

---

# Tratamiento de datos farmacocinéticos en estudios experimentales

---

J. Martínez-Lanao

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Salamanca.

## Introducción

La farmacocinética constituye una ciencia nacida al amparo de la farmacología, con importantes implicaciones terapéuticas, que ha experimentado un enorme desarrollo en las últimas décadas. El carácter típicamente cuantitativo de esta ciencia hace que la metodología implicada en el análisis de datos farmacocinéticos constituya uno de los aspectos metodológicos más interesantes que se plantean en este tipo de estudios.

Sheiner<sup>1</sup> establece que los pasos a seguir en experimentos farmacocinéticos pueden resumirse en los siguientes:

a) selección del modelo preliminar; b) diseño del experimento; c) recogida de datos; d) estimación de los parámetros del modelo; e) estima la precisión de los parámetros, f) crítica y discriminación del modelo.

## Planteamiento del modelo

En estudios farmacocinéticos, y una vez obtenida la información sobre la evolución de los niveles del fármaco, habitualmente concentraciones, en diferentes fluidos biológicos (plasma, orina, tejidos, etc.), debe plantearse el diseño de un modelo matemático apropiado que permita cuantificar los procesos implicados. Generalmente, los niveles de fármaco en diferentes fluidos biológicos constituyen la variable o variables dependientes del sistema y en las que se asume error en su determinación, siendo la variable independiente el tiempo de obtención de la muestra.

Los modelos que pueden plantarse en estudios farmacocinéticos varían de acuerdo con la naturaleza y objetivos del estudio (tabla I)<sup>2</sup>.

Desde el punto de vista matemático, estos modelos pueden construirse como sistemas de ecuaciones diferenciales, habitualmente de primer orden, si bien en modelos más complejos

pueden llegar a utilizarse sistemas de ecuaciones diferenciales parciales de segundo orden, etc. Estos sistemas pueden resolverse analíticamente mediante la utilización de transformadas de Laplace o de Fourier<sup>3</sup> obteniéndose ecuaciones integradas de tipo polioxponencial en modelos compartimentales, potencial en ciertos modelos de difusión, hiperbólicas en determinados modelos no lineales de liberación, absorción, distribución, eliminación, respuesta farmacológica, etc.<sup>4-6</sup>.

## Ajuste de resultados experimentales a modelos farmacocinéticos

Durante la última década, y aplicado a numerosas ciencias experimentales —entre ellas la farmacocinética—, se han desarrollado extraordinariamente los métodos computadorizados en el tratamiento de datos, fundamentalmente mediante la utilización de programas estadísticos matemáticos, especialmente los conocidos programas de regresión no lineal, que permiten el

TABLA I  
MODELOS Y FUNCIONES MATEMÁTICAS  
UTILIZADAS HABITUALMENTE EN ESTUDIOS  
FARMACOCINÉTICOS

---

Modelos compartimentales: funciones polioxponenciales
Modelos no lineales: funciones hiperbólicas
Modelos fisiológicos: sistema diferencial de balance de masa
Sistemas modelo-independiente: momentos estadísticos
Sistemas modelo-independiente: funciones de convolución
Modelos de difusión: funciones de potencia
Modelos estocásticos

---

ajuste de datos experimentales a distintos tipos de modelos y constituyen una poderosa herramienta de trabajo para el análisis de datos farmacocinéticos con sorprendente rapidez en relación con los métodos clásicos utilizados por la farmacocinética en sus inicios<sup>7-9</sup>.

Daniel y Wood<sup>10</sup> establecen que el ajuste adecuado de datos experimentales a modelos, implica:

1. Utilizar todos los datos relevantes.
2. Utilizar razonablemente el número de constantes o parámetros implicados.
3. Establecer la medida de la precisión de las estimadas de los parámetros.
4. Permitir localizar desviaciones sistemáticas de los datos experimentales de las ecuaciones de los modelos propuestos.
5. Establecer la capacidad de predicción del modelo del comportamiento del sistema en condiciones futuras según las ecuaciones finales.

Como acabamos de comentar, los modelos habituales en farmacocinética pueden formularse utilizando sistemas de ecuaciones diferenciales o las correspondientes funciones integradas. Desde el punto de vista computacional, puede recurrirse al ajuste de ambos tipos de sistemas, si bien en la práctica se plantean algunas diferencias en la regresión de uno u otro sistema.

