



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Reflexión

De la farmacocinética a la farmacodinámica, ¿estamos listos para los software 3D?



Luis Alberto Tafur-Betancourt^{a,*}, Eduardo Lema F.^b, Maria del Mar Milla G.^c,
Alejandro Londoño^d y José Ricardo Navarro Vargas^{e,f}

^a SEGANEST, Clínica Visual y Auditiva, Instituto para niños ciegos y sordos del Valle del Cauca, Cali, Colombia

^b Hospital Universitario del Valle «Evaristo García», Cali, Colombia

^c Universidad Libre, Seccional Cali, Cali, Colombia

^d Clínica DESA, Cali, Colombia

^e Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

^f Presidente de la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación - S.C.A.R.E., Bogotá D.C., Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de abril de 2017

Aceptado el 21 de julio de 2017

On-line el 28 de septiembre de 2017

Palabras clave:

Anestesia intravenosa
Anestesia balanceada
Farmacología
Farmacocinética
Programas informáticos

R E S U M E N

La relación entre la dosis y la concentración plasmática de un fármaco está determinada por la farmacocinética. Sin embargo, se presentan dificultades cuando hay más de un medicamento administrado de forma simultánea. En la actualidad hay un vacío en el modelo de enseñanza cuando se pretende difundir la importancia de las interacciones farmacodinámicas. En el presente artículo los autores hacen una reflexión sobre la importancia de poder construir un software que simplifique los conceptos farmacocinéticos de dos medicamentos, convirtiéndolos en una sola variable de espacio en función del tiempo. Este modelo permitiría, junto con la monitorización de la profundidad anestésica y las variables de control del dolor, acoplar la farmacocinética a la farmacodinámica, y brindaría una herramienta de educación para la comprensión de estos conceptos.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

From pharmacokinetics to pharmacodynamics — Are we ready for 3D software?

A B S T R A C T

The relationship between the dose and plasma concentration of a drug is determined by pharmacokinetics. However, difficulties arise when more than one drug is administered simultaneously. There is currently a gap in the teaching model when trying to convey the significance of pharmacodynamic interactions. In this article the authors reflect on the importance of developing a software that simplifies the pharmacokinetic concepts of two

Keywords:

Anesthesia, intravenous
Balanced anesthesia
Pharmacology
Pharmacokinetics
Software

* Autor para correspondencia. SEGANEST. Calle 5B2 No. 37a-50. Cali, Colombia.

Correo electrónico: luis.tafur@seganest.com (L.A. Tafur-Betancourt).

<https://doi.org/10.1016/j.rca.2017.07.008>

0120-3347/© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

drugs, turning them into one single variable in space as a function of time. Together with depth of anesthesia monitoring and the pain control variables, this model will bring pharmacokinetics and pharmacodynamics together and provide a teaching tool for improved understanding of these concepts.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En la actualidad, la simulación en medicina toma cada vez más importancia en la educación y la evaluación de estudiantes, residentes y médicos especialistas en todo el mundo. En particular, la anestesiología es una especialidad pionera en el desarrollo y la utilización de estas herramientas con resultados positivos y de impacto en la práctica clínica. La tecnología ha dado un giro de 180 grados en el campo de la anestesia, y en la última década ha comenzado a tener fuerza en la administración de medicamentos.

En el momento de administrar un medicamento anestésico, tenemos tres posibilidades: hacerlo de una forma farmacéutica (mg/kg), de una forma farmacocinética (predecir concentraciones en sangre) o de una forma farmacodinámica (basado en control de respuesta al dolor o la profundidad de la hipnosis). Con la evolución tecnológica y en la era de la seguridad del paciente, administrar un medicamento con el principio farmacéutico, parecería indicado solo para drogas que no requieran infusiones en el tiempo o medicamentos que no dispongan de modelos farmacocinéticos¹.

