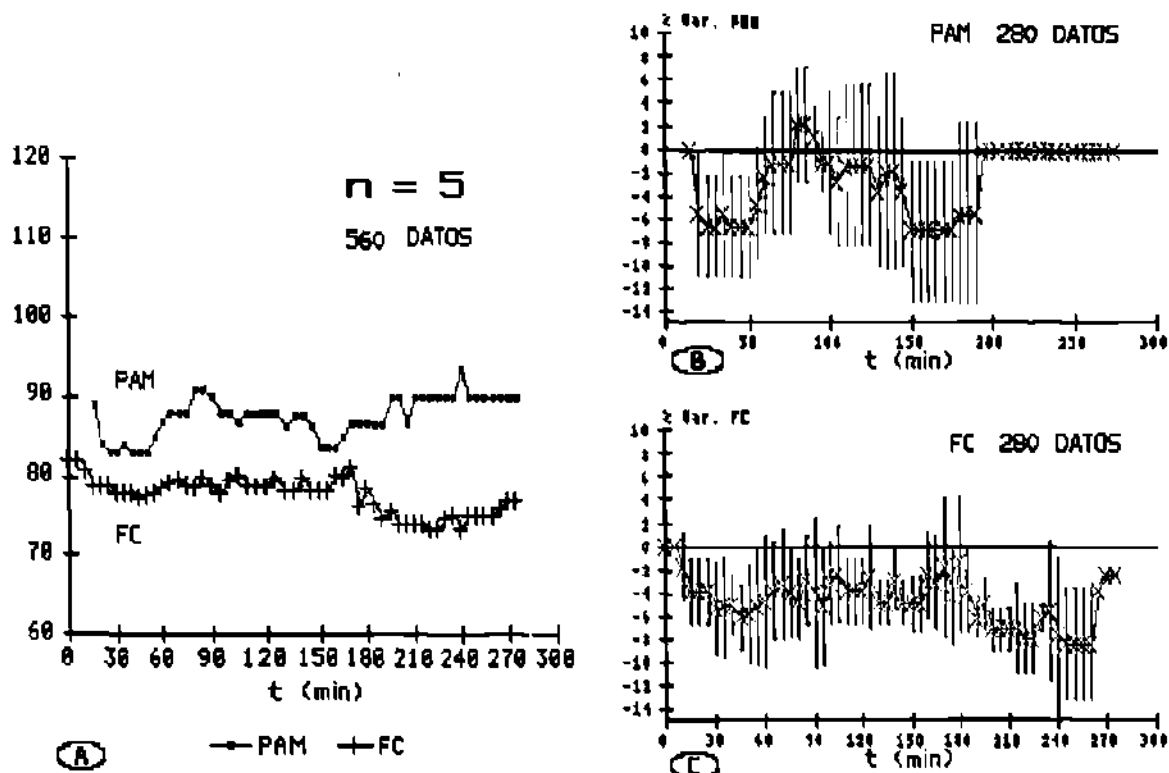


Figura 13. Valores de la desviación estándar (SD) y del test de eficacia (%Var.), para el segundo grupo de pacientes con la serie de datos de los parámetros vitales: (PAM) presión arterial media y la (FC), frecuencia cardíaca. 560 datos registrados cada 5 minutos durante un lapso de 300 minutos (5 horas) de efecto anestésico con un régimen de dosificación con dos velocidades de velocidad consecutivas, para un grupo de pacientes de $n=5$, sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas.

En el segundo grupo de pacientes sometidos a una predicción de la dosificación con dos velocidades de infusión consecutivas, no se suspendió o modificó el esquema de dosificación; el promedio del grupo no mostró cambios que sobrepasaran el límite de $\pm 10\%$ Var., con respecto a los valores promedio iniciales de PAM y FC [%Var.=0]. El cambio máximo permisible de error, lo presentó un paciente, con un descenso hasta -12% Var. en el parámetro de PAM en el minuto 150, restableciendo un valor normal al minuto 180; este cambio no representa una diferencia significativa con respecto al grupo promedio; la interpretación clínica se postula de la siguiente forma: el paciente ingresó con cifras de presión $>20\%$ de la cifra considerada normal, y en el transcurso de la dosificación, se estableció a parámetros de PAM en límites normales [60-90 mmHg].

