

Papel de los modelos farmacocinéticos de población. Revisión de métodos

M. Calvo Malvar, A. J. Benítez Estévez.

Resumen

Los modelos farmacocinéticos de población se utilizan para almacenar nuestra experiencia sobre el comportamiento de un fármaco en un cierto grupo de individuos o población de pacientes. Proporcionan una guía inicial para desarrollar regímenes de dosificación de fármacos con el fin de alcanzar y mantener una determinada concentración plasmática en cada paciente. La farmacocinética de población tiene su principal aplicación en el estudio de la disposición de fármacos en humanos, permitiendo estimar parámetros farmacocinéticos en una población de pacientes. El análisis de datos estima los valores medios de los parámetros farmacocinéticos de población así como la variabilidad interindividual asociada a dichos parámetros a partir de datos obtenidos de pacientes en la práctica clínica rutinaria.

Palabras clave: dosificación y administración de fármacos, modelos farmacocinéticos, control adaptativo

Summary. Role of population pharmacokinetic models: review of basic methods

Population pharmacokinetic models are utilized to store our experience about the behavior of a drug in a certain group of subjects or patient population. They provide initial guides from which to develop drug dosing schedules in order to achieve and maintain individualized therapeutic goals for each patient. Population pharmacokinetics has its major application in bio-availability studies in humans, allowing the estimation of pharmacokinetic parameters in a patient population. General data analysis estimates average population values of pharmacokinetic parameters and their inter-individual variability from clinical data gathered during the routine care of patients.

Key words: Administration and dosage drugs, Pharmacokinetic models, Adaptative control

INTRODUCCIÓN

Para que la farmacocinética aplicada sea clínicamente útil se requiere un modelo farmacocinético que describa la concentración plasmática de fármaco en el tiempo tras una determinada pauta de administración (1).

Un modelo es la relación entre los valores observados (por ejemplo, concentraciones plasmáticas) y todos aquellos factores que afectan a dicho valor (como función renal, hepática, etc.) (2).

En los modelos compartimentales utilizados en farmacocinética, la concentración de fármaco varía en el tiempo en función de los parámetros farmacocinéticos individuales, la forma de administración y la dosis administrada. Si se conocen los parámetros apropiados podremos aplicar una ecuación farmacocinética para predecir la concentración de fármaco en un determinado compartimento tras la administración de una determinada dosis y forma de administración. Cuando se quiere generalizar una ecuación farmacocinética para que ésta sea aplicable a un gran número de pacientes, debe tenerse en cuenta la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos y que en la práctica clínica rutinaria disponemos de un escaso número de datos de concentración para cada paciente por lo que es necesario disponer de un método robusto de estimación de parámetros que proporcione estimaciones exactas de concentración de fármaco.

En el pasado los estudios farmacocinéticos estaban enfocados hacia el individuo y se diseñaban para obtener la máxima información de la disposición de los fármacos en un individuo

concreto. Posteriormente, se incrementó el interés en la determinación de parámetros farmacocinéticos poblacionales, los cuales definen el comportamiento farmacocinético típico de un fármaco en un gran número de pacientes. Desde los primeros trabajos de Sheiner y col. (3) cada vez se ha hecho más evidente que el conocimiento de los parámetros farmacocinéticos medios, es insuficiente para determinar la dosis apropiada en un paciente individual. Es también importante conocer la magnitud de la variabilidad interindividual en la cinética de población de los pacientes. Por lo tanto, el análisis de los parámetros farmacocinéticos, deberá proporcionar no sólo los parámetros individuales, sino también las estimadas de las características de la población (medias y varianzas) de dichos parámetros.

Un buen modelo de población es importante, no sólo para poder aplicar de manera efectiva el método bayesiano para predecir las concentraciones séricas de los pacientes, sino también para poder elaborar regímenes de dosificación en los que no se posee información previa sobre los parámetros farmacocinéticos individuales, por lo que se debe recurrir al conocimiento poblacional. Por estas dos razones el estudio farmacocinético poblacional cobra cada vez más importancia en el medio hospitalario (1).

Los parámetros poblacionales de un modelo de población se dividen en parámetros de efectos fijos y parámetros de efectos aleatorios. Los parámetros de efecto fijo cuantifican los valores medios de los parámetros farmacocinéticos, incluyendo la relación media entre las características individuales del paciente y sus parámetros farmacocinéticos. Los parámetros de efecto aleatorio cuantifican la magnitud típica de la variabilidad cinética interindividual y la magnitud típica de la variabilidad residual como resultado de la variabilidad aleato-

ria intraindividual, errores de la técnica analítica, en la extracción de la muestra, así como el valor intrínseco asociado a la elección de un modelo compartimental sea del orden que sea (inexactitud del modelo) (2).

