

DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA
FARMACÈUTICA

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS Y
FARMACODINÁMICOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE
BUPIVACAÍNA Y ROPIVACAÍNA EN EL PLEXO LUMBAR
Y NERVIO CIÁTICO EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y
TRAUMÁTICA.

JORGE NICOLÁS PICO

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2011

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 9 de desembre de 2010 davant un tribunal format per:

- Dr. Eduardo Mariño Hernández
- Dra. Dolors Soy Muner
- Dra. Isabel González Álvarez
- Dra. Matilde Merino Sanjuan
- Dr. José Esteban Peris Ribera

Va ser dirigida per:
Dr. Vicente G. Casabó Alós

©Copyright: Servei de Publicacions
Jorge Nicolás Pico

Dipòsit legal: V-4114-2011
I.S.B.N.: 978-84-370-8067-3

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Arts Gràfiques, 13 baix
46010 València
Spain
Telèfon:(0034)963864115



FACULTAT DE FARMÀCIA

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica

Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la administración de bupivacaína y ropivacaína en el plexo lumbar y nervio ciático en cirugía ortopédica y traumática.

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR

JORGE NICOLÁS PICÓ

València, 2010

Sólo es útil el conocimiento que nos hace mejores.

Sócrates (470-399 a.C.).

A la meua familia

FACULTAT DE FARMÀCIA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Los que suscriben, **Dr. Vicente G. Casabó Alós**, Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universitat de València y **Dr. Manuel Alós Almiñana**, Profesor Asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universitat de València, y Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital General de Castellón.

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valencia realizada por **Jorge Nicolás Picó**, cuyo título es "*Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la administración de bupivacaína y ropivacaína en el plexo lumbar y nervio ciático en cirugía ortopédica y traumática*" ha sido realizada bajo su dirección y reúne los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Lo que suscriben en Valencia, 9 de diciembre de 2010

Fdo. Dr. Vicente G. Casabó Alós

Fdo. Dr. Manuel Alós Almiñana

Quiero dedicar estas primeras líneas de agradecimiento al Dr. Vicente Casabó Alós, y al Dr. Manuel Alós Almiñana, en primer lugar por acceder a dirigir este trabajo y en segundo lugar por la paciencia mostrada, el esfuerzo realizado, y por las numerosas tardes compartidas durante este tiempo.

Agradecer al Hospital General de Castelló campo de trabajo de esta tesis. También agradecer al personal de enfermería su ayuda en la extracción de las muestras y en la recopilación de información de la administración.

Agradecer al Dr. Francisco Ramírez, el entusiasmo para desarrollar este proyecto, nacido en una guardia y diseñado en una servilleta.

Agradecer a todas las personas que forman el Servicio de Farmacia del Hospital General de Castelló, por su apoyo y colaboración en la realización de este trabajo, y en especial al Dr. Rafael Ferriols Lisart, por su inestimable ayuda metodológica, a Marta Juan Aguilar, por su importante aportación sobre la estabilidad de los anestésicos, y al Dr. José Manuel Ventura Cerdá por su colaboración en la técnica cromatográfica.

Por último, y no por ello menos importante agradecer a mi familia el apoyo recibido durante estos años. A mis padres por la insistencia en la realización de este trabajo, - com va la tesis, Jordi?-, a mi mujer Sílvia, por el incansable soporte recibido durante este tiempo, y a mi hijo Jordi, por hacer que cada día se viva con más intensidad.

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	OBJETIVOS	5
3.	ANTECEDENTES	7
3.1.	ANESTESIA LOCORREGIONAL	7
3.1.1.	Conceptos generales	7
3.1.2.	Revisión básica de la farmacodinamia de anestésicos locales.....	8
3.1.3.	Técnicas de anestesia locorregional	12
3.1.4.	Esquema anestésico.....	13
3.1.5.	Consideraciones farmacoterapéuticas.....	15
3.2.	BUPIVACAÍNA	21
3.2.1.	Estructura química y propiedades físico químicas	21
3.2.2.	Farmacocinética.....	23
3.2.3.	Características farmacodinámicas	26
3.2.4.	Indicaciones	28
3.2.5.	Modo de administración	29
3.2.6.	Estabilidad	30
3.2.7.	Interacciones.....	31
3.2.8.	Precauciones y contraindicaciones.....	32
3.3.	ROPIVACAÍNA	34
3.3.1.	Estructura química y propiedades fisicoquímicas	34
3.3.2.	Farmacocinética.....	37
3.3.3.	Características farmacodinámicas	40
3.3.4.	Indicaciones	42
3.3.5.	Modo de administración	43
3.3.6.	Estabilidad	43
3.3.7.	Interacciones.....	45
3.3.8.	Precauciones y contraindicaciones.....	46
3.4.	FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA POBLACIONAL	46
3.4.1.	Datos experimentales y observacionales.....	48
3.4.2.	Modelo farmacoestadístico poblacional	52
3.4.3.	Métodos de estimación de parámetros poblacionales	58
3.4.3.1.	Modelo no lineal de efectos mixtos.....	60
3.4.4.	Modelos pk pd de respuesta dicotómica y ordinal	69
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	75
4.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	75
4.2.	PACIENTES.....	76
4.2.1.	Protocolo del estudio	76
4.2.2.	Administración de anestésicos.....	77
4.2.3.	Recogida de información	80
4.2.4.	Análisis descriptivo de las características de los pacientes	81