En el presente estudio se asume que para validar un sistema de dosificación por infusión continua endovenosa, útil en fármacos que exhiben una cinética lineal, se requiere de **un mínimo de dos velocidades de Infusión consecutivas**. También, en los casos que se desea una saturación del compartimento central, en un lapso breve; y posteriormente mantener constante una concentración plasmática en estado estable [$C_{p\infty}$], relacionada con una magnitud de efecto deseado [E]; a partir del valor de concentración plasmática predicha y mantener el equilibrio entre los compartimentos: central [C_1], periférico [C_2] y profundo [C_3].

La opción mínima de dos infusiones consecutivas [Q_1 - Q_2], ($nQ \Rightarrow 2$), ofrece una posibilidad diferente al régimen de dosificación que emplea una velocidad de infusión única [Q_1], en donde la velocidad de infusión [mg h^{-1}], con la que se introduce a un paciente, es tan monótona, que requiere de mayor tiempo [$>\tau$], para alcanzar la concentración plasmática mínima del umbral de efecto deseado [$C_{p\infty}$ - E_{min}]. En teoría, el tiempo cinético [τ], es equivalente al producto de su vida media con predominio en la eliminación en relación al factor durante el que se efectúa el proceso [$4 \times t_{1/2}^{\beta}$], para alcanzar el estado estacionario.

Esta limitación de un régimen con una infusión monótona debe sustituirse por dos velocidades consecutivas de infusión y así proveer en tiempo corto una magnitud de efecto deseado sin fluctuaciones, en situaciones de premura clínica [Urgencias médico-quirúrgica].

Algunos regímenes se diseñaron o se describieron para producir la concentración estable de un fármaco dentro de su rango terapéutico. Un tipo de diseño, utiliza la concentración plasmática para predecir y mantenerla en función del tiempo; sin embargo, la concentración establecida no necesariamente está relacionada con una predeterminada magnitud de efecto.^{104,105,106} (Figura 14A).

Otros diseños utilizan una aproximación basada en la masa corporal ($\text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) como tipo de diseño para producir el grado aceptable de efecto. Esta aproximación no cubre la amplia variación biológica entre los pacientes; en ellos, las funciones biológicas, particularmente los inherentes a metabolismo hepático y depuración renal (procesos que son descritos numéricamente por componentes farmacocinéticos), no poseen similitud al ponderar la masa de un infante con la masa de un adulto de tercera etapa; o la discrepancia en masa corporal de un adulto sano de constitución normolínea contra uno de constitución brevilínea [$> \text{kg}$]; en estas situaciones existe la posibilidad de sobrevalorar la dosificación. Los autores que utilizan la masa corporal para establecer este tipo de diseño obtienen un resultado de 78 % de eficacia en la predicción del efecto deseado.^{107,108,109} (Figura 14B).