En determinadas ocasiones, especialmente cuando se manejan sistemas relativamente complejos y con gran número de ecuaciones diferenciales, como pueden ser ciertos modelos de distribución, puede recurrirse directamente al ajuste de los datos al sistema de ecuaciones diferenciales sin utilizar ecuaciones integradas. Desde el punto de vista matemático resulta más cómodo, ya que no deben integrarse previamente las ecuaciones, lo cual en algunos casos resulta tedioso y complejo. Sin embargo, se plantea, por otra parte, la limitación de tener que utilizar conjuntamente con el algoritmo de regresión no lineal un algoritmo de integración numérica que puede plantear algunos problemas. Numerosos programas de regresión no lineal usados en farmacocinética incorporan simultáneamente un algoritmo de gradiente o búsqueda directa que permite optimizar la función mediante regresión no lineal y una subrutina de integración numérica, habitualmente métodos de Runge-Kutta o de Euler, entre otros, que permiten trabajar con sistemas diferenciales<sup>11</sup>.

#### *Ponderación estadística*

En sistemas ideales, la varianza o el error asociado a la variable dependiente debería ser si-

milar, sin embargo, en la práctica no lo es y en consecuencia el ajuste de los datos debe realizarse de acuerdo con su propia varianza. Este aspecto resulta fundamental en todos los estudios de tipo cuantitativo y muy especialmente en los farmacocinéticos, considerando que la variable dependiente, habitualmente la concentración del fármaco en sangre u orina, puede encontrarse en un intervalo muy amplio en el transcurso de un experimento al igual que el error implicado en su determinación. La relación entre la variable dependiente ( $C_i$ ) e independiente ( $T_i$ ) en un experimento farmacocinético puede expresarse como:

$$C_i = M(\theta, T_i) + E_i$$

siendo  $M$  el modelo farmacocinético,  $\theta$  la notación paramétrica del modelo en forma vectorial,  $T_i$  la variable independiente y  $E_i$  el error estadístico, que puede interpretarse como la diferencia entre la concentración medida ( $C_i$ ) y la predicha por el modelo  $M(\theta, T_i)$ .

Si bien la técnica analítica utilizada para la determinación cuantitativa del fármaco suele considerarse la fuente habitual de error asociado a la determinación de la variable, no deben descartarse otras posibles fuentes de error experimental.

En cualquier caso, resulta fundamental establecer cuál es la evolución del error o la varianza de los datos paralelamente con la modificación cuantitativa de los mismos. En este sentido, y como paso previo en cada experimento, deberá establecerse la función matemática que relaciona la variable dependiente y su varianza, lo que en términos estadísticos se denomina «modelo de varianza».

En estudios farmacocinéticos, el modelo de varianza más frecuente se establece como una relación potencial del tipo:

$$\sigma^2 = a \cdot c^b$$

Siendo  $\sigma^2$  la varianza,  $c$  el valor de la variable dependiente y  $a$  y  $b$  constantes.

El modelo de varianza, una vez conocido, permite establecer el factor de ponderación más apropiado para el ajuste de los datos experimentales objeto de estudio. El factor de ponderación equivale al inverso de la varianza asociada al valor de la variable dependiente. Pedraz et al<sup>12</sup>, en un estudio realizado con paracetamol, demuestran cómo el factor de ponderación utilizado puede influir significativamente en el ajuste final de los datos.

Algoritmos denominados como «mínimos cuadrados pesados»<sup>13</sup> y «mínimos cuadrados expandidos»<sup>14,15</sup>, se orientan hacia la solución de esta problemática, habitual en estudios farmacocinéticos.

#### *El problema de las estimadas iniciales*

Una vez seleccionado el modelo farmacocinético y establecido el factor de ponderación adecuado, se plantea el problema de seleccionar unas estimadas iniciales de los parámetros adecuadas al modelo o función que se pretende optimizar.

En este sentido puede recurrirse, en modelos no excesivamente complejos, a la utilización de ciertos métodos matemáticos o gráficos, como linealización, transformación de ecuaciones, etc., con el fin de obtener valores aproximados de las estimadas iniciales<sup>16</sup>. Sin embargo, la complejidad matemática de determinados modelos farmacocinéticos, como ocurre en ciertos modelos de distribución, dificulta extraordinariamente el cálculo de las estimadas iniciales de ciertos parámetros farmacocinéticos. Esta situación aconseja la utilización de algoritmos poderosos, habitualmente algoritmos de búsqueda directa, útiles en la selección de estimadas iniciales. El conocido método Simplex constituye un algoritmo ampliamente utilizado en farmacocinética con este objetivo<sup>17</sup>.