4.2.5.	Toma de muestras plasmáticas	81
4.2.6.	Recogida de datos de respuesta analgésica	83
4.3.	TÉCNICA ANALÍTICA.....	84
4.3.1.	Aparatos	84
4.3.2.	Reactivos y disolventes	84
4.3.3.	Elementos cromatográficos	85
4.3.4.	Condiciones cromatográficas y procedimientos.....	85
4.3.5.	Disoluciones patrón	86
4.3.6.	Cálculo de la concentración de las muestras problema.....	89
4.3.7.	Validación de la técnica analítica	92
4.3.7.1.	Linealidad	92
4.3.7.2.	Reproducibilidad del método analítico	92
4.3.7.3.	Límite de cuantificación del método analítico	94
4.4.	ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO	95
4.4.1.	Método de preparación de los datos.....	96
4.4.2.	Análisis descriptivo	97
4.4.3.	Selección del modelo farmacocinético base	98
4.4.4.	Selección del modelo farmacocinético con covariables	103
4.4.5.	Validación del modelo farmacocinético.....	106
4.5.	ANÁLISIS FARMACODINÁMICO	107
5.	RESULTADOS.....	115
5.1.	DETERMINACIÓN DE BUPIVACAÍNA Y ROPIVACAÍNA EN PLASMA. 115	
5.2.	VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA	116
5.2.1.	Linealidad	116
5.2.2.	Reproducibilidad de la técnica analítica.....	123
5.3.	PACIENTES.....	125
5.3.1.	Características antropométricas y clínicas de los pacientes seleccionados	125
5.4.	ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO	126
5.4.1.	Análisis descriptivo	126
5.4.2.	Selección del modelo farmacocinético base	130
5.4.3.	Selección del modelo farmacocinético con covariables	145
5.4.4.	Validación del modelo farmacocinético.....	162
5.5.	ANÁLISIS FARMACODINÁMICO.	164
6.	DISCUSIÓN	185
7.	CONCLUSIONES	191
8.	ANEXOS	193
9.	BIBLIOGRAFIA	277

1. INTRODUCCIÓN

La anestesia local tiene sus orígenes en 1884, cuando Koller descubrió las propiedades anestésicas locales de la cocaína. No obstante, fue a partir de la primera década del siglo XX cuando se empezaron a desarrollar las técnicas más empleadas en anestesia local y regional. En 1904 Einhorn introdujo la procaína como anestésico local y poco después Braun describió la adrenalina como vasoconstrictor adicional de los anestésicos locales. Desde entonces el desarrollo de nuevos anestésicos locales y el estudio de sus características farmacocinéticas ha avanzado notablemente. Los nuevos anestésicos locales tipo amida, con una duración de acción mayor que otros anestésicos locales, han promovido nuevamente el interés por las técnicas de anestesia locorregional.

La anestesia regional y local son métodos eficaces en el tratamiento de diversos tipos de dolor tanto agudo como crónico, al interrumpir mediante la aplicación de anestésicos locales la vía nociceptiva en su origen o bloquear la conducción del impulso en los nervios espinales, craneales y fibras aferentes que acompañan a los nervios autónomos.

Los anestésicos locales (AL) producen un bloqueo reversible de la conducción de impulsos nerviosos, de forma que la función sensitiva o motora de las fibras nerviosas queda inhibida transitoriamente. Este bloqueo del impulso nervioso varía en función del agente anestésico utilizado. Pasado este efecto, la recuperación de la función nerviosa es completa.

Los AL se utilizan principalmente con la finalidad de suprimir o bloquear los impulsos nociceptivos en los receptores sensitivos, a lo largo de un nervio o tronco nervioso o en los ganglios. En ocasiones, este bloqueo también se emplea para suprimir la actividad eferente simpática de carácter vasoconstrictor.

La analgesia postoperatoria con anestésicos locales, administrados de forma intermitente, en bolus o en perfusión continua ha sido posible gracias al desarrollo de nuevos AL con una mayor duración de acción, como etidocaína, bupivacaína y ropivacaína. El desarrollo de estos nuevos AL junto con los efectos adversos indeseables de los analgésicos morfínicos, ha promovido su empleo en el manejo del dolor postoperatorio.

Las técnicas de anestesia locorregional utilizan frecuentemente combinaciones de fármacos, por lo que es importante conocer la compatibilidad y estabilidad fisicoquímica de la mezcla a usar.

Bupivacaína y ropivacaína son anestésicos locales tipo amida, con duración de acción larga, utilizados en técnicas de bloqueo nervioso a nivel local. Se pueden administrar en forma de dosis única a nivel de un plexo nervioso o nervio periférico previamente a una intervención quirúrgica. De esta forma se pretende conseguir un doble objetivo: la anestesia durante el acto quirúrgico y el control del dolor en el postoperatorio inmediato.

La modalidad anestésica de elección en el Servicio de Anestesiología del Hospital General de Castellón para cirugía ortotraumática consiste en el bloqueo combinado del plexo lumbar y del nervio ciático. Es utilizada de preferencia por sus ventajas tanto preoperatorio, como durante la intervención y el postoperatorio, frente a la anestesia espinal y general. Esta modalidad anestésica consiste en la administración tipo bolus de una dosis única de AL. Los anestésicos se administran al paciente previamente a la intervención. Se carga la dosis correspondiente de solución anestésica en una jeringa de polipropileno y posteriormente se administra mediante un tubo de extensión conectado a una aguja de 100mm 21-22 G de bisel corto 30-45°.