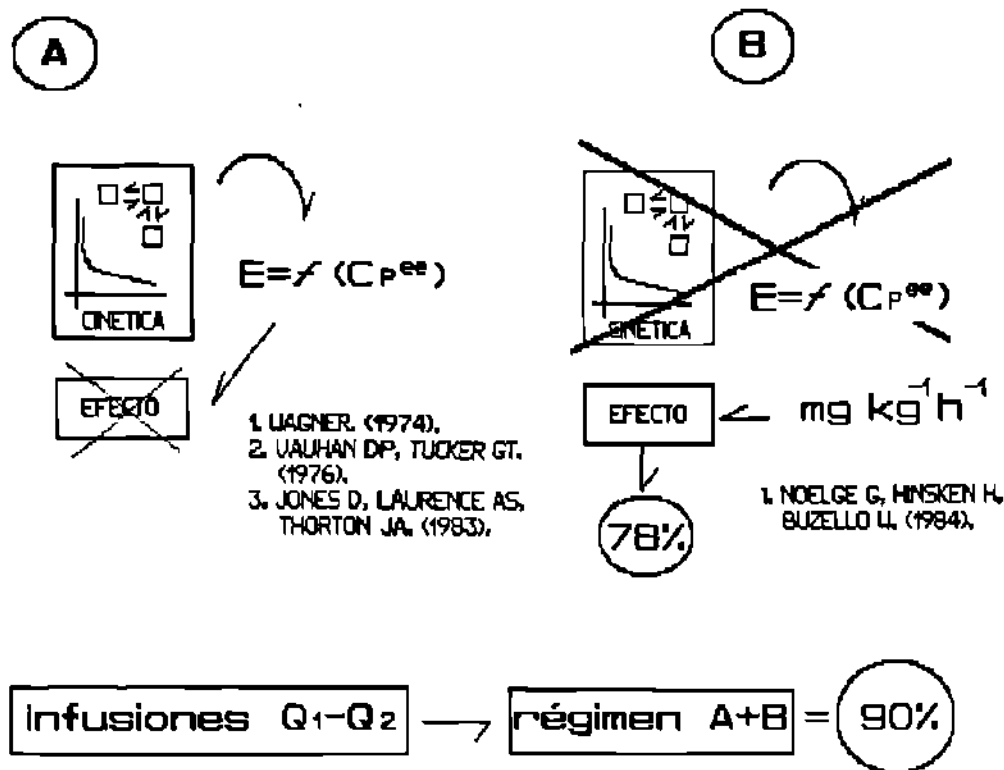


Figura 14. Diferencias entre los regímenes de dosificación utilizados; en un régimen se utiliza la $C_{p^{est}}$, pero no se correlaciona con una magnitud de efecto (A), en otro régimen se utiliza la magnitud de efecto, sin embargo la dosificación no utiliza la $C_{p^{est}}$, se emplea la masa corporal (B); la opción descrita en el estudio utiliza una combinación de los dos regímenes para proveer la posibilidad de que se manifieste el efecto deseado.

A diferencia de otros autores que emplearon dos fármacos para la magnitud de efecto de un estado anestésico con una infusión monótona o combinación con bolos intermitentes de analgésicos centrales,¹¹⁰ en el presente estudio se emplearon tres fármacos con acciones diferentes, dos de ellos con predicciones farmacocinéticas procesadas por un diagrama de flujo y relacionadas con una concentración plasmática para determinada magnitud de efecto; su administración fue con un régimen de dosificación de dos velocidades consecutivas de infusión [Q_1-Q_2], procesadas con parámetros específicos de cada fármaco. Con ello se estableció un 90% de eficacia en la predicción de alcanzar y mantener una concentración plasmática en estado estable [ln $C_{p^{est}}$], relacionada con la magnitud de efecto deseado (analgesia+hipnosis) y aceptar la postura en la práctica anestesiológica, que para determinados fármacos con acción reversible, el efecto está en función de la concentración plasmática y del tiempo que permanece en los compartimentos [$E=f$ ln $C_{p^{est}}$].

La individualización de la dosificación, es factible si se posee como respuesta inmediata un parámetro medible o clínicamente obvio ("respuesta clínica") en el cual se analizan los posibles cambios de las funciones vitales, como la retroalimentación de la magnitud de concentración plasmática predicha.

La práctica científica de las técnicas anestésicas endovenosas requieren conocimientos de la intensidad de efectos farmacodinámicos; que a su vez dependen de la vía de administración y del régimen de dosificación empleado. En estas técnicas, los fármacos son introducidos en forma directa al torrente sanguíneo y con ello se corre el riesgo de sobredosis o efectos no deseados, con la situación clínica de una recuperación tardía.

En el presente estudio para contrarrestar estas posibilidades se aplicaron análisis matemáticos para predicciones farmacocinéticas; con ayuda de tecnología digital procesados por una máquina computadora, para ofrecer una posibilidad u opción de solucionar las situaciones clínicas (dosificación con probabilidad de ...).

En los algoritmos farmacocinéticos el proceso matemático es exacto [precisión= n]; sin embargo, la versatilidad "opción para controlar" los parámetros cinéticos con la que se diseñan el régimen de dosificación, depende de lo "amigable" del sistema utilizado, del lenguaje de programación con el que se realizaron y los periféricos disponibles, (recursos).

8. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se concluye, que es posible diseñar un régimen de dosificación con dos velocidades consecutivas de infusión endovenosa, para su aplicación clínica en la especialidad médica de anestesiología; el fundamento, es la *transformación* de una cinética lineal con eliminación de primer orden, en una con *eliminación de orden cero*, relacionada con una probable (predicción) concentración plasmática en estado estable [$C_{P^{ss}}$], que a su vez atañe una magnitud de *efecto* deseado (**estado anestésico**). En la dosificación no se requiere la cuantía del fármaco en plasma; el papel de *eficacia*, lo desempeña la magnitud de *efecto* deseado (**estado anestésico**). Esto es posible para fármacos específicos, que demuestran clínicamente una relación lineal en el margen terapéutico entre *efecto* y concentración plasmática [$E=fC_p$], además de una variación discreta entre las respuestas de los pacientes [%Var. Eficacia <10] al someterlos a un régimen de dosificación por infusión diseñado con fundamentos farmacocinéticos computados.

En la actualidad los anestesiólogos, deben dominar los conceptos básicos de farmacocinética clínica, tecnología de máquinas computadoras y adicionalmente un apoyo de los farmacólogos clínicos, no solo por razones lógicas, sino como una obligación real, para aplicarlos en la seguridad de los pacientes.

Para validar el estudio se demostró en cada una de las etapas, los aspectos de mayor relevancia:

1.- Se realizó un *diagrama de flujo farmacocinético*, que integra toda la metodología matemática farmacocinética, para su aplicación en el diseño de un régimen específico de dosificación con dos velocidades consecutivas de infusión.

2.- Se adecuaron técnicas quirúrgicas y anestésicas en modelos animales de experimentación [**Fase Pre-Clínica**], para cateterizar vasos centrales (compartimiento central); además, el diagrama de flujo se sometió en esta fase, al proceso matemático de precisión y rapidez, en la determinación de *parámetros farmacocinéticos*, independiente del fármaco utilizado; "*relación matemática entre fármaco y organismo intacto vivo*".

3.- Se *predijo* los dos valores correspondientes a las infusiones [Q_1 - Q_2], con *probabilidad* de saturar el sistema y mantener la concentración plasmática en estado estable [$C_{P^{ss}}$], relacionada con la magnitud de *efecto* deseado (analgesia + hipnosis = estado anestésico).

4.- Se diseñó un estudio para su aplicación en la práctica médica de anestesiología [**Fase Clínica**] para validar un sistema de dosificación específico (régimen de dosificación por infusión continua endovenosa). Además, se comprobó con un valor de *eficacia farmacológica* >90%, la predicción de la magnitud del *efecto* vinculado al *umbral teórico* de la concentración plasmática en estado estable [$E=\ln C_{P^{ss}}$] y establecer una cinética con eliminación de orden cero.

9. BIBLIOGRAFIA

1. **Lorenzo-Velazquez B.** *Farmacología y su proyección a la clínica.* 15 ed. Madrid: Oteo, 1987.
2. **Compio F.** *Diccionario etimológico.* Barcelona: Bruguera, 1973.
3. **Diccionario terminológico de ciencias médicas.** 13 ed. México: Salvat, 1993.
4. **Mez-Mangold L.** *Breve historia del medicamento.* Basilea: F. Hoffmann-La Roche, 1971:111-15.
5. **Deichmann WB, Henschler D, Holmstedt B, Kell G.** What is there that is not poison? a study of the third defense by Paracelsus. *Arch Toxicology* 1986; 58:207-13.
6. **Liedtke RK, Glaser E.** *Wörterbuch der klinischen pharmacologie.* Stuttgart: Gustav Fisher Verlag, 1980.
7. **Kuschinsky G, Lüllmann H.** *Manual de farmacología.* Barcelona: Marín, 1967.
8. **Galeazzi RL.** *The kinetic analysis of pharmacological responses.* In: *Gledtke/Heimann* editors. *Pharmacokinetics.* Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1980:225-34.
9. **Ariëns EJ, Beld AJ.** The receptor concept in evolution. *Biochem Pharmac* 1977, 26:913-18.
10. **Azamoff DL.** *Use of plasma drug concentrations in the evaluation of drug efficacy in humans.* In: *Bowers JZ, Velo GP,* editors. *Drugs assesment: criteria and methods.* Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1979:175-83.
11. **Jack DB, Wilkins MR, Kendall MJ, Hall PE.** Variability of plasma drug concentrations: some observations. *Eur J Clin Pharmacol* 1983, 25:569-70.
12. **Detli L.** *Traslation of pharmacokinetics to clinical medicine.* *Journal of Pharmacokinetic and Biopharmaceutics* 1973, 1:403-18.
13. **Segre G.** *Pharmacokinetics.* In: *Bowers JZ, Velo Gp,* editors. *Drugs assesment: criteria and methods.* Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1979:145-50.
14. **Breimer DD, Danhof M.** *Interindividual diferences in pharmacokinetics and drug metabolism.* In: *Breimer DD,* editor. *Towards better safety of drugs and pharmaceutical products.* Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press. 1980:117-42.
15. **Jusko WJ.** *Therapeutic drug monitoring: pharmacokinetic aspects.* In: *Towards better safety of drugs and pharmaceutical products.* Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press. 1980:153-65.
16. **Jankú I.** *Formal theory of discrete drug dosing regimen adjustments.* *Eur J Clin Pharmacol* 1983, 25:123-30.