#### *Bondad del ajuste*

Una vez seleccionado el modelo de trabajo, la ponderación estadística, las estimadas iniciales de los parámetros y el algoritmo de minimización, se realiza el ajuste computacional obteniéndose unas estimaciones finales de los parámetros. Considerando que los datos experimentales sometidos al ajuste poseen error en su determinación, los parámetros del modelo sólo pueden ser estimados. Sin embargo, dependiendo de los datos utilizados, estimadas iniciales, modelo predictivo, etc., los parámetros son estimados con una cierta precisión que es necesario evaluar con el fin de validar el modelo o discriminar entre modelos experimentales rivales.

En modelos lineales, la desviación estándar de cada parámetro puede ser calculada si se conoce la incertidumbre de los datos. En modelos no lineales, habituales en farmacocinética, se calcula una desviación estándar «aproximada» a partir de la matriz covarianza evaluada mediante la utilización de un algoritmo de gra-

diente, que generalmente es un método de Newton<sup>18,19</sup>.

La desviación estándar individual del parámetro optimizado constituye una información muy eficiente relativa a la validez no sólo del parámetro estimado sino también del modelo utilizado. En un estudio realizado con el anestésico Ketamina<sup>20</sup>, se utilizan criterios basados en la precisión del parámetro para establecer el modelo de biotransformación más apropiado.

Una desviación estándar elevada de determinados parámetros farmacocinéticos puede atribuirse a alguna de las siguientes causas.

1. Utilización de un tiempo de muestreo inadecuado que origina la estimación de parámetros con baja precisión.

2. Utilización de datos sometidos a un error estadístico considerable.

3. Insuficiencia de datos experimentales en relación con la complejidad del modelo.

En general, cuando el coeficiente de variación del parámetro es superior al 50% se considera que la precisión del mismo es mínima.

Otros criterios utilizados para evaluar la bondad del ajuste de sistemas farmacocinéticos son<sup>21,22</sup>:

1. Coeficiente de correlación: mide el grado de correlación entre los valores predichos con el modelo y los observados experimentalmente.

2. Test de Kolmogorof-Smirnov: verifica si los valores observados experimentalmente y los computados siguen la misma o diferente distribución.

3. Test de  $\chi^2$ : evalúa la proximidad entre valores observados (Yobs) y calculados (Ycalc) en base a la siguiente expresión:

$$\chi^2 = \frac{(Y_{obs} - Y_{calc})^2}{Y_{calc}}$$

#### **Discriminación de modelos farmacocinéticos**

Un problema frecuente en el análisis de regresión de modelos biológicos con base matemática, y concretamente en los modelos farmacocinéticos, es la selección de un modelo apropiado a ciertos datos experimentales entre varios modelos que presumiblemente ajustan la función.

En general, cuando se ajusta una serie de datos a un modelo experimental, deben plantearse dos cuestiones:

1. ¿Describe el modelo adecuadamente los datos?

2. ¿Existe un modelo alternativo superior?

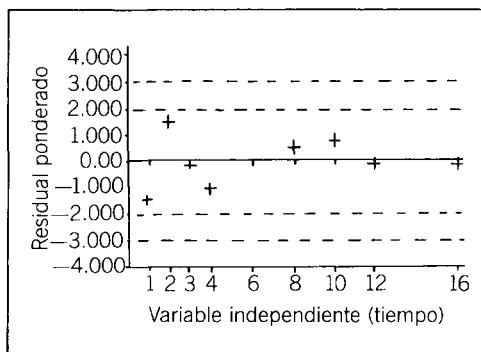


Fig. 1. Analisis de residuales frente a la variable independiente en estudios farmacocinéticos.

En relación con «bondad del ajuste» y «discriminación de modelos» existe una serie de criterios que pueden utilizarse conjuntamente<sup>13,23</sup>:

1. Convergencia: la convergencia obtenida mediante la utilización de un programa de regresión no lineal constituye una medida indirecta, aunque no la mejor de la bondad o eficacia del ajuste.