Las características de población incluyen (1) los valores medios de los parámetros, (2) la relación cuantitativa con las características fisiológicas del individuo (Ej. peso corporal, función hepática, renal o cardíaca, etc.) y (3) su variabilidad entre la población de pacientes. Estos tres aspectos de la distribución de los parámetros farmacocinéticos son fundamentales para el diseño de regímenes de dosificación en un paciente concreto (4).

El principal problema a la hora de obtener esta información es que se requieran suficientes datos de concentración sérica del fármaco para obtener estimadas de los parámetros farmacocinéticos de cada individuo y suficientes individuos para que sean representativos de la población de pacientes (4).

MÉTODOS EMPLEADOS EN EL ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL

Se han ideado numerosos métodos para estimar los parámetros farmacocinéticos de la población. Éstos van desde la fusión de todos los datos de los individuos en estudio hasta los métodos en los que se estiman en primer lugar los parámetros farmacocinéticos de cada individuo y, a partir de aquí, los de la población, hasta los que no precisan de la estimación preliminar de los parámetros individuales.

Entre los métodos empleados en el estudio poblacional, el más simple de todos es el Análisis Directo de Datos Individuales Combinados, conocido como Naive Pooled Data Method (NPD). Consiste en tomar los datos de todos los individuos y fusionarlos como si de un único individuo se tratase. Sobre este «paciente poblacional» se estiman los parámetros farmacocinéticos mediante el método de mínimos cuadrados. Beal y Sheiner (5-7) evaluaron este método y lo compararon con el Método Estándar en dos etapas y con el NONMEN. El NDP fue el método con peor exactitud y precisión.

Este método, aunque bajo determinadas condiciones experimentales puede proporcionar unas buenas estimadas de los parámetros farmacocinéticos, en la práctica clínica presenta varias desventajas:

1. Suposición de que todos los pacientes son iguales, debido a la imposibilidad de encontrar relaciones de tipo lineal entre los parámetros farmacocinéticos obtenidos y las características individuales de cada paciente, como peso, función renal, superficie corporal...etc. Esta suposición, en la mayoría de los casos, no es correcta.
2. La varianza estimada cuantifica la magnitud de la variabilidad debida a todos los efectos aleatorios asociados a cada parámetro farmacocinético, pero es incapaz de distinguir la variabilidad debida a diferencias entre los individuos de la debida, por ejemplo, al error en la técnica analítica (8). Es decir, no permite estimar la variabilidad interindividual de la población.

Estos inconvenientes, desde el punto de vista clínico, hacen que el interés de éste método de estudio poblacional sea prácticamente nulo, ya que el ajuste de dosis se realizará sin tener en cuenta los cambios orgánicos y clínicos que puedan producirse en un determinado paciente (pérdida de peso, disminución de la función renal, etc.), por lo que ha tenido que ser sustituido por otras alternativas para abordar el estudio poblacional.

Los métodos empleados para el estudio poblacional son de dos tipos. En primer lugar, aquellos métodos basados en la estimación preliminar de los parámetros individuales, y en segundo lugar, los métodos que no necesitan de una estimación previa de dichos parámetros.

Métodos en dos etapas

Se basan en la estimación preliminar de parámetros individuales. Es decir, en la primera etapa se obtienen suficientes datos de concentración plasmática de fármaco de cada individuo para obtener los parámetros biodisponibilidad oral (Foral), aclaramiento (Cl) o volumen de distribución (Vd) de cada uno de los individuos de la muestra en estudio. Los parámetros farmacocinéticos de cada individuo se obtienen a partir de un modelo farmacocinético:

$$y_j = f_j(\theta_j) + \epsilon_j \quad (\text{Ec. 1})$$

donde y_j es el vector de las observaciones realizadas en el individuo j -ésimo, por ejemplo, concentraciones plasmáticas; θ_j es el vector de los parámetros farmacocinéticos del individuo, como Foral, Cl o Vd; f_j es la función que relaciona los parámetros farmacocinéticos del modelo y ϵ_j es el error debido al individuo j . Se considera un error de tipo aleatorio, independiente y con distribución normal, de media cero y varianza igual a la variabilidad intraindividual (σ_s^2) (9).

La estimación de los parámetros farmacocinéticos de cada individuo (θ_j) puede realizarse mediante el método de mínimos cuadrados, mínimos cuadrados ponderados, o mínimos cuadrados extendidos.