17. Rowland M. Intra-individual variability in pharmacokinetics. In: Breimer DD, editor. *Towards better safety of drugs and pharmaceutical products*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press. 1980:143-51.
18. Yates EF, Kugler PN. Similarity principles and intrinsic geometries: contrasting approaches to interspecies scaling. *J Pharm Sci* 1986, 75:1019-27.
19. Mordenti J. Man versus beast: pharmacokinetic scaling in mammals. *J Pharm Sci* 1986, 75:1028-40.
20. Calabrese EJ. Animal extrapolation and the challenge of human heterogeneity. *J Pharm Sci* 1986, 75:1041-46.
21. Dedrick RL. Interspecies scaling of regional drug delivery. *J Pharm Sci* 1986, 75:1047-52.
22. Weiss M. A general model of metabolite kinetics following intravenous and oral administration of the parent drug. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 1988, 9:159-76.
23. Cooper ER, Berner B, Bruce RD. Kinetic analysis of relationship between partition coefficient and biological response. *J Pharm Sci* 1981, 70:57-59.
24. Dettli L. Years pharmacokinetics. In: Glatke E, Heimann G, editors. *Pharmacokinetics* Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1980:1-6.
25. Murata K, Noda K, Kohno K, Samejima M. Pharmacokinetic analysis of concentration data of drugs with irregular absorption profiles using multi-fraction absorption models. *J Pharm Sci* 1987, 76:109-13.
26. Wilson JM, Slattery JT. Maintenance-dose prediction based on a single determination of concentration: dose of parent drug required to give desired steady-state concentration of metabolite. *J Pharm Sci* 1983, 72:1174-77.
27. Zimmerman CL, Slattery JT. Maintenance-dose prediction based on a single determination of concentration. general applicability to two-compartment drugs with reference to lithium. *J Pharm Sci* 1983, 72:1262-66.
28. Cheng H, Jusko WJ. An area function for calculating the apparent elimination rate constant of a metabolite. *J Pharmacokin Biopharm* 1989, 17:125-30.
29. Veng Pedersen P. Pharmacokinetic analysis by linear system approach I: cimetidine bioavailability and second peak phenomenon. *J Pharm Sci* 1981, 70:32-38.
30. Zhi J, Nightingale CH, Quintiliani R. A pharmacodynamic model for the activity of antibiotics against microorganisms under nonsaturable conditions. *J Pharm Sci* 1986, 75:1063-67.