El plexo lumbar y plexo ciático se combinan habitualmente para la anestesia de extremidades inferiores, y la eficacia y seguridad del procedimiento anestésico depende del comportamiento cinético de la solución anestésica administrada.

La información disponible sobre la farmacocinética de los anestésicos en esta práctica es limitada, por lo que nos proponemos desarrollar las consecuencias cinéticas de esta administración.

Existe interés por caracterizar farmacocinéticamente, el drenaje de los anestésicos desde el lugar de administración a plasma, ya que puede conducir a efectos indeseables de índole sistémica.

Para el adecuado desarrollo del procedimiento anestésico y la intervención quirúrgica debe garantizarse eficacia y seguridad de la solución anestésica utilizada, por lo que previamente se desarrolló un estudio de estabilidad de la mezcla de anestésicos utilizados.

2. OBJETIVOS

La hipótesis que se pretende demostrar en la presente memoria, es que mediante la administración de bupivacaína y ropivacaína en plexo lumbar y ciático, las concentraciones plasmáticas alcanzadas no son tóxicas, y que dicha técnica consigue tanto un operatorio como un postoperatorio satisfactorio.

La demostración de dicha hipótesis se conseguirá mediante los siguientes objetivos:

- Puesta a punto de una técnica analítica cromatográfica para la determinación de bupivacaína y ropivacaína en plasma.
- Determinar las concentraciones plasmáticas de bupivacaína y ropivacaína a diferentes tiempos y a distintos pacientes.
- Realizar un estudio farmacocinético poblacional.
- Evaluar la relación Farmacocinética Farmacodinámica poblacional de la analgesia y anestesia de la mezcla de anestésicos administrados.

3. ANTECEDENTES

3.1. ANESTESIA LOCORREGIONAL

3.1.1. Conceptos generales

El concepto de anestesia regional incluye la supresión de todos los impulsos nerviosos en cualquier punto de la vía nerviosa en su curso por los nervios periféricos. Son términos sinónimos: anestesia periférica, bloqueo nervioso, bloqueo analgésico y bloqueo de conducción.

Las técnicas anestésicas locorregionales proporcionan anestesia perioperatoria sin afectación cognoscitiva, al mismo tiempo que analgesia preventiva. En algunos casos estas técnicas son aplicables consiguiendo un triple beneficio: en el intraoperatorio, disminuyendo la necesidad de agentes anestésicos, disminuyendo los efectos secundarios y acelerando la recuperación del paciente; en el postoperatorio, ya que por su duración, actúan

como analgésico durante el postoperatorio inmediato (primeras horas); acción preventiva, mediante el bloqueo de la transmisión nociceptiva, disminuyendo el dolor en el postoperatorio.

Comparando la anestesia general con manejo del dolor postoperatorio basado en opioides, la anestesia locorregional, proporciona una resultados mejores en manejo del dolor, mejora la satisfacción del paciente, disminuye el estrés como respuesta a la cirugía, disminuye la pérdida de sangre en el operatorio y postoperatorio, reduce las náuseas y vómitos postquirúrgicos y reduce costes, entre otros beneficios (Simpson et al. 2005).

3.1.2. Revisión básica de la farmacodinamia de anestésicos locales

Los anestésicos locales se infiltran directamente en el nervio, en su vecindad o en el propio tejido. Estos ejercen su acción mediante la inhibición de la génesis y conducción del impulso nervioso mediante el bloqueo de los canales sodio-voltaje-dependientes de la membrana de las células nerviosas. La entrada de sodio disminuye la diferencia de potencial hasta niveles a los que no es capaz de excitar la membrana en reposo colindante y generar un nuevo potencial de acción.

La habilidad de un anestésico local para bloquear un nervio está relacionada con la longitud del nervio expuesto al anestésico local, el diámetro del nervio y la presencia de mielinización. Los nervios pequeños y mielinizados son bloqueados más fácilmente que los grandes y no mielinizados, dado que los nervios mielinizados solamente necesitan estar expuestos a los anestésicos locales en los nodulos de Ranvier, por tanto se requiere de una proporción de nervio mielinizado expuesta a los analgésicos locales

relativamente significativamente menor para conseguir un bloqueo satisfactorio (Simpson et al. 2005).

El bloqueo nervioso sigue el siguiente orden: inicialmente pérdida de funciones autónomas, analgesia, pérdida de funciones sensoriales y anestesia.

Las fibras pequeñas son más susceptibles al bloqueo de la conducción que las grandes.

Las estructuras de los anestésicos locales están caracterizados por tener un extremo lipofílico y un extremo hidrofílico (molécula antipática), conectados a una cadena de hidrocarburos. La unión entre la cadena hidrocarbonada y el anillo aromático lipofílico, va a determinar la clasificación de los anestésicos locales en tipo éster (-CO-) o tipo amida (-NHC-).

Esta distinción, va a estar relacionada con el lugar de metabolismo de los anestésicos locales, y su potencial de causar reacciones alérgicas.

Las características funcionales de los anestésicos locales, están determinadas por la constante de disociación (pKa), la solubilidad lipídica y la unión a proteínas.

El pKa es el pH al que la solución del anestésico local está en equilibrio, mitad como una base neutra (sal) y mitad en estado ionizado (catión).