2. Valoración de parámetros: el valor del parámetro y su estadística asociada constituyen una interesante información cuando se pretenden validar modelos farmacocinéticos.

3. Análisis de residuales: cuando se ajustan resultados experimentales a modelos farmacocinéticos concretos, obtenemos una estimación de los parámetros implicados. Estos parámetros, de acuerdo con la función del modelo, permiten reproducir el proceso. La superposición entre datos experimentales y la función predicha permiten obtener una información útil en relación con la validez del modelo propuesto, pudiendo a su vez utilizarse en la discriminación de modelos. Esta técnica se conoce como análisis de residuales<sup>13,23</sup>.

Un análisis completo de residuales aplicado a estudios farmacocinéticos debe permitir realizar las siguientes consideraciones:

1. Que se han violado algunas de las asunciones realizadas en el modelo.

2. Que las asunciones realizadas no se violan aparentemente. Esto no significa necesariamente que el modelo sea correcto, sino que únicamente, y partiendo de los datos observados, el modelo no parece ser incorrecto.

Los principales métodos de estudio de los residuales son:

1. Media.

2. Por secuencia de tiempo, si se conoce el orden.

3. Frente a los valores predichos de la variable dependiente. Habitualmente, concentración del fármaco en sangre u orina.

4. Frente a los valores de la variable independiente. Habitualmente el tiempo de obtención de la muestra (fig. 1).

Una de las principales ventajas del análisis de residuales, es que permite detectar la existencia de los llamados *outliers*. Un *outlier* puede definirse como un residual alejado en valor absoluto del resto de los residuales, generalmente con un valor que supera en tres o cuatro veces la desviación estándar del valor medio de los residuales restantes<sup>18</sup>. Este tipo de residuales indican la existencia de una desviación del correspondiente dato experimental en relación con el modelo propuesto.

La existencia de *outliers* ha originado un tipo de regresión no lineal por mínimos cuadrados que recibe el nombre de «robusta» y que básicamente consiste en dar un peso estadístico inferior o eliminar aquellos datos que se alejan de un ajuste provisional o previo de la función correspondiente al modelo de trabajo, existiendo diversas alternativas computacionales de este método<sup>24</sup>.

5. El valor de la función objetivo (SS): la utilización de la suma de los cuadrados de los residuales obtenidos en un mismo set de datos para varios modelos distintos constituye, sin duda alguna, el mejor camino para comparar modelos, considerando que al evaluar parámetros individuales, unos pueden mejorar o empeorar su estadística de un modelo a otro de forma compensada y plantean problemas de evaluación.

Si se comparan dos modelos con un número diferente de grados de libertad, puede utilizarse un test F de significancia para comparar los valores de las sumas de cuadrados de los residuales ponderados (WSS) obtenidas para cada uno de los modelos y a partir de la siguiente ecuación<sup>18</sup>:

$$F = \left( \frac{WSS_j - WSS_k}{WSS_k} \right) \cdot \left( \frac{GL_k}{GL_j - GL_k} \right)$$

Siendo WSS la suma de los cuadrados pesados para modelos farmacocinéticos con j y k parámetros y GL el número de grados de libertad (GL = número de datos — número de parámetros) para los modelos j y k, respectivamente.

La F calculada puede compararse con el valor crítico obtenido en tablas para un nivel de probabilidad del 95%.

En el caso de modelos cinéticos lineales, el criterio de la información del Akaike (AIC)<sup>25</sup> combina simultáneamente la bondad del ajuste y el número de parámetros cuando se comparan modelos:

$$AIC = N \cdot \ln SS + 2 \cdot P$$

siendo N el número de datos experimentales, P el número de datos de parámetros y SS la suma de los cuadrados de los residuales. Este método supone que la distribución de la varianza es de tipo Gaussiano. La interpretación del test radica en que el modelo más apropiado posee un mínimo valor de AIC.

### Identificabilidad de modelos

Cuando se manejan modelos farmacocinéticos de complejidad relativa (por ejemplo, un modelo de 3 o 4 compartimentos), puede ocurrir que dispongamos de varios modelos matemáticos equivalentes con un número similar de parámetros en los que no podemos establecer diferencias en base a los datos obtenidos por análisis de regresión.