31. Capizzi T, Mehta H, Oppenheimer L. Model-independent procedure for area estimation and intergroup comparisons. *J Pharm Sci* 1983, 72:995-99.
32. Dix LP, Frazier DL, Cooperstein M, Riviere JE. Exponential intravenous infusions in toxicological studies: achieving identical serum drug concentration profiles in individual with altered pharmacokinetic states. *J Pharm Sci* 1986, 75:448-51.
33. Upward JW, Holt D, Emery P, Akhras F, Jackson G. The appropriate dosage regimen for transition from intravenous lignocaine to oral tocainide after acute myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 1983, 25:589-94.
34. Kates RE, Keefe DL, Winkie RA. Lorcaïnide disposition kinetics in arrhythmia patients. *Clin Pharmacol Ther* 1983, 33:28-34.
35. Wagner JG. Use of computers in pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1967, 8:201-18.
36. Weiss M, Förster W. Pharmacokinetic model based on circulatory transport. *Eur J Clin Pharmacol* 1979, 16:287-93.
37. Gerlowski L, Jain RK. Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications. *J Pharm Sci* 1983, 72:1103-27.
38. Clark B, Smith D. Introducción a la farmacocinética. Zaragoza, España: ACRIBIA, 1989.
39. Dengler HJ. Pharmacological and clinical significance of pharmacokinetics. Stuttgart: F.K. Schattauer Verlag, 1989.
40. Greenblatt DJ, Shader RI. Pharmacokinetics in clinical practice. Philadelphia: W.B. Saunders, 1985.
41. Veng-Pedersen P, Gillespie WR. Single pass mean residence time in peripheral tissues: a distribution parameter intrinsic to the tissue affinity of a drug. *J Pharm Sci* 1986, 75:1119-26.
42. Gillette JR. The importance of tissue distribution in pharmacokinetics. *J Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1973, 1:497-520.
43. Cutler DJ. Drug availability to noneliminating tissues and sites of action following an intravenous dose. *J Pharm Sci* 1986, 75:1141-44.
44. Rubin GM, Tozer Tn. Hepatic binding and Michaelis-Menten metabolism of drugs. *J Pharm Sci* 1986, 75:660-63.
45. Riegelman S, Loo CK, Rowland M. Shortcomings in Pharmacokinetic analysis by conceiving the body to exhibit properties of a single compartment. *J Pharm Sci* 1968, 57:117-23.

46. Boxenbaum H. Time concepts in physics, biology, and pharmacokinetics. *J Pharm Sci* 1986, 75:1053-62.
47. Wagner JG. Do you need a pharmacokinetic model, and, if so, wich one?. *J Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1975, 3:457-78.
48. Wagner JG. Rapid method of obtaining area under curve for any compartment of any linear pharmacokinetic model in terms of rate constants. *J Pharmacokinetic and Biopharmaceutics* 1976, 4:282-86.
49. Weiss M. Use of gamma distributed residence times in pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1983, 25:695-702.
50. Dunne A. An iterative curve stripping technique for pharmacokinetic parameter estimation. *J Pharm Pharmacol* 1986, 38:97-101.
51. Rupp W. Survey of calculation methods in pharmacokinetics. In: Gladtké E, Heimann G, editors. *Pharmacokinetics*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1980:151-64.
52. Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1981, 20:379-86.
53. Mather LE, Seow LT, Roberts JG, Courlay GK, Cousins MJ. Development of a model for integrated pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of intravenous anaesthetic agents: application to minaloxona. *Eur J Clin Pharmacol* 1981, 19:371-81.
54. Gill SS, Wright EM, Reilly CS. Pharmacokinetic interaction of propofol and fentanyl: single bolus injection study. *British Journal of Anaesthesia* 1990, 65:760-65.
55. Guit JBM, Koning HM, Coster ML, Niemeijer PE, Mackie DP. Ketamine as analgesic for total intravenous anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 1991, 46:24-27.
56. McMurray TJ, Collier PS, Carson IW, Lyons SM, Elliot P. Propofol sedation after open heart surgery a clinical and pharmacokinetic study. *Anaesthesia* 1990, 45:322-26.
57. Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. 2nd ed. New York: MARCEL DEKKER, 1982.
58. Wagner JG. *Farmacocinética Clínica*. Barcelona: REVERTÉ, 1986.
59. Allwood MC, Fell JT. *Textbook of hospital pharmacy*. London: Blackwell, 1960.
60. Sebaldt RJ, Kreeft JH. Efficient pharmacokinetic modeling of complex clinical dosing regimens: the universal elementary dosing regimen and computer algorithm EDFAST. *J Pharm Sci* 1987, 76:93-100.
61. Woisilait WD, Luecke RH. Multifactorial modeling, drug interactions, liver damage and aging. *Gen Pharmac* 1988, 19:143-51.