Una vez estimados los parámetros farmacocinéticos de cada individuo, en la segunda etapa se tratará de expresar la característica general de esa población para lo que hay distintos métodos. Trataremos, por tanto, de determinar los parámetros farmacocinéticos poblacionales y la variabilidad farmacocinética de cada individuo (9).

Método Estándar en Dos Etapas

A partir de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en cada individuo se calcula la media y la desviación estándar y se examina su distribución de frecuencias para ver si se ajustan a una distribución normal. Estos pueden ser tomados como estimadas de la media de la población y varianza de la población respectivamente (8).

El modelo farmacocinético sería:

$$y_{ij} = f_{ij}(\theta + \eta_j) + \epsilon_{ij} \quad (\text{Ec. 2})$$

donde y_{ij} es la matriz de las observaciones realizadas en los individuos de la muestra, por ejemplo, concentraciones plasmáticas; θ es el parámetro farmacocinético medio en la población; f_j es la función que relaciona los parámetros farmacocinéticos del modelo, η_j es el error asociado a las diferencias entre los individuos y ϵ_{ij} es el error debido al individuo j . El error η_j se considera de tipo aleatorio, independiente y con distribución normal, de media cero y varianza igual a la variabilidad interindividual (ω_s^2). El error ϵ_{ij} se considera de tipo aleatorio, independiente y con distribución normal, de media cero y varianza igual a la variabilidad intraindividual (σ_s^2) (9).

Si los parámetros farmacocinéticos θ presentan una distribución multi-normal y si la ecuación del modelo f_j es lineal con respecto a los parámetros farmacocinéticos, las estimadas

más probables de los parámetros farmacocinéticos de la población, $\hat{\theta}_0$ y su matriz de varianza-covarianza \hat{C}_0 , pueden obtenerse por minimización con respecto a θ_0 y C_0 de la siguiente función objetivo:

$$O(\xi) = \sum_{j=1}^M [(\theta_j^* - \theta_0)^T (S_j + C_0)^{-1} (\theta_j^* - \theta_0) + \ln \det (S_j + C_0)] \quad (\text{Ec. 3})$$

donde θ_j^* es el valor verdadero del parámetro θ en el individuo j , θ_0 es el valor medio de θ y por tanto $(\theta_j^* - \theta_0)$ es el error de estimación, y S_j es el valor verdadero de \hat{C} . El superíndice T indica que se trata del vector traspuesto, y $\ln \det (S_j + C_0)$ indica el logaritmo del determinante de $(S_j + C_0)$.

Las estimadas de la población, en el caso de tratarse de parámetros farmacocinéticos no lineales, pueden obtenerse minimizando la función objetivo de la Ec. 3, pero considerando como parámetros de efecto fijo θ_j^* y S_j .

A partir de aquí pueden incorporarse descriptores clínicos que flexibilizan el modelo, de forma que los parámetros farmacocinéticos no dependen del estado del paciente (10). Por ejemplo, el volumen de distribución normalmente se relaciona con el peso corporal y la eliminación de fármaco o aclaramiento con el aclaramiento de creatinina. La utilización de determinadas características del paciente como descriptores clínicos que pueden añadirse al modelo farmacocinético, confiere flexibilidad para la terapia individualizada (11,12).

Entre las ventajas más importantes de este método se pueden mencionar las siguientes:

1.- El método de mínimos cuadrados es una herramienta familiar y conocida por la mayoría de los investigadores. En función de la distribución de los errores, proporciona unas buenas estimadas de los parámetros farmacocinéticos en estudios experimentales.

2.- El análisis informático de datos no presenta gran complejidad. Hay incluso programas para ello.

3.- Cuando se dispone de datos suficientes de cada individuo para obtener estimadas precisas de los parámetros farmacocinéticos individuales y si se incluyen un gran número de individuos en el análisis, pueden obtenerse estimadas razonables de los parámetros farmacocinéticos.

Sin embargo, este método presenta ciertos inconvenientes:

1.- En la primera etapa, para obtener estimadas exactas y precisas de los parámetros farmacocinéticos de cada individuo de la muestra en estudio, se necesitan un número elevado de especímenes extraídos en el momento adecuado. Este hecho hace que el método requiera un diseño experimental complicado y costoso (13,14). Este tipo de experimentos es más fácil de realizar en voluntarios sanos que en especímenes obtenidos de la práctica clínica.

2.- Los parámetros farmacocinéticos no son magnitudes observadas, sino estimadas, de forma que el error de estimación incluye tanto el error experimental (σ^2) como sus covarianzas (S_j):

$$\text{cov}(\theta_j) = S_j = s^2 \cdot H^{-1}$$

donde H es el Hessiano de la función f en el punto θ .