Administrar medicamentos con base en la forma farmacocinética, con la ayuda de un simulador o un sistema *Target Controlled Infusion* (TCI), en principio pareciera la herramienta ideal, dado que podemos estimar los niveles plasmáticos y el sitio del efecto de los medicamentos que estamos infundiendo². Sin embargo, la dificultad de este principio radica en que los medicamentos tienen un comportamiento cuando están solos y otro muy diferente cuando coinciden con otros simultáneamente en el sitio efecto; esta forma farmacocinética, si bien orienta a establecer una concentración deseada, omite las interacciones farmacodinámicas de los medicamentos (adición, sinergia o infra-adición)^{3,4}. Desconocer este tipo de interacciones conlleva decisiones poco acertadas en el momento de establecer una probabilidad de no respuesta a un estímulo, debido a que cuando dos medicamentos se encuentran en un sistema y presentan una interacción de tipo sinérgico, al modificar la concentración de uno se altera la respuesta al otro, por el principio de interdependencia y de sinergia⁵; poder establecer esta interdependencia en el momento de administrar la anestesia se convierte en la principal deficiencia de los simuladores o de los sistemas TCI.

La utilización de los modelos de superficie para mostrar la interacción farmacodinámica de dos medicamentos está disponible en algunas estaciones de trabajo de anestesia. Los principales sistemas comercializados son el *Anesthesia Navigator Applications Suite* (GE Healthcare, EE. UU.)⁶ y el *Anesthesia Smart Pilot View* (Dräger, Alemania)⁷. Ambos sistemas recogen los datos de las bombas de infusión intravenosas, del

monitor del paciente y del sistema de suministro de anestesia inhalatoria, y aplican el modelo PK/PD predictivo a los datos almacenados de los fármacos empleados, lo que ayuda a visualizar los efectos modelados de los fármacos anestésicos y sus interacciones con los coadyuvantes. Ambos programas muestran en tiempo real cuáles serían las concentraciones teóricas en el sitio efecto de los fármacos intravenosos, al tiempo que predicen y cuantifican el efecto de la interacción de los mismos. El tipo de interacción puede ser valorado y visualizado por la construcción de una gráfica tridimensional conocida como «modelo de respuesta de superficie». En una publicación de Cirillo et al.⁸ se comparan los dos sistemas gráficos PK/PD: se seleccionaron 60 pacientes repartidos en cuatro grupos, con 15 pacientes por grupo, un grupo por dispositivo con su grupo control; ambos sistemas permitieron mantener un adecuado nivel de profundidad anestésica y redujeron el consumo de sevoflurano, comparado con el grupo control respectivo.

Todos los sistemas gráficos actuales que emplean modelos PK/PD de fármacos intravenosos tienen la limitación que las concentraciones de los fármacos intravenosos no representan mediciones reales del paciente y los efectos mostrados se basan en modelos farmacocinéticos publicados y validados. Otra falencia radica en que el modelo de interacción no utiliza la probabilidad de no respuesta (PNR) como una variable objetivo, lo que significa que el anestesiólogo, a pesar de conocer la PNR, no puede ajustarla ni modificarla de acuerdo con el requerimiento anestésico.

Administrar un medicamento con base en la respuesta farmacodinámica (respuesta al dolor y a la profundidad de la hipnosis) se convierte en un futuro prometedor; *nociception level index*, *bispectral index* and *SEDline*, son herramientas que permiten al anestesiólogo evaluar la respuesta al dolor y a la profundidad de la hipnosis durante una anestesia general. Si bien es cierto que esta forma de administrar medicamentos puede orientar en la toma de decisiones durante el intraoperatorio, actualmente no hay parámetros u objetivos preestablecidos que sirvan de puntos de partida para definir un plan de vuelo durante la cirugía, por lo cual estos sistemas estarían supeditados solo a realizar modificaciones en los medicamentos ante una eventual respuesta, mas no a ajustar los medicamentos para un objetivo deseado.

A pesar del avance tecnológico en cuanto a múltiples sistemas que administran y predicen las concentraciones plasmáticas, sigue existiendo un vacío en la comprensión de las interacciones farmacodinámicas de los medicamentos que administramos a diario.

Con este panorama, cada anestesiólogo termina por administrar los medicamentos según sus preferencias, reflejando la necesidad latente de tener una herramienta que permita

integrar de forma sencilla, asequible y oportuna todas estas formas de administrar medicamentos.

Los autores proponen un modelo para integrar la forma farmacocinética a un modelo farmacodinámico que sirva como referencia a los monitores de dolor e hipnosis; en otras palabras, encontrar el eslabón perdido que integre las diferentes formas mencionadas de administrar los medicamentos durante la anestesia general o la sedación.