La mayoría de los anestésicos locales tienen un $pK_a > 7.4$. Como la forma neutra de los analgésicos locales es más lipofílica, puede penetrar las membranas nerviosas más rápidamente. Conforme el pKa de los anestésicos locales aumenta, el porcentaje en estado ionizado también aumenta, y el inicio del bloqueo se retrasa.

Una vez el anestésico local ha atravesado a través de la membrana celular, se expone a la cara más ácida axioplásmica del nervio, favoreciendo el estado ionizado. Es la forma ionizada de la molécula, la que se va a unir a los canales de sodio y por tanto a bloquear la conducción.

La potencia de los anestésicos locales viene determinada por la solubilidad lipídica. Conforme aumenta la solubilidad lipídica, se incrementa la habilidad de la molécula del anestésico local para penetrar en tejido conectivo y membranas celulares, y por tanto aumenta la potencia.

La duración de acción para los anestésicos locales viene determinada por la unión a proteínas. Los anestésicos locales con alta afinidad por la unión de proteínas permanecen unidos a la membrana de las células nerviosas durante más tiempo, resultando así un aumento en la duración de acción.

La unión a α 1-glicoproteínas y otras proteínas séricas, también van a producir un descenso en la disponibilidad del fármaco en sangre, reduciendo el potencial de toxicidad para los órganos primarios.

La fracción libre de los anestésicos locales en sangre, está aumentada en casos de acidosis e hipoproteinemia, produciendo así un aumento de toxicidad potencial.

La actividad de estos fármacos es tanto mayor cuanto mayor sea la probabilidad de que el canal se abra en respuesta a un cambio de potencial. El anestésico atraviesa primero la membrana nerviosa en su forma lipofílica (ternaria) y posteriormente atraviesa el canal en forma catiónica, fijándose a su sitio receptor. El anestésico local bloquea el canal cuando este se encuentra en su forma inactiva.

Estas técnicas locorreregionales pueden utilizarse bien como técnica única o en combinación con anestesia general. Cuando se utilizan como técnica única, el paciente permanece despierto durante la intervención sin compromiso de las funciones superiores ni de los reflejos de la vía aérea, beneficiándose de la analgesia postoperatoria y preventiva inherente a los bloqueos. En estos casos la recuperación es rápida y la frecuencia de reacciones adversas debidas a la anestesia (nauseas, vómitos, temblores, desorientación,

somnolencia) y la de alteraciones endocrino-metabólicas es menor que en el caso de anestesia general.

Cuando se utilizan en combinación con anestesia general, proporcionan mayor nivel de analgesia, disminuyendo los requerimientos de otros fármacos analgésicos en el postoperatorio.

No obstante, las técnicas anestésicas locorregionales también pueden presentar complicaciones. Puede ocurrir que el bloqueo en algún punto del sistema nervioso permanezca durante horas o producir lesiones en estructuras nerviosas. Las reacciones adversas más frecuentes de estas técnicas son: cefaleas, retención urinaria e hipotensión.

Se desarrollan reacciones de taquifilaxia a anestésicos locales tras su administración repetida en áreas con capacidad tamponadora limitada, como el espacio subaracnoideo o el epidural, lugares con pH superior al de la solución anestésica. Con los nuevos anestésicos locales, con mayor duración de acción, anestésicos locales con mayor pKa y la adición de epinefrina como vasoconstrictor se retrasa la aparición de taquifilaxia.

Por otra parte la adición de aditivos a las soluciones de anestésicos locales, como adrenalina o conservantes, como bisulfito sódico o EDTA pueden provocar irritación radicular (toxicidad de estructuras nerviosas).

La anestesia locorregional está contraindicada en pacientes alérgicos a los fármacos anestésicos locales y cuando existe infección local en el área de punción o sepsis. Además habría que valorar con precaución su posible utilización en pacientes psiquiátricos o con alteraciones de la coagulación y las dificultades técnicas para la punción en pacientes con obesidad severa.

3.1.3. Técnicas de anestesia locorregional

Existen tres tipos de anestesia locorregional clasificados en función del tipo de bloqueo producido:

- Bloqueo de sistema nervioso central. Mediante bloqueo epidural, intradural o espinal.
- Bloqueo de sistema nervioso periférico. Mediante el bloqueo de troncos y nervios periféricos, anestesia regional intravenosa o infiltración local y anestesia tópica.
- Bloqueo de sistema nervioso simpático. Mediante bloqueo del ganglio estrellado, del plexo celíaco o del plexo lumbar.

Las técnicas de bloqueo nervioso periférico implican la inyección de anestésico en la proximidad del nervio periférico o del plexo que inerva la parte que va a ser anestesiada, de esta forma se bloquean las fibras motoras y las fibras sensoriales. Se utilizan técnicas de bloqueo del plexo braquial en intervenciones de brazo, bloqueos del nervio ciático, femoral y plexo lumbar, en intervenciones quirúrgicas de las extremidades inferiores y bloqueos intercostales o paravertebrales en intervenciones de cabeza y cuello, hernias y tratamiento del dolor neuropático.

En nuestro caso se utiliza una técnica de bloqueo combinado del plexo lumbar y nervio ciático en intervenciones de cadera y rodilla. Las técnicas se describen en el apartado 3.1.4.

Ventajas anestesia regional frente a anestesia general

1. En pacientes con estómago lleno. Se puede emplear anestesia regional cuando se trate de intervenciones de las extremidades o intervenciones en las que no se abra ninguna cavidad corporal.
2. En pacientes con enfermedades agudas de las vías respiratorias o enfermedades pulmonares.
3. El síndrome de aspiración es una complicación asociada a la anestesia general.
4. Menores pérdidas hemáticas durante la intervención quirúrgica.