3.- La covarianza de los parámetros farmacocinéticos (S_j) puede variar substancialmente de individuo en individuo, por lo que la simple media aritmética no es válida.

Para subsanar los problemas inherentes al Método Estándar en dos Etapas, Prévost (1997) describió el Método Global en Dos Etapas (GTS) (15) y el Método Iterativo en Dos Etapas

(ITS) (15). Ambos métodos tienen en cuenta las estimadas individuales de los parámetros farmacocinéticos y sus covarianzas para estimar las características de la población, a partir de todos los θ_j^* y S_j de los $j = 1 \dots N$ individuos de la muestra.

Método Global en Dos Etapas (GTS)

El Método Global en Dos Etapas ideado por Prévost (15) es un método empleado en el estudio farmacocinético poblacional que se basa en la estimación preliminar de los parámetros individuales. Para solucionar los problemas inherentes al Método Estándar en Dos Etapas, Prévost, sugiere un esquema recursivo.

En una etapa preliminar se obtienen los parámetros farmacocinéticos de cada individuo: θ_j y su covarianza: $\text{cov}(\theta_j) = S_j$ a partir de un modelo farmacocinético:

$$y_j = f_j(\theta_j) + \varepsilon_j \quad (\text{Ec. 4})$$

donde:

y_j es el vector de las observaciones realizadas para el individuo j -ésimo

f_j es la función que relaciona los parámetros farmacocinéticos del modelo

θ_j el vector de los parámetros farmacocinéticos del individuo j

ε_j es el vector de los errores.

En un segundo paso se obtienen las estimadas iniciales de la población $\hat{\theta}_{ini}$, y su covarianza \hat{C}_{ini} , y a partir de estas una serie de estimadas

$$\{(\hat{\theta}_{ini}, \hat{C}_{ini}), \dots, (\hat{\theta}_n, \hat{C}_n), (\hat{\theta}_{n+1}, \hat{C}_{n+1}), \dots\} \quad (\text{Ec. 5})$$

mediante un método de recursión:

$$(\hat{\theta}_{n+1}, \hat{C}_{n+1}) = F(\hat{\theta}_n, \hat{C}_n) \quad (\text{Ec. 6})$$

La secuencia converge cuando los valores de población ($\hat{\theta}_0$, \hat{C}_0) consiguen un mínimo con respecto a θ_0 y C_0 en la función objetivo. Estos valores de ($\hat{\theta}_0$, \hat{C}_0) son las estimadas de (θ_0 , C_0).

El esquema recursivo consiste, por tanto, en obtener estimadas «refinadas» de los parámetros individuales, y a partir de éstas, estimadas «refinadas» de las características de la población:

$$\theta_j, S_j$$

$$\hat{\theta}_0 = 1/N \sum_{i=1}^N \theta_i \quad (\text{Ec. 7})$$

$$\hat{C}_0 = 1/N \sum_{i=1}^N (\theta_i - \hat{\theta}_0)' (\theta_i - \hat{\theta}_0) \quad (\text{Ec. 8})$$

$$\theta_{i,j+1} = 1/N \sum_{i=1}^N (S_i^{-1} + \hat{C}_j^{-1})^{-1} \cdot (S_i^{-1} \theta_{i,j} + C_j^{-1} \hat{\theta}_j) \quad (\text{Ec. 9})$$

$$\hat{\theta}_{j+1} = 1/N \sum_{i=1}^N \theta_{i,j+1} \quad (\text{Ec.10}) \quad j = j + 1$$

$$\hat{C}_{j+1} = 1/N \sum_{i=1}^N (\theta_{i,j+1} - \hat{\theta}_{j+1})' (\theta_{i,j+1} - \hat{\theta}_{j+1}) + 1/N \sum_{i=1}^N (S_i^{-1} + \hat{C}_j^{-1})^{-1} \quad (\text{Ec. 11})$$

El Método Global en Dos Etapas conduce a las estimadas más probables en el caso de modelos lineales. En modelos no lineales, las estimadas θ_j^* pueden estar sesgadas y la covarianzas son sólo aproximadas.

Método Iterativo en Dos Etapas (ITS)

Es una variante del esquema recursivo del Método Global en Dos Etapas. En este caso, las estimadas refinadas de los parámetros individuales $(\theta_i)_{j+1}$ (Ec. 9) son las estimadas bayesianas de θ_j . $(\theta_i)_{j+1}$ se obtiene por minimización de una función objetivo individual. Para cada individuo j, se minimiza la siguiente función objetivo respecto a θ :

$$J_j^n(\theta) = J_j(\theta) + (\theta - \theta_n)^T C_{n-1}^{-1} (\theta - \theta_n) \quad (\text{Ec. 12})$$

Donde $J_j(\theta)$ es la función objetivo empleada para la obtención de las estimadas individuales iniciales.