Software farmacocinéticos y farmacodinámicos

La evolución tecnológica en un mundo globalizado conquista de manera contundente el área de la salud. El entorno del anestesiólogo es, por naturaleza, un entorno tecnológico. Este ambiente resulta propicio para que el especialista busque involucrar la tecnología en una parte fundamental del proceso de la anestesia: la administración de medicamentos.

A la fecha existen numerosos simuladores para estimar concentraciones de medicamentos de acuerdo con diferentes características:

- **TIVAtainer.** Programa de simulación farmacocinética aplicada a TIVA y sistemas de infusión TCI. Se puede descargar la versión completa en: <http://www.eurosiva.org/TivaTrainer/tivatrainner.main.htm>

- **Rugloop.** Herramienta desarrollada para la investigación y la enseñanza. Contiene una completa base de datos de los agentes intravenosos más comunes para ser utilizados mediante sistemas TCI. Programa gratuito disponible en: <http://www.demed.be/rugloopII.htm>

- **AnestFusor.** Programa destinado al estudio y a la administración intravenosa de drogas para el uso en anestesia o escenarios clínicos similares. Se basa sobre el principio que las concentraciones de drogas en el plasma y/o sitio efecto pueden ser modeladas matemáticamente permitiendo controlar de manera precisa la cantidad y la velocidad de droga perfundida a través de bombas de perfusión continuas. Se puede descargar en: <http://www.smb.cl/index.html>

Igualmente, existen equipos capaces de simular el flujo de medicamento necesario para alcanzar una concentración deseada en el paciente. Estas herramientas han sido recibidas de manera amplia por los anestesiólogos, haciéndolos parte de sus sistemas de apoyo diario. A la fecha, son pocos los programas capaces de integrar el comportamiento esperado de los medicamentos con los efectos deseados o presentados en el paciente, esto es, integrar la farmacocinética con la farmacodinamia, de tal manera que sea posible integrar no solo las interacciones entre los diferentes medicamentos, sino también la respuesta del paciente a los mismos. Los sistemas de simulación actuales solo calculan parámetros farmacocinéticos, y los sistemas de asa cerrada integran este cálculo con variables de respuesta clínica, sin tener en cuenta las interacciones entre los medicamentos ni la posibilidad de planificar la anestesia orientado hacia una probabilidad de no respuesta⁹.

Surge entonces la necesidad de integrar todos estos conceptos y cerrar la brecha existente mediante la creación de un software basado en las ecuaciones del modelo mamilar y a los modelos farmacocinéticos que se encuentran publicados, lo cual es un ejercicio que va más allá de convertir un modelo publicado en una interfase tipo calculadora.

Propuesta software TACAN 3D (Target Controlled Anesthesia 3D) basado en el modelo de superficie

La creación de un software basado en los modelos farmacocinéticos es una herramienta relativamente fácil de construir, ya que las ecuaciones del modelo mamilar y la de los modelos farmacocinéticos se encuentran publicadas, validadas y ampliamente difundidas¹⁰. Cuando se emprende la construcción de un software, el desafío radica más en lograr el diseño de una interfase que en crear una calculadora de datos, la cual no es más que una adaptación del modelo publicado.

Para el caso del diseño de un software basado en interacciones farmacodinámicas para remifentanilo y propofol se requiere:

1. La ecuación del modelo mamilar multicompartimental.
2. La solución numérica o analítica del modelo multicompartimental.
3. El modelo farmacocinético propio de cada medicamento.
4. El modelo de superficie (interacción farmacodinámica).
5. La interfase, la cual debe integrar los modelos farmacocinéticos del remifentanilo y propofol, el modelo multicompartimental y el modelo superficie.

La integración de los principios anteriores permite crear un software con el propósito de administrar una anestesia con objetivo controlado (TACAN), el cual simplifica los conceptos farmacocinéticos de dos medicamentos, convirtiéndolos en una sola variable de espacio en función del tiempo (fig. 1). Este software integraría la PK/PD en una variable única: la probabilidad de no respuesta (PNR), la cual representa la interacción farmacodinámica entre el opioide y el hipnótico^{11,12}. De esta manera, el software que representa el modelo de superficie permitiría ubicar en el espacio las PNR de referencia para una sedoanalgesia, intubación o un determinado estímulo quirúrgico.