Así por ejemplo, un modelo de 2 compartimentos presenta tres posibles combinaciones de parámetros referentes a los procesos de distribución y eliminación. Si resolvemos matemáticamente el sistema de ecuaciones correspondiente a cada uno de los modelos, se obtienen tres ecuaciones biexponenciales similares que presentan una equivalencia diferente entre macroconstantes y coeficientes con microconstantes, pero que numéricamente dan valores similares en las pendientes (fig. 2). Si sólo se poseen datos experimentales a nivel de compartimiento central, no se puede discriminar matemáticamente entre ninguno de los tres modelos, sin embargo sí pueden realizarse aproximaciones a uno de los tres modelos sobre la base de consideraciones fisiológicas relativas a los procesos de distribución y eliminación.

En el caso del modelo cinético tricompartmental se plantea una problemática similar, si bien el número de modelos considerados «equivalentes estructurales» puede llegar a ser de 27<sup>26</sup>.

La selección de un modelo concreto entre un grupo de los denominados estructuralmente equivalentes requiere la utilización conjunta de criterios matemáticos, fisiológicos y de optimización.

Así, por ejemplo, recurrir a información experimental adicional basada en el muestreo del medicamento tras su administración por diferen-

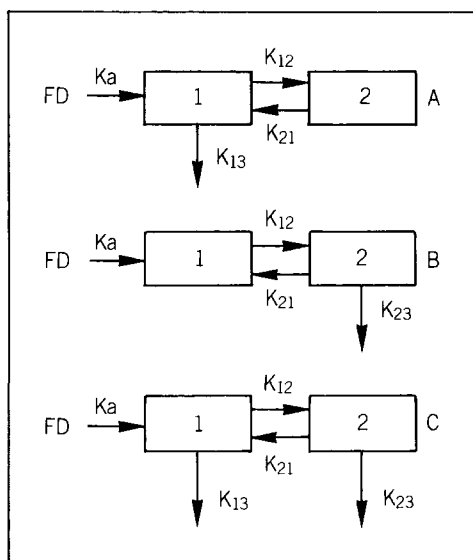


Fig. 2. Equivalentes estructurales del modelo cinético bicompartmental extravascular. A: eliminación desde el compartimiento central; B: eliminación desde el compartimiento periférico; C: eliminación desde ambos compartimentos.

tes vías, el muestreo de más de un compartimiento o el asignar valores a los parámetros del modelo previamente conocidos, unido a la utilización apropiada de métodos matemáticos basados en las transformaciones de Laplace u otros contribuyen decisivamente a la resolución del problema<sup>27,29</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sheiner LB. Analysis of pharmacokinetic data using parametric models 1: Regression models. *J Pharmacokin Biopharm* 1984; 12: 93-118.
2. Lanao JM, Domínguez-Gil A. Modelos matemáticos en farmacocinética. *Cien Ind Farm* 1987; 6: 209-216.
3. Glantz SA. Mathematics for biomedical applications. Ed: University of California Press. Berkeley and Los Angeles, 1979.
4. Riegelman S, Loo JCK, Rowland M. Shortcomings in pharmacokinetic analysis by conceiving the body to exhibit properties of a single compartment. *J Pharma Sci* 1968; 57: 117-123.
5. Shaw NP. Area-dose relationships in nonlinear models. *J Pharmacokin Biopharm* 1976; 4: 537-551.
6. Morino A, Kitamura K, Katayama K, Kakemi M, Koizumi T. Kinetics of d-tubocurarine disposition