62. Ritschel WA, Thompson GA. The one-point method for prediction of dosage regimen to maintain a desired minimum steady state concentration in patients with changed volume of distribution and/or changed renal or extrarenal elimination. In: Gladtko E, Heimann G, editors. *Pharmacokinetics*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1980:141-50.
63. Morselli PL, Morselli-Franco R, Bossi L. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants age-related differences and therapeutic implications. *Clinical Pharmacokinetics* 1980, 5:485-527.
64. Wagner JG. Ajustado posológico basado en el control de niveles hemáticos (plasmáticos o séricos). En: Wagner JG, editor. *Farmacocinética clínica*. Barcelona: REVERTÉ, 1983:170-73.
65. Wagner JG. Utilidad clínica de la determinación de las concentraciones séricas de los medicamentos. En: Wagner JG, editor. *Farmacocinética clínica*. Barcelona: REVERTÉ, 1983:48-53.
66. Jackson N, Verma SP, Fraix MA, Silke B, Hafizullah M, Reynolds G, Taylor SH. Hemodynamic dose-response effects of flecainide in acute myocardial infarction with and without left ventricular decompensation. *Clin Pharmacol Ther* 1985, 37:619-24.
67. Lebel M, Langlois S, Belleau LJ, Grose JH. Labetalol infusion in hypertensive emergencies. *Clin Pharmacol Ther* 1985, 37:615-18.
68. Mulholland D, Carlisle RJT. Intubation with propofol augmented with lignocaine. *Anaesthesia* 1991, 46:312-13.
69. Ausems ME, Vuyk J, Hug CC, Stanski DR. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988, 68:851-61.
70. Prys-Roberts C, Hugh C. *Farmacocinética de los anestésicos*. México: Manual Modemo, 1986.
71. Chiou WL. Rapid compartment-and model-independent estimation of times required to attain various fractions of steady-state plasma level during multiple dosing of drugs obeying superposition principle and having various absorption or infusion kinetics. *J Pharm Sci* 1979, 68:1546-47.
72. Follath F, Vozeh S, Wenk M. Pharmacokinetic models and dosage regimens. In: Gladtko E, Heimann G, editors. *Pharmacokinetics*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1980:109-15.
73. Garcia-Peña J, Azen SP. A user experience with a standard non-linear regression program (BMDP3R). *Computer Program in Biomedicine* 1979, 10:185-90.
74. Peck CC, Barrett BB. Nonlinear least-squares regression programs for microcomputers. *J Pharmacokin Biopharm* 1979, 7:537-41.

75. Kotz S, Johnson NL, Boyd DW. Series representations of distributions of quadratic forms in normal variables I: central case. *Ann Math Statist* 1967, 38:823-37.
76. Kotz S, Johnson NL, Boyd DW. Series representations of distributions of quadratic form in normal variables II: non-central case. *Ann Math Statist* 1967, 38:838-48.
77. Adichie JN. Estimates of regression parameters based on rank test. *Ann Math Statist* 1967, 38:894-904.
78. Jurecková J. Non parametric estimate of regression coefficients. *Ann Math Statist* 1971, 42:1328-38.
79. Jaeckel LA. Estimating regression coefficients by minimizing the dispersion of the residuals. *Ann Math Statist* 1972, 5:1449-58.
80. Marquardt DW. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J Soc Ind Appl Math* 1963, 11:431-41.
81. Otto CW. Central venous pressure monitoring. In: Blitt CD, editor. *Monitoring in anesthesia and critical care medicine*. New York: CHURCHILL LIVINGSTONE, 1990: 189-210.
82. von Hattingberg HM, Brockmeier D, Kreuter G. A rotating iterative procedure (RIP) for estimating hybrid constants in multi-compartment analysis on desk computers. *Europ J Clin Pharmacol* 1977, 11:381-88.
83. Dunne A, King P. Estimation of noncompartmental parameters: a technical note. *J Pharmacokin Biopharm* 1989, 17:131-37.
84. Brouwer KR, McNamara PJ. Use of simultaneous computer fitting to estimate the apparent absorption rate constant. *J Pharm Sci* 1986, 75:452-55.
85. Lowenthal W, Vitsky BL. Computer program for a double exponential equation to determine biological constants. *J Pharm Sci* 1967, 56:169-73.
86. Wagner JG, Northam JI. Estimation of volume of distribution and half-life of compound after rapid intravenous injection. *J Pharm Sci* 1967, 56:529-31.
87. Riegelman S, Loo J, Rowland M. Concept of a volume of distribution and possible errors in evaluation of this parameter. *J Pharm Sci* 1968, 57:128-33.
88. Ogg GD. Pharmacokinetic parameter estimation with a hand-held programmable calculator. *Trends Pharmacol Sci* 1988, 9:85.
89. Vaughan DP, Tucker GT. General theory for rapidly establishing steady state drug concentrations using two consecutive constant rate intravenous infusions. *Europ J Clin Pharmacol* 1975, 9:235-38.