La construcción de un software farmacodinámico en 3D para administrar una anestesia basada en un modelo de superficie y poder guiar una *target controlled anesthesia* en 3D (TACAN 3D) es un proyecto de investigación que se encuentra disponible en la plataforma de educación seganest.com.

Objetivo principal del software 3D: organizar un plan de vuelo seguro

La finalidad del software es brindar herramientas al anestesiólogo para que este pueda realizar un plan de vuelo basado en principios PK/PD. A continuación se enumeran las variables fundamentales del software:

1. **Checklist.** El software debe resaltar la importancia de la lista de chequeo previo a cada procedimiento quirúrgico, la cual lidera el anestesiólogo y cuyo objetivo es verificar que todo lo relacionado con la anestesia y procedimiento quirúrgico esté disponible.
2. **Información.** El software se debe alimentar de los datos básicos del paciente: nombre, talla (cm), peso (kg), género y



Figura 1 – Target controlled anesthesia 3D (TACAN3D)
 tendría como objetivo integrar el opioide y el hipnótico en una sola variable (PNR), la cual se representa por la esfera (franja azul [opioide] y franja amarilla [hipnótico]), que se puede desplazar en el modelo de superficie según los requerimientos analgésicos o de hipnosis.
 Fuente: Autores.

edad (años), con el objetivo de calcular la PNR ideal durante la inducción anestésica y el procedimiento, además del cálculo de dosis de los medicamentos.

3. *Método de inducción.* El software debe brindar la facilidad para que el anestesiólogo pueda seleccionar el tipo de dispositivo que se va a usar para asegurar la vía aérea o si lo que se va a realizar es una sedación; con esta selección el software sugiere una PNR y un tiempo estándar de 3 min en el caso de intubación o máscara laríngea y de 6 min para sedación, este último con el fin de evitar un síndrome de rigidez muscular.
4. *Procedimiento.* El software podrá alimentarse con el procedimiento quirúrgico que se va a realizar y el estímulo doloroso. El software sugiere una PNR de acuerdo con el estímulo seleccionado y un tiempo fijo de 10 min para alcanzarla: cirugías de estímulo intenso (tórax) PNR 95, estímulo alto (abdomen) PNR 75, estímulo medio (mastoide) PNR 50.
5. *Medicamentos para la inducción.* El software tendrá en cuenta los medicamentos que se van a usar según la técnica anestésica.
6. *Concentración de los medicamentos.* El software tendrá la opción de seleccionar el diluyente y el volumen en el que se va a disolver el medicamento, estableciendo una concentración específica con el fin de que el software calcule la cantidad de volumen a infundir durante cada fase del acto anestésico según las concentraciones plasmáticas deseadas.
7. *PNR inducción.* En este módulo el software podrá visualizar la interfase con la PNR de inducción anestésica sugerida

en el punto 3. El software integrará los modelos PK/PD de ambos medicamentos para el cálculo de las concentraciones en el sitio del efecto y sus dosis correspondientes según los datos del paciente. Esta PNR y el tiempo sugerido, basados en los criterios anteriormente mencionados, pueden ser modificados por el anestesiólogo, según las condiciones clínicas del paciente.

8. *PNR de procedimiento.* En este módulo se visualizará la interfase con la PNR de mantenimiento anestésico sugerido en el punto 4. El software integra los modelos PK/PD de ambos medicamentos para el cálculo de las concentraciones en sitio efecto y sus dosis correspondientes según los datos del paciente. Esta PNR y el tiempo sugerido, basados en los criterios anteriormente mencionados, pueden ser modificados por el anestesiólogo, según las condiciones clínicas del paciente.
9. *Simulación.* En este módulo el software contiene todos los datos necesarios para iniciar la anestesia, la cual arranca con el botón inicio. El software tiene diferentes modos de infusión: 1X (tiempo real), 2X, 5X, 10X, 30X y 100X. En este módulo el anestesiólogo puede modificar la PNR, las concentraciones en el sitio del efecto del opioide y del hipnótico, y el tiempo para alcanzar la PNR. Estos cambios se pueden realizar de acuerdo con las variables de respuesta al dolor y de la profundidad de la hipnosis y se ejecutan con el comando «actualizar».