Ventajas del bloqueo nervioso periférico frente a la anestesia espinal

1. Proporciona mayor estabilidad hemodinámica, permite intervención quirúrgica en pacientes en tratamiento con heparinas de bajo peso molecular y/o antiinflamatorios no esteroideos.
2. Posibilidad de utilización en pacientes críticos o cardiopatas.
3. Menor incidencia de neuropatías.
4. No produce efectos secundarios como hipotensión, retención urinaria o cefaleas.

3.1.4. Esquema anestésico

En el Servicio de Anestesiología del Hospital General de Castellón se utiliza como alternativa a la anestesia espinal y general, el bloqueo combinado del plexo lumbar y nervio ciático como técnica anestésica locorregional en cirugía ortopédica y traumática, y en cirugía vascular del miembro inferior.

Las figuras 3.1 y 3.2 muestran la localización del plexo lumbar y nervio ciático.

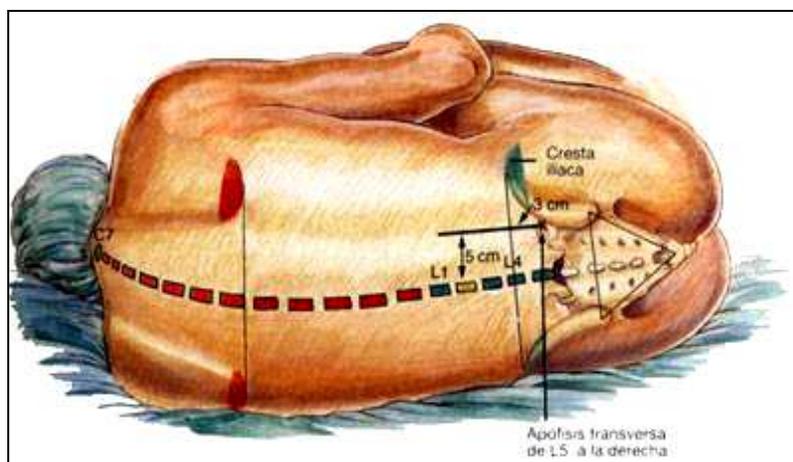


Figura 3.1 Localización del plexo lumbar.

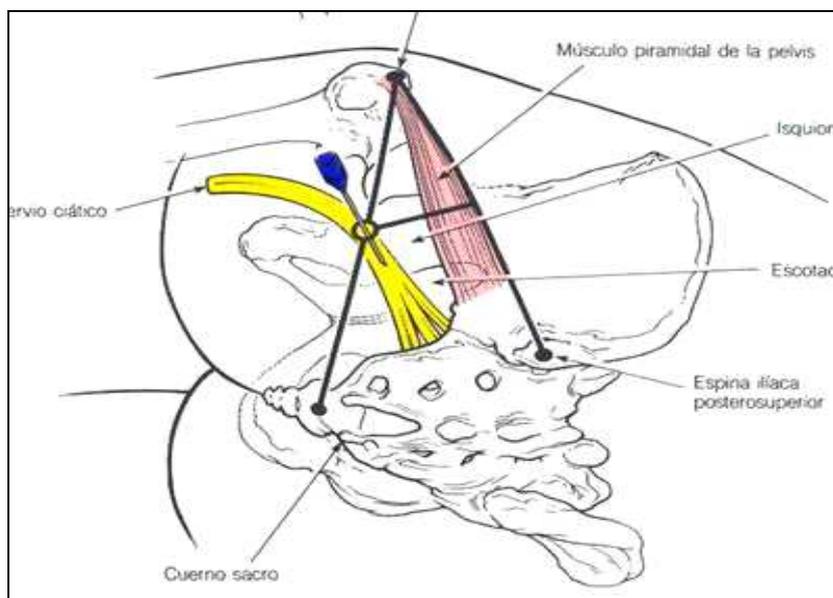


Figura 3.2 Localización del nervio ciático.

Para el bloqueo nervioso del plexo lumbar en adultos se utiliza la técnica descrita por Winnie (Winnie et al. 1973), desarrollada por Chayen en 1974 (Hevia-Sanchez et al. 2002).

Para el bloqueo nervioso del plexo ciático se emplea la técnica de Labat vía posterior (Fanelli et al. 1998).

3.1.5. Consideraciones farmacoterapéuticas

Las propiedades farmacocinéticas de los anestésicos locales en cada paciente estarán influenciadas por el tipo de bloqueo (axilar, lumbar, ciático), así como por el lugar de administración del anestésico. Aunque con estas técnicas se pretende conseguir un efecto anestésico local, una parte del anestésico administrado puede absorberse y pasar a circulación sistémica, produciendo efectos adversos, generalmente cardiacos o sobre el sistema nervioso central. La toxicidad del anestésico local está directamente relacionada con su potencia. No obstante, la administración intravascular rápida accidental de bupivacaína, es la causa más frecuente de reacción adversa grave a anestésicos locales.

Todos los anestésicos locales producen retraso en la conducción de impulsos a nivel cardiaco de forma dosis-dependiente. En este sentido, es importante la estereoespecificidad de los fármacos anestésicos locales, como bupivacaína y ropivacaína.