- and pharmacologic response in rats. *J. Pharmacokin Biopharm* 1983; 11: 47-61.
7. Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T, Uno T. A pharmacokinetic analysis program (Multi) for microcomputer. *J Pharm Dyn* 1981; 4: 879-885.
  8. Metzler GM, Elfring GL, McEwen AJ. A package of computer programs for pharmacokinetic modelling. *Biometrics* 1974; 30: 562.
  9. Veng-Pedersen P. Curve fitting and modeling in pharmacokinetics and some practical experiences with Nonlin and a new program Funfit. *J Pharmacokin Biopharm* 1977; 5: 513-531.
  10. Daniel C, Wood FS. Fitting equations to data. Nueva York, Wiley, 1971.
  11. Pachner J. Handbook of numerical analysis applications. Nueva York, McGraw-Hill Book Company, 1984.
  12. Pedraz JL, Calvo MB, Lanao JM, Domínguez-Gil A. Choice of optimum pharmacokinetic model of orally administered paracetamol. *Biopharm Drug Disp* 1988. (En prensa.)
  13. Mannervik B. Design and analysis of kinetic experiments for discrimination between rival models. En: Endrenyi L, ed. *Kinetic data analysis*. Nueva York, Londres, Plenum Press, 1981; 235-271.
  14. Peck CC, Beal SL, Sheiner LB, Nichols AJ. Extended least squares nonlinear regression: a possible solution to the choice of weight problem in analysis of individual pharmacokinetic data. *J Pharmacokin Biopharm* 1984; 12: 545-558.
  15. Sheiner LB, Beal SL. Pharmacokinetic parameter estimates from several least squares procedures: superiority of extended least squares. *J Pharmacokin Biopharm* 1985; 13: 185-201.
  16. Lam CF, Chung A. The upper and lower bounds of rate constants for general mammillary compartment systems. *J Pharmacokin Biopharm* 1983; 11: 289-301.
  17. Nelder JA, Mead R. A Simplex method for function minimization. *Computer J* 1965; 7: 308-313.
  18. Boxenbaum HG, Riegelman S, Elashoff RM. Statistical estimation in pharmacokinetics. *J Pharmacokin Biopharm* 1974; 2: 123-147.
  19. Hartley HO. The modified Gauss-Newton method for the fitting of non-linear regression functions by least squares. *Technometrics* 1961; 3: 269-280.
  20. Lanao JM, Pedraz JL, Domínguez-Gil A. Análisis de datos en cinética de biotransformación. Primer simposium sobre diseño de experimentos y tratamiento de datos en cinética química, cinética enzimática y farmacocinética. Salamanca 4-6 de septiembre, 1986.
  21. Dadakis S. Goodness-of-fit tests for discrete data, a review and application to health impairment scale. *Biometrics* 1977; 33: 237-248.
  22. Gomeni R, Gomeni C. Automod. a polyalgorithm for an integrated analysis of linear pharmacokinetic models. *Comput Biol Med* 1979; 9: 33-48.
  23. Draper N, Smith H. *Applied regression analysis*. Nueva York, John Wiley and sons, 1981.
  24. Cornish-Bowden A. Robust estimation in enzyme kinetics. En *Kinetic data analysis*. Endrenyi L, ed. Nueva York, Londres, Plenum Press, 1981; 105-135.
  25. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J Pharmacokin Biopharm* 1978; 6: 165-185.
  26. Wagner JG. Do you need a pharmacokinetic model, and if so, which one? *J Pharmacokin Biopharm* 1975; 3: 457-478.
  27. Godfrey K. The concept of identifiability in compartmental models and their applications. Londres Academic Press, 1983; 92-98.
  28. Delforge J. New results on the problem of identifiability of a linear system. *Math Biosci* 1980; 52: 73-96.
  29. Delforge J. Necessary and sufficient structural condition for local identifiability of a system with linear compartments. *Math Biosci* 1981; 54: 159-180.

## DISCUSIÓN

R. OBACH: Me gustaría que el Dr. Martínez Lanao comentara su opinión acerca de la discriminación de modelos cuando se utilizan diversos métodos que no siempre son coincidentes, lo cual dificulta la decisión.

J. MARTÍNEZ-LANAO: Evidentemente. Además hay que tener en cuenta que no todos los métodos de este tipo que combinan grados de libertad y valores residuales tienen la misma apreciación estadística. A mi juicio, la mejor alternativa consiste en recurrir a un test de F,

con un 95% de probabilidad, que suele ser una prueba más precisa aunque es bien sabido que los criterios de discriminación de modelos son variables, y por tanto, como se dispone de una gama muy amplia de criterios para discriminar modelos, lo mejor es no utilizar nunca un criterio aislado sino recurrir inicialmente a una batería de pruebas para discriminar modelos y el propio diseño experimental es el que indica en cada caso la selección de uno u otro método. No debe caerse en el error

de utilizar de forma sistemática la misma prueba de discriminación de modelos prescindiendo del diseño experimental.