Proceso de aprendizaje de la farmacocinética a la farmacodinámica

Retomando las formas de administrar los medicamentos, se debe recordar que la forma farmacéutica no resulta ideal y representa la manera más precaria de administrar una anestesia. Cuando se utiliza un simulador o un sistema TCI, los cuales predicen las concentraciones del hipnótico y del opioide, hay que mencionar que estos omiten las interacciones farmacodinámicas y no tienen presente la interdependencia de estos dos medicamentos. Por ejemplo, si en el TCI se tienen 5 ng/ml de remifentanilo y 3 µg/ml de propofol, ¿dónde está el paciente ubicado en un modelo de superficie? En segundo lugar, si se decide modificar el propofol, este cambio afectará al remifentanilo¹³. ¿Cómo lo afecta? En los simuladores farmacocinéticos, al igual que en los sistemas TCI, si bien tenemos datos de concentraciones del opioide y del hipnótico, desconocemos por completo la interacción farmacodinámica de estos dos medicamentos.

Proponer un software basado en un modelo de superficie permitirá saber dónde está ubicado el paciente en el espacio en función del tiempo, permitiendo comprender de una forma fácil las interacciones del opioide y del hipnótico, además de servir como punto de referencia o de partida para una anestesia tanto en la inducción, en el mantenimiento y en el despertar. Dichos puntos de referencia se podrían modificar de acuerdo con los índices de dolor y/o de hipnosis.

Un software 3D de interacciones farmacodinámicas puede considerarse como el eslabón entre las diferentes formas de administrar los medicamentos y representará un avance significativo en el proceso del aprendizaje, la comprensión y la

aplicación de la PK y la PD de una manera práctica y tangible en la anestesia.

Conclusión

La forma de administración de los medicamentos en anestesia ha ido evolucionando. Farmacéutica, farmacocinética y farmacodinámica son conceptos que con la tecnología actual se pueden integrar, para facilitar su comprensión. TACAN 3D es un proyecto de investigación que por primera vez propone integrar en un software los principios PK/PD en un concepto de espacio y tiempo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Propia.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Dr. Vladimir Rivas, Universidad Sur Colombiana.

REFERENCIAS

1. Gambús PL, Trocóniz IS. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in anaesthesia. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79:72-84.
2. Billard V. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of anesthetic drugs: From modeling to clinical use. *Faculty Rev.* 2015;4:F1000-289.
3. Bocanegra JC, Botero LF, Tafur LA. Anestesia balanceada. Bogotá: Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación; 2015.
4. Tafur LA, Lema E. Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética [Total intravenous anesthesia: From pharmaceutics to pharmacokinetics. *Rev Colomb Anestesiol.* 2010;38:215-31.
5. Hendrickx JFA, Eger EI, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg.* 2008;107:494-506.
6. GE Healthcare. Anesthesia Navigator Applications Suite [consultado 14 Jul 2017]. Disponible en: <https://goo.gl/wwHGyy>.
7. Dräger SmartPilot® View. Dräger: Tecnología para toda la vida [consultado 14 Jul 2017]. Disponible en: <https://goo.gl/ggiZsU>.
8. Cirillo V, Zito Marinosci G, de Robertis E, Iacono C, Piazza O, Romano GM, et al. Navigator® and SmartPilot® View are helpful in guiding anesthesia and reducing anesthetic drug dosing. *Minerva Anesthesiol.* 2015:1-22.
9. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FHM, Burm AGL, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: Response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. *Anesthesiology.* 2003;99:347-59.
10. Minto CF, Schnider TW, Short TG, Gregg KM, Gentilini A, Shafer SL. Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology.* 2000;92:1603-16.
11. Vuyk J. Clinical interpretation of pharmacokinetic and pharmacodynamic propofol-opioid interactions. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2001;52:445-51.
12. Nieuwenhuijs DJF, Olofsen E, Romberg RR, Sarton E, Ward D, Engbers F, et al. Response surface modeling of remifentanyl-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology.* 2003;98:312-22.
13. Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Bertaccini E, Park S, Shafer S. Non-steady state analysis of the pharmacokinetic interaction between propofol and remifentanyl. *Anesthesiology.* 2002;97:1350-62.