Los compuestos enantiómeros tienen idénticas propiedades fisicoquímicas (pK_a , liposolubilidad), pero difieren en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas debido a interacciones estereoselectivas (por su estructura tridimensional) en el lugar de acción. Los enantiómeros de cada anestésico local difieren en su capacidad de producir efectos adversos o tóxicos.

En 1972 se describieron los efectos tóxicos de los enantiómeros de bupivacaína (Aberg 1972). Se demostró que el isómero *S* de bupivacaína es menos tóxico que el *R*. Más tarde, otros estudios confirmaron la menor neurotoxicidad y cardiotoxicidad del enantiómero *S* de bupivacaína (McClure 1996).

La búsqueda de alternativas menos cardiotoxicas que bupivacaína se ha centrado en anestésicos locales tipo amida con estereoespecificidad: *S*-ropivacaína y levobupivacaína (isómero *S* de bupivacaína), que presentan menos efectos adversos cardiotoxicos que bupivacaína. No obstante, tanto bupivacaína como ropivacaína producen anestesia efectiva, con una duración del bloqueo similar. Por otra parte, levobupivacaína parece ofrecer ventajas en cuanto a seguridad cuando se requieren altas dosis de anestésico local.

Los mecanismos por los que los anestésicos locales inducen cardiotoxicidad son multifacéticos y complejos (Mather et al. 2005). La bupivacaína, la ropivacaína y la levobupivacaína prolongan la conducción cardíaca de forma dosis dependiente, bloqueando los canales de Na^+ , de forma que se incrementan los intervalos PR y la duración QRS (Graf 2001). Además estos agentes también tienen un importante impacto sobre la conductividad de los canales de K^+ , prolongando el intervalo QTc, y potenciando el bloqueo de los canales de Na^+ inactivados. En este aspecto la estereoselectividad ha demostrado jugar un papel patogenético clave (Zink and Graf 2008). En las revisiones de patch clamping, la bupivacaína *R*(+), causaba una mayor depresión sobre la afluencia de Na^+ , que el isómero *S*(-) (levobupivacaína). Ropivacaína y su enantiómero *R*(+) en idénticas concentraciones fueron significativamente menos depresores sobre los canales

de Na⁺, y sorprendentemente, los efectos esterosselectivos fueron bastante menores (Valenzuela et al. 1995b). De manera análoga, la bupivacaína R(+), fue hasta siete veces más potente que la levobupivacaína en el bloqueo de los canales de K⁺ cardíacos (Valenzuela et al. 1995a; Valenzuela et al. 1997). La levobupivacaína ha demostrado ser más potente sobre estos canales que la ropivacaína, con lo que parece estar relacionado con la longitud del sustituyente alquílico, y por tanto con una lipofilia específica (Longobardo et al. 1998; Gonzalez et al. 2002).

Los anestésicos locales también inhiben la contractibilidad cardíaca no esterosselectivamente, que puede ser explicado por los diferentes efectos sobre el metabolismo energético mitocondrial y la regulación del calcio intracelular (Sztark et al. 1997; Heavner 2002). En mitocondrias aisladas, ropivacaína inducía menos inhibición de síntesis de ATP que bupivacaína y levobupivacaína, respectivamente, sugiriendo que la supresión de la provisión de energía celular está correlacionada con la lipofilia (Sztark et al. 1998; Sztark et al. 2000).

Estos datos in vitro también viene apoyados por un estudio animal, donde las concentraciones plasmáticas que disminuyeron un 35% la dP/dtmax y la fracción de eyección fueron de 4.0 y 3.0mg/mL para ropivacaína, 2.4 y 1.3 mg/mL para levobupivacaína, y 2.3 y 2.1 mg/mL para bupivacaína (Groban et al. 2002).

Se han examinado los efectos de ropivacaína, bupivacaína y levobupivacaína sobre la relajación cardíaca (lusitropía) (David et al. 2007). Todos los anestésicos empeoraban la relajación en condiciones isométricas e isotónicas.

Los efectos de los anestésicos locales sobre la circulación, la respuesta autónoma a la estimulación quirúrgica, hemorragias, desequilibrio ácido-base o

la alteración en el balance de fluidos, pueden modificar las concentraciones sanguíneas de anestésico y por tanto influir en el modelo cinético. Las características anatómicas o fisiológicas serán importantes para poder comprender el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico del agente anestésico en cada individuo (Whiteside and Wildsmith 2001).

Además, las diferencias fisicoquímicas en la estructura de los anestésicos locales, condicionan sus características farmacocinéticas:

- Liposolubilidad. Cuanto mayor es la liposolubilidad del anestésico local, mayor es su potencia, duración de acción y toxicidad.
- pKa. Influye en la rapidez de acción. Al tratarse de bases, cuanto más se aproximen sus pKa al pH del medio orgánico, mayor será la proporción de forma no ionizada y más rápida su penetración a través de las membranas nerviosas, como consecuencia de esto su tiempo de latencia será menor.
- La mayor fijación a proteínas plasmáticas supone una mayor duración de acción.
- El metabolismo depende de su naturaleza química. Los ésteres son hidrolizados rápidamente por las esterasas plasmáticas y hepáticas, mientras que las amidas son metabolizadas por el sistema microsomal hepático, por lo que su efecto es más prolongado.