- M. ARBOIX: Mi pregunta iba en el mismo sentido. A veces uno se encuentra con un modelo mono o bicompartimental con una fase inicial muy variada y aplicando varias pruebas se comprueba que entre ellas las diferencias son prácticamente nulas, o sea, que los coeficientes son muy similares. ¿Cuál elegir? A veces uno se plantea optar por un modelo no compartimental porque le soluciona el problema.
- J. MARTÍNEZ-LANAO: Ésta es una buena pregunta. Aquí entramos en una cuestión relativamente habitual en estudios farmacocinéticos directamente relacionado con los grados de libertad. Y el problema de los grados de libertad es que el investigador tiende a recurrir a modelos multicompartmentales que son más exponenciales y *a priori* ajustan mejor los datos. Pero precisamente en este caso, la desviación estándar del parámetro individual permite obtener modelos con coeficiente de correlación próximos a la unidad. Sin embargo, esa fase inicial que usted comentaba es muy difícil de cuantificar en muchos estudios farmacocinéticos por su rapidez, que implica también un problema de muestreo. Es decir se obtiene una buena correlación en los puntos iniciales pero con una precisión mínima. De ahí que muchas veces ese modelo tricompartmental o tetracompartimental que podríamos utilizar y que evidentemente muestra un buen grado de correlación sea inaceptable debido a que la precisión de los parámetros es muy mala, especialmente en las primeras fases.
- M. ARBOIX: Es evidente que uno de los elementos discriminatorios es justamente las desviaciones de parámetros. Incluso cuando se obtienen muchos puntos en la primera fase aunque evidentemente esto siempre es limitado y se utiliza el criterio de la desviación de los parámetros para descartar uno u otro modelo, uno se queda con la duda y opta por aplicar un modelo no compartimental para evitar esos problemas.
- J. MARTÍNEZ-LANAO: Estoy de acuerdo, pero tampoco debe renunciarse *a priori* a un determinado tipo de análisis. Soy de la opinión de que el problema radica en el diseño experimental. Es decir, existen métodos que permiten seleccionar el tiempo de muestreo más adecuado especialmente cuando se vislumbra una cinética compleja. De esta forma, se aplican criterios estadísticos *a priori* y no *a posteriori*.
- J.L. GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ: Me ha parecido entender que lo que se intenta ajustar dentro

de los distintos modelos es una suma de exponenciales en sistemas compartimentales. ¿Trabajan así generalmente los algoritmos del tratamiento de modelos farmacocinéticos o por el contrario abordan, o deberían abordar el problema resolviendo la serie de ecuaciones diferenciales numéricamente?

- J. MARTÍNEZ-LANAO: El planteamiento matemático del modelo representa un paso importante. Evidentemente se plantean dos problemas, el propiamente farmacocinético del modelo y el propiamente matemático, es decir, ¿cuál es el camino matemático para ajustar de forma más adecuada la función? Depende del sistema farmacocinético y guarda también relación el método de minimización.
- J.L. GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ: Evidentemente, pero quisiera profundizar un poco más en esta cuestión. Imaginemos que estamos probando un sistema generalizado tricompartmental y que simplemente por inexperiencia desconocemos los valores de las cinco, siete o hasta veinte constantes que pueden existir, ¿se obtienen valores de un orden de magnitud similar? ¿No sería mejor abordar el problema directamente con un algoritmo robusto de resolución de ecuaciones diferenciales?
- J. MARTÍNEZ-LANAO: En general, el orden de magnitud es similar pero esto depende del tipo de parámetros, ya que no es exactamente igual en todos los casos, aunque se mueven en unos límites parecidos. Lo que es obvio es que si bien desconocemos el valor de la estima inicial lo que normalmente sí se conoce sobre la base de la naturaleza biológica, fisiológica del parámetro, es el orden de magnitud en el que teóricamente debería moverse. En cualquier caso podemos también tratar directamente con el sistema. Ambos enfoques tienen ventajas e inconvenientes en cada situación concreta.
- R. OBACH: Entiendo que en este contexto de los modelos cinéticos jugamos con una gran desventaja y ya que sólo disponemos de información experimental sobre uno de los compartimentos. Ésta es una de las grandes pegadas para la resolución de muchos modelos cinéticos.
- J. MARTÍNEZ-LANAO: Exactamente. Un problema típico en farmacocinética es la limitación de la información experimental, especialmente en estudios en humanos donde disponemos de una cierta cantidad de muestras con la que debemos trabajar a la hora de elaborar el diseño experimental. De nada sirve recurrir a métodos muy sofisticados si la información experimental es insuficiente.