Cuando el modelo farmacocinético es lineal con respecto a los parámetros, la minimización de la función objetivo de la ecuación 12 conduce a los mismos resultados para $(\theta_i)_{j+1}$, que la ecuación 9. En caso de no linealidad, los resultados obtenidos pueden ser diferentes. Tras la minimización de la función objetivo, se obtiene, para cada individuo, el vector $(\theta_i)_{j+1}$, de las estimadas refinadas para el individuo j y la covarianza refinada $(S_i)_{j+1}$, la cual es similar a la matriz $(S_j^{-1} + C^{-1})^{-1}$ de la ecuación 11.

Una vez obtenidas las estimadas refinadas de los parámetros individuales $(\theta_i)_{j+1}$ y $(S_i)_{j+1}$, el segundo paso consiste en obtener las estimadas refinadas de las características de la población:

$$\begin{matrix} \theta_1, S_1 \\ \downarrow \\ \hat{\theta}_0 = 1/N \sum_{i=1}^N \theta_i \end{matrix} \quad (\text{Ec. 13})$$

$$C_0 = 1/N \sum_{i=1}^N (\theta_i - \hat{\theta}_0)' (\theta_i - \hat{\theta}_0) \quad (\text{Ec. 14})$$

$$J_{ij} = J_j(\theta) + (\theta - \hat{\theta}_j)' C_j^{-1} (\theta - \hat{\theta}_j) \quad (\text{Ec. 15}) \quad j = j + 1$$

$$\hat{\theta}_{i,j+1} = 1/N \sum_{i=1}^N \theta_{i,j+1} \quad (\text{Ec. 16})$$

$$\hat{C}_{j+1} = 1/N \sum_{i=1}^N (\theta_{i,j+1} - \hat{\theta}_{j+1})' (\theta_{i,j+1} - \hat{\theta}_{j+1}) + 1/N \sum_{i=1}^N S_{i,j+1} \quad (\text{Ec. 17})$$

Este procedimiento es iterativo hasta que se produce convergencia, obteniéndose las estimadas $\hat{\theta}_0$ y \hat{C}_0 de las características de la población.

MÉTODOS QUE NO PRECISAN LA ESTIMACIÓN PRELIMINAR DE PARÁMETROS INDIVIDUALES

Modelización No Lineal de Efectos Mixtos (NONMEM)

La auténtica modelización en farmacocinética de poblaciones comienza con la modelización de efectos mixtos para sistemas no lineales (16). En contraste con los métodos expuestos hasta

ahora, el total de la población, incluso cuando solo existe un dato por individuo, casi siempre suministra suficientes datos para realizar estimaciones (8).

Permite la estimación directa de los parámetros poblacionales en una sola etapa analizando simultáneamente los datos provenientes de varios individuos, para lo cual emplea el método extendido de mínimos cuadrados (10). Los parámetros poblacionales del modelo se dividen en parámetros de efectos fijos y parámetros de efectos aleatorios (17). Es decir, en el NONMEM se describen los datos de concentración de fármaco en función de:

1.- Una serie de parámetros de efecto fijo, θ , los cuales incluyen los valores medios de los parámetros farmacocinéticos del modelo estructural (Ej. Cl, Vd...) y una serie de parámetros que relacionan los parámetros θ del modelo con las características demográficas o patológicas del paciente.

2.- Dos tipos de parámetros de efecto aleatorio:

2.a.- Las varianzas de los parámetros θ , como la variabilidad interindividual en la población ω_θ^2 y

2.b.- La variabilidad residual, la cual incluye la variación aleatoria dentro de un mismo individuo, es decir, la variabilidad intraindividual y todas las fuentes de error no tenidas en cuenta, como el error analítico, σ_ϵ^2 (1).

Los errores de tipo aleatorio son los que le confieren la naturaleza aleatoria a la simulación. El error intraindividual es el error verdadero, ya que es el error entre el verdadero valor de concentración Cp_{ij} y el valor predicho Cp_{ij}^* por el modelo farmacocinético. Este error se asume que presenta una distribución normal de media cero y desviación estándar desconocida σ_ϵ , la cual deberá ser estimada (17).

Supongamos una muestra de la población de interés formada por i individuos, cada uno de los cuales con j_i medidas. Estas medidas pueden ser multivariantes, es decir, estar formadas por más de un componente (2).

Sea y_{ij} la medida j th del individuo i th, siendo n_{ij} el número de componentes de y_{ij} ; y_{ij} es una matriz obtenida a partir de todas la y_{i1}, y_{i2}, \dots puede denotarse como y_i (vector de las observaciones).