Además, cuanto menor sea el pKa y mayor la liposolubilidad del anestésico local, produce mayor bloqueo de las fibras nerviosas A respecto a las fibras C. El bloqueo dependiente de la frecuencia está relacionado con la liposolubilidad y el peso molecular del anestésico local (McClure 1996)

En este sentido, las propiedades fisicoquímicas de los anestésicos locales pueden influir en el grado de bloqueo nervioso producido.

En la tabla 3-1 se muestran las principales propiedades físico químicas de los anestésicos locales tipo amidas.

Tabla 3-1. Propiedades físico químicas de los anestésicos locales tipo amidas.

	Lidocaína	Ropivacaína	Bupivacaína	Levobupivacaína
Peso Molecular	234	274	288	288
pKa	7.8	8.2	8.2	8.2
Coefficiente de Partición [§]	1	3	10	10

[§]El coeficiente de partición determina la liposolubilidad relativa

(Hansen 2004)

Los anestésicos locales tipo amidas son bases débiles y relativamente lipofílicos, y ello se manifiesta con un patrón de absorción bifásico. Inicialmente se absorben rápidamente (fase alfa) por los tejidos y órganos altamente perfundidos, seguido por una fase de lenta (fase beta) de incorporación a los tejidos menos perfundidos (ej. músculos y tejido adiposo). La Cmax y Tmax están determinados por el porcentaje de absorción y puede ser afectado, teóricamente, por la adición de vasoconstrictores (Tucker 1986).

Además, la adición de vasoconstrictores a los anestésicos locales permite incrementar la duración y la intensidad de acción anestésica, reducir la hemorragia en intervenciones quirúrgicas menores y localizar la acción del anestésico en el lugar deseado retrasando el paso a circulación general, disminuyendo así su toxicidad sistémica.

La dosis de anestésico local a administrar para un determinado nivel anestésico deseado depende de los siguientes factores:

- Procedimiento anestésico
- Área anatómica en que se precisa conseguir el efecto anestésico
- Vascularización del tejido
- Tolerancia y condiciones individuales de cada paciente
- Número de segmentos neuronales que se desea bloquear
- Compartimiento de anestesia
- Grado de relajación muscular requerido
- Duración deseada del efecto anestésico

Por tanto, se recomienda individualizar la dosis de anestésico local a utilizar, teniendo en cuenta que debe administrarse la menor dosis o concentración para conseguir una anestesia eficaz.

La adrenalina es un agonista del receptor α/β , que causa efectos dependientes de la dosis cuando se administra intravenoso. La estimulación de receptores α_1 y α_2 que están presentes en todos los vasos sanguíneos (α_1 predominantemente en arterias y α_2 predominantemente en venas), producen vasoconstricción, provocando un incremento en la resistencia total periférica (RTP) y el retorno venoso al corazón (Ruffolo 1985; Maze and Tranquilli 1991). La estimulación de los β receptores, presentes en el corazón (β_1 , y β_2) y en los vasos de los músculos esqueléticos (β_2) y en arterias pulmonares, mesentéricas superiores y esplénicas (β_2), produce incremento del volumen sistólico, frecuencia cardíaca, y gasto cardíaco, y una concomitante vasodilatación y disminución de la RTP. El efecto neto de la adrenalina sobre la presión arterial, depende de cual de los dos sistemas de receptores predominen. Esto, a su vez, está influenciado por las concentraciones plasmáticas de adrenalina, que a su vez depende del modo de administración y de la dosis administrada: a bajas dosis intravenosas (1-2 μ g/min; p.ej. 0.01-0.03 μ g/kg/min por infusión intravenosa) la adrenalina estimula los receptores β_2

adrenérgicos provocando una vasodilatación; dosis moderadas (2-10µg/min; p.ej. 0.03-0.15µg/kg/min) estimula ambos receptores β_1 , y β_2 , estimulando un incremento de los efectos cronotrópicos e inotrópicos. Dosis moderadas también estimulan los receptores venosos α_2 , incrementando el retorno venoso al corazón. Altas dosis de adrenalina (>10µg/min; p.ej. >0.15µg/kg/min) causa vasoconstricción por la vía de la estimulación de ambos receptores α_1 y α_2 (Niemi 2005).

3.2. BUPIVACAÍNA

La bupivacaína pertenece al grupo de los anestésicos locales, de estructura tipo amida. Tiene un inicio de acción moderadamente lento, pero su efecto es más duradero comparado con otros anestésicos locales.

La bupivacaína es un compuesto racémico, constituido por una mezcla de los enantiómeros (*R*) y (*S*).

3.2.1. Estructura química y propiedades físico químicas

La bupivacaína fue sintetizada en 1957. Químicamente relacionada con otros anestésicos locales tipo amida como la lidocaina, es un compuesto homólogo a mepivacaína (difieren en un grupo butilo, que en la bupivacaína es sustituido por un grupo metilo). Su peso molecular es de 288 Daltons y su fórmula empírica $C_{18}H_{28}N_2O$.

La estructura química de la bupivacaína se presenta en la figura 3.3, y la figura 3.5. Es un compuesto anfótero, en el que entran a formar parte un grupo

hidrofílico (amina terciaria) -anillo piperidínico con un grupo butilo unido al N piperidínico- y un grupo hidrofóbico (anillo bencénico), unidos por una cadena intermedia con un enlace tipo amida.