90. Tsuei SE, Nation RL, Thomas J. Design of infusion regimens to achieve and maintain a predetermined plasma drug level range. *Clin Pharmacol Ther* 1980, 28:289-95.
91. Mitenko PA, Ogilvie RI. Rapidly achieved plasma concentration plateaus, with observations on theophylline kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1971, 13:329-35.
92. Weiss M, Sziegoleit W, Fahr A, Föster W. Rapid achievement of a serum concentration plateau of digoxin through controlled infusion. *Eur J Clin Pharmacol* 1983, 25:455-57.
93. Benet LZ, Galeazzi RL. Noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution. *J Pharm Sci* 1979, 68:1071-74.
94. Cocchetto JF, Cocchetto DM, Bjornsson TD, Bergan T. Initial slope technique for estimation of the apparent volume of distribution during constant-rate intravenous infusion. *J Pharm Sci* 1984, 73:58-62.
95. McNamara PJ, Gibaldi M, Stoeckel K. Volume of distribution terms for a drug (ceftriaxone) exhibiting concentration-dependent protein binding I. theoretical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 1983, 25:399-405.
96. McNamara PJ, Gibaldi M, Stoeckel K. Volume of distribution terms for a drug (ceftriaxone) Exhibiting concentration-dependent protein binding II. physiological significance. *Eur J Clin Pharmacol* 1983, 25:407-12.
97. Avram MJ, Henthorn TK, Shanks CA, Krejcie TC. The initial rate of change in distribution volume is the sum of intercompartmental clearances. *J Pharm Sci* 1986, 75:919-20.
98. Abramson FP. Two-compartment pharmacokinetic models: computer simulations of their characteristics and clinical consequences. *J Pharm Sci* 1981, 70:141-46.
99. Wagner JG. Dosage intervals based on residence times. *J Pharm Sci* 1987, 76:35-38.
100. Sperry RJ, Stirt JA, Stone DJ. *Manual of neuroanesthesia*. Toronto: BC Decker, 1989.
101. Spilker B. *Guide to clinical studies and developing protocols*. NewYork: Raven, 1984.
102. Cañedo L. *Investigación clínica*. México: Interamericana, 1987.
103. Nalda MA. *Los grandes troncos venosos y su cateterización*. México: Salvat, 1980.
104. Wagner JG. A safe method for rapidly achieving plasma concentration plateaus. *Clin Pharmacol Ther* 1974, 16:691-700.
105. Harrison MJ. Prediction of infusion rates: computer study. *British Journal of Anaesthesia* 1990, 64:283-86.

106. Harrison MJ. Prediction of infusion rates: validation of a computer simulation using vecuronium. *British Journal of Anaesthesia* 1990, 64:287-93.
107. Noeldge G, Hinsken H, Buzello W. Comparison between the continuous infusion of vecuronium and the intermittent administration of pancuronium and vecuronium. *British Journal of Anaesthesia* 1984, 56:473-77.
108. Mackenzie SJ, Kapadia F, Grant IS. Propofol infusion for control of status epilepticus. *Anaesthesia* 1990, 45:1043-45.
109. Harris CE, Grounds RM, Murray AM, Lumley J, Royston D, Morgan M. Propofol for long-term sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1990, 45:366-72.
110. Kamal RS, Khan FA, Khan FH. Total intravenous anaesthesia with propofol and buprenorphine. *Anaesthesia* 1990, 45:865-70.



BIBLIOTECA