El modelo general para el conjunto de datos es:

$$y_{ij} = f(\theta_j, x_{ij}) + \eta_i + \epsilon_{ij} \quad j = 1, \dots, J_i; i = 1, \dots, I \quad (\text{Ec. 18})$$

Donde f es una función conocida

θ es el vector de los parámetros del modelo

x_{ij} es el vector de las variables independientes

η_i es el vector con todos los valores de los efectos aleatorios interindividuales asociados al individuo i th

ϵ_{ij} es el vector con todos los valores de los efectos aleatorios intraindividuales asociados a la observación y_{ij} .

Los elementos de θ no son los únicos parámetros del modelo ya que otra parte del modelo son restricciones:

$$E(\eta_i) = 0 \quad \text{Cov}(\eta_i) = \Omega \quad i = 1, \dots, I \quad (\text{Ec. 19})$$

$$E(\epsilon_{ij}) = 0 \quad \text{Cov}(\epsilon_{ij}) = \Sigma \quad j = 1, \dots, J_i \quad i = 1, \dots, I \quad (\text{Ec. 20})$$

$$\text{Cov}(\eta_i, \epsilon_{ij}) = 0 \quad j = 1, \dots, J_i \quad i = 1, \dots, I \quad (\text{Ec. 21})$$

Tanto η_i como ϵ_{ij} son estadísticamente independientes. E y Cov son la esperanza y varianza-covarianza respectivamente (2).

A consecuencia de estas condiciones tan solo hay un nivel anidado entre los efectos aleatorios, es decir, los efectos aleatorios intraindividuales están anidados en los efectos aleatorios interindividuales (16).

Sean $E_i(\theta, \Omega, \Sigma)$ y $C_i(\theta, \Omega, \Sigma)$ la esperanza y la matriz varianza-covarianza del vector y_i . Los parámetros estimados

por el método extendido de mínimos cuadrados se obtienen minimizando la siguiente función objetivo con respecto a θ, Ω, Σ (2):

$$\sum_{i=1}^I [\log \det C_i(\theta, \Omega, \Sigma) + [y_i - E_i(\theta, \Omega, \Sigma)]' C_i(\theta, \Omega, \Sigma)^{-1} [y_i - E_i(\theta, \Omega, \Sigma)]] \quad (\text{Ec. 22})$$

Donde la prima indica el vector transpuesto y «det» indica el determinante de la matriz.

Si comparamos la función objetivo a minimizar por el NONMEM (Ec. 22) y por el Método Global en Dos Etapas (Ec 10-11), podemos observar que ambos casos se trata de estimar el valor medio y la varianza-covarianza poblacionales. Sin embargo, mientras que la ecuación 22 emplea verdaderas observaciones del sistema farmacocinético (concentraciones sanguíneas, cantidades excretadas por orina, etc.), en las ecuación 10 y 11 del Método Global en Dos Etapas se utilizan estimadas de los parámetros farmacocinéticos individuales previamente calculados en la etapa anterior.

Entre las ventajas más importantes del NONMEM podemos destacar:

- Permite la estimación directa de los parámetros farmacocinéticos de la población en una única etapa. Al emplear el método extendido de mínimos cuadrados para estimar los parámetros de efecto fijo y de efecto aleatorio se estiman tanto la variabilidad entre individuos como la variabilidad derivada del error inherente a la observación, lo que permite una mayor eficiencia en la estimación de parámetros, posibilidad de estimar intervalos de confianza para todos los parámetros, incluyendo las estimaciones de la variabilidad de la población, así como la posibilidad de evaluar estadísticamente lo adecuado del modelo ponderando automáticamente los datos (4, 9).
- Posibilidad de utilizar datos farmacocinéticos de pacientes, los cuales se obtienen de la práctica clínica rutinaria. Tales datos suelen ser escasos y se obtienen a tiempos menos estructurados.

Entre las limitaciones más importantes del NONMEM destacan:

- La teoría estadística sobre la que se apoya este método es complicada y normalmente el personal que realiza estudios farmacocinéticos no está familiarizado con éste método.
- La elaboración de modelos de población farmacocinéticos requiere estar familiarizado con modelos de varianza además del conocimiento necesario para diseñar modelos farmacocinéticos estándar. Deben manejarse además pruebas de hipótesis paramétricas para evaluar lo adecuado del modelo elegido.

MÉTODOS NO PARAMÉTRICOS

Este tipo de métodos surgen de la imposibilidad de poder caracterizar adecuadamente los parámetros poblacionales de muestras con distribuciones no paramétricas. Pueden aplicarse a cualquier tipo de distribución. En este caso hablamos de la probabilidad (función de densidad) de que una serie de valores de los parámetros estudiados expliquen el proceso que se pretende conocer (18). Además, a diferencia de los métodos paramétricos, los métodos no paramétricos, permiten obtener la función de densidad marginal y apreciar la presencia de distribuciones multimodales mediante la representación gráfica de

la función de densidad de cada uno de los parámetros del modelo, así como la función de densidad conjunta del modelo (19-20). Las representaciones gráficas son particularmente útiles para visualizar la presencia de individuos cuyo comportamiento difiere del resto de la población, como son los pacientes acetiladores rápidos y lentos de fármacos (21). La primera aproximación a este tipo de métodos fue realizada por Lindsay (22) y por Mallet (23). El Método No Paramétrico de la Máxima Verisimilitud (NPML) desarrollado por Mallet (23) se basa en que la distribución de los parámetros farmacocinéticos puede considerarse como un conjunto de funciones de densidades de probabilidades discretas en forma de espigas obtenidas mediante el método de la máxima verisimilitud. Cada espiga representa a un individuo de la población, siendo 1 la suma total de las diferentes probabilidades asociadas a esas espigas. El principio de máxima verisimilitud establece que los valores de los parámetros farmacocinéticos de un individuo que hacen más posibles los resultados observados, serán los más probables (23).

Otra aproximación al método de Mallet es el algoritmo No Paramétrico de Maximización de la Esperanza (NPME) de Schumitzky (24). Este método, al igual que el de Mallet, permite descubrir, a partir de los valores de las covarianzas, grupos de población no sospechados o subpoblaciones, como es el caso de metabolizadores rápidos o lentos de fármacos. Estos subgrupos de pacientes no se detectan mediante métodos paramétricos (25). Sin embargo, los métodos no paramétricos presentan la desventaja de que no permiten separar las causas de variabilidad entre e intra individual. Además no dan los límites de confianza de las distribuciones discretas obtenidas.

METÓDICAS DE CONTROL ADAPTADO DE SISTEMAS

En el transcurso de un tratamiento terapéutico pueden producirse cambios en el paciente que tengan influencia en el comportamiento del fármaco (18). Para tratar este tipo de situaciones surge el denominado Control Adaptado de Sistemas que mediante la inclusión de un factor conocido como Adaptador permite la actualización del modelo matemático con las últimas informaciones recibidas del Sistema (26-27).

Aplicaciones prácticas bien conocidas de la metodología de Control Adaptado incluyen el empleo de creatinina sérica como adaptador en la utilización de aminoglucósidos, debido a que el cambio previsible de la función renal del paciente a causa del empleo de estos antibióticos, conduce a la imposibilidad de plantear en un mismo paciente un valor único de la constante de eliminación durante todo el tratamiento (28-29). También es conocido el empleo del gasto cardíaco como adaptador, en el tratamiento antiarrítmico con lidocaína, para considerar las alteraciones que su empleo origina en las propiedades bicompartimentales del fármaco en el paciente (27, 30).

CONCLUSIONES

Parece que la mejor aproximación a la modelización de parámetros farmacocinéticos de población puede ser emplear secuencialmente ambos métodos, paramétricos y no paramétricos, para aprovechar las ventajas de cada uno. En primer lugar, con un procedimiento paramétrico, como puede ser el Método Iterativo en Dos Etapas, pueden estimarse las variabilidades intraindividual y la variabilidad debida al error del

procedimiento analítico. Así mismo, pueden obtenerse los límites de confianza de los parámetros de distribución paramétricos estimados. Esta información puede emplearse a continuación con un procedimiento no paramétrico para obtener la función de densidad de cada uno de los parámetros del modelo (31), obteniéndose un régimen de dosificación individualizado para cada paciente.

Correspondencia:
Mar Calvo Malvar.
Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Universitario Ntra. Sra. de
Candelaria
Ctra. Del Rosario, s/n
38010 Santa Cruz de Tenerife
mcalmal@gobiernodecanarias.org

BIBLIOGRAFÍA

- Whiting B, Kelman AW, Grevel J. Population Pharmacokinetics. Theory and Clinical Application. *Clinical Pharmacokinetics* 1986; 11: 387-401.
- Beal SL. Population pharmacokinetic data and parameter estimation based on their first two statistical moments. *Drug metabolic reviews*; 1984;15: 173-93.
- Sheiner LB; Rosenberg B, Melmon KL. Modeling individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comp Biomed Res* 1972; 5: 441-59.
- Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1977; 5: 445-79.
- Sheiner LB and Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. I. Michaelis-Menten model: Routine clinical pharmacokinetic data. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1980; 8: 553-71.
- Sheiner LB and Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. II. Biexponential model and experimental pharmacokinetic data. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1981; 9: 635-51.
- Sheiner LB and Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. III. Monoexponential model: routine clinical pharmacokinetic data. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1983; 11: 303-19.
- Jelliffe R. W., Schumitzky A., Van Guilder M., Liu M., Hu L., Maire P., et al. Individualizing drug dosage regimens: Roles of population pharmacokinetic and dynamic models, bayesian fitting, and Adaptive Control. *Ther Drug Monit.* 1993; 15: 380-393.
- Sheiner LB. Analysis of pharmacokinetic data using parametric models. II. Point estimates of an individual's parameters. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1985; 13: 515-40.
- Beal, SL and Sheiner, LB. Estimating population kinetics. *CRC Critical Reviews in Biomedical Engineering* 1982; 8: 1995-222.
- Koup JR , Jusko WJ, Elwood CM, Kohli RK. Digoxin pharmacokinetics: Role of renal failure in dosage regimen desing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985; 18: 9-21.
- Koup JR. Digoxinpharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen desing. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 9-21.
- Myhill J. Investigation of the effect of data error in the analysis of biological tracer data from three compartment systems. *J Theor Biol* 1968; 23: 218-31.
- Westlake W. Problems associated with analysis of pharmacokinetic models. *J Pharm Sci* 1971; 6: 882-5.
- Prévost G. Estimation of a normal probability density function from samples measured with non-negligible and non-constant dispersion. Internal report, Adersa-Gervios, 2 avenue du ler mai, F-91120 Palaiseau, 1977.
- Beal SL, Sheiner LB. The NONMEM system. *American Statistician* 1980; 34: 118-9.
- White DB, Walawander CA, Tung Y, Grasela TH. An evaluation of point and interval estimates in population pharmacokinetics using Nonmem analysis. *J Pharmacokin Biopharm* 1991; 19: 87-113.
- Mariño EL, Fernández C, Modamio P. Desarrollo y tendencias recientes en farmacocinética clínica. *Farm Hosp.* 1998; 22: 197-204.
- Bleyzac N, Allard-Latour B, Laffont A et al. Diurnal changes in the pharmacokinetic behaviour of amikacin. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 307-12.
- Jelliffe R, Bayard D, Milman M et al. Achieving target goals most precisely using nonparametric compartmental models and "multiple model" desing of dosage regimens. *Ther Drug Monit.* 2000; 22: 346-53.
- Jelliffe R, Schumitzky A, Van Guilder M. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics modeling: parametric and nonparametric methods. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 354-65.
- Lindsay B. The Geometry of Mixture Likelihoods: a General Theory. *Ann Statist* 1983; 11: 86-94.
- Mallet A. A Maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika* 1986; 73: 645-56.
- Schumitzky A. Nonparametric EM algorithms for estimating prior distributions. *Appl Math Computation* 1991; 45: 143-57.
- Spieler G, Schumitzky A. Asymptotic Properties of Extended Least Squares Estimates with Application to Population Pharmacokinetics. *Proc. Am. Statistical Soc. Biopharmaceutical Section, San Francisco CA* 177-82, 1993.
- Jelliffe RW. Scientific therapeutics: three relevant bedside approaches to patients which have resulted from computers and mathematical analysis. En: Ducroft, ed. *Computer Aid to Drug Therapy and Drug Monitoring.* Amsterdam: North Holland Publishing Company: 1978: 313-21.
- Jelliffe RW, Maire P, Sattler F, Gomis P, Tahani B. Adaptive control of drug dosage regimens: basic foundations, relevant issues, and clinical samples. *Int J Biomed Comp* 1994; 36: 1-23.
- Rougier F, Claude D, Maurin M, Sedoglavic A, Ducher M, Corvaisier S, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Mar; 47:1010-6.
- Garraffo R. Optimal adaptive control of pharmacodynamic effects with aminoglycoside antibiotics: a required approach for the future. *Int J Biomed Comput.* 1994 Jun; 36:43-57.
- Jelliffe RW, D'Argenio DZ, Rodman JH. A time shared computer program for adaptive control of lidocaine therapy using an optimal sampling strategy fot obtaining serum concentrations. *Procc Fourth Annual Symposium on Computer Applications in Medical Care.* Long Beach: IEEE Computer Society Publications Office; 1981: 975-81.
- Jelliffe R, Schumitzky A, Bayard D, Milman M, Van Guilder M, Wang X, et al. Model-Based, Goal-Oriented, Individualised Drug Therapy. *Cin Pharmacokin* 1998; 34: 57-77.