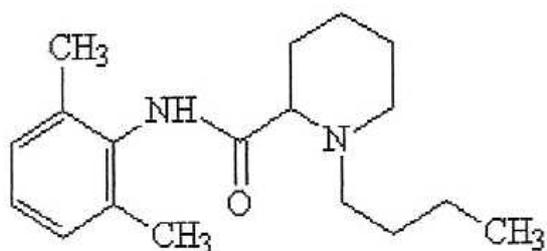


Figura 3.3 Estructura química bupivacaína
1 butil-N-(2,6-dimetilfenil)-2-piperidinocarboxamida

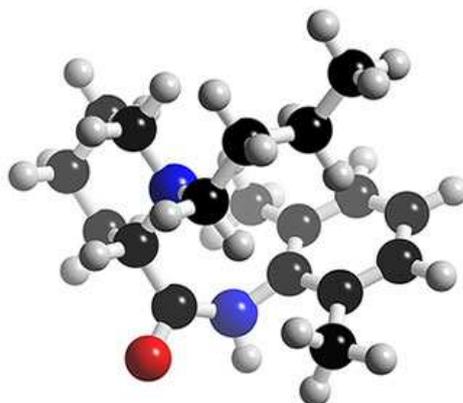


Figura 3.4 Estructura tridimensional de la molécula de la bupivacaína.

Propiedades físicoquímicas

Polvo blanco cristalino o cristales incoloros. Soluble en agua, fácil disolución en alcohol. Su pKa es de 8.2 y su coeficiente de liposolubilidad (P) de 1565.

Bupivacaína para inyección en solución acuosa tiene un pH entre 4 y 6.5. La solución de bupivacaína 1mg/ml en agua estéril para inyectables tiene un pH de 4.5-6, y es compatible en suero fisiológico (KingJC 2003).

3.2.2. Farmacocinética

Absorción: La bupivacaína es casi totalmente absorbida desde el lugar de administración, la velocidad de absorción es variable, dependiente de la vascularización del lugar de administración.

La alcalinización de bupivacaína con bicarbonato sódico disminuye el tiempo de inicio de acción y prolonga el efecto analgésico sin incrementar la absorción sistémica de bupivacaína en bloqueo del nervio ciático (MICROMEDEX®1.0 2010).

En la tabla 3-2 se muestran los parámetros cinéticos relacionados con la absorción, tras la administración de la bupivacaína.

Tabla 3-2 Absorción de bupivacaína en adultos tras administración de una dosis única.

Vía administración	Dosis	C _{max} (mg/mL)	t _{max} (min)	Referencia
Epidural	100mg 0.5%	0.42-1.18 ^a	21	(Burm et al. 1987)
Epidural	100mg 0.5%	0.55 ± 0.11	26	(Emanuelsson et

al. 1995)

^a Intervalo

C_{max} = Concentración plasmática pico

t_{max} = tiempo hasta la concentración pico

Distribución: Se une en gran proporción (95%) a proteínas plasmáticas, fundamentalmente a glicoproteína ácida y en menor medida a albúmina sérica. Tras la infusión intravenosa o administración epidural de bupivacaína, se ha visto que existe cierto grado de estereoespecificidad en la unión a proteínas plasmáticas, el isómero S(-) se une a proteínas plasmáticas en mayor medida que el R(+), pero el aclaramiento de la fracción libre de la forma R(+) es ligeramente más lento que el de la fracción libre de la forma S(-). El resultado es una proporción mayor de fracción libre del isómero R(+) de bupivacaína (Mazoit and Dalens 2004).

La bupivacaína atraviesa la barrera placentaria en bajo grado, por difusión simple (Mandal and Surapaneni 2004).

Su volumen de distribución es de 2.5L/Kg

Metabolismo: Se metaboliza en hígado a nivel de CYP3A4 mediante oxidación, N-desalquilación y glucuronidación, dando lugar a tres metabolitos con actividad inespecífica: pipecolilxilidina, desbutibupivacaína y 4-hidroxi bupivacaína. Tiene una tasa de extracción hepática baja o moderada, de forma que su aclaramiento hepático está en función de la fracción libre de bupivacaína. El aclaramiento plasmático es de 0.6 L/min aproximadamente.

Excreción: Sólo un 4-10% de la dosis administrada se excreta de forma inalterada en orina.

Su vida media oscila entre 1.5 y 5.5 horas en adultos y aproximadamente 8 horas en neonatos.

En la tabla 3-3 se muestran los parámetros farmacocinéticos de la bupivacaína tras administración por diferentes vías.

Tabla 3-3 Farmacocinética de bupivacaína tras administración IV o epidural en adultos. Los volúmenes medidos tras administración epidural están sobreestimados debido al efecto de flip-flop. Los valores se obtuvieron tras extracción de muestras de sangre venosa. Los valores están corregidos en función del peso ideal del adulto (75Kg).

Sujetos	Vía de administración	Cl total (ml/min/Kg)		t _{1/2} (h)	Vss (L/Kg)	referencia
		IV	contínua			
pacientes	intravenosa	6.9			0.85	(Burm et al. 1987)
voluntarios	epidural		5.6	5.1		(Emanuelsson et al. 1995)
voluntarios	intravenosa	8		1.8	0.85	(Burm et al. 1988)
pacientes	intravenosa	5.2			1.3	(Veering et al. 1992)
pacientes	epidural		4	10.6		(Morrison et al. 1994)

IV= intravenoso t_{1/2}= vida media Vss= volumen de distribución en el estado estacionario

3.2.3. Características farmacodinámicas

La actividad anestésica local de bupivacaína se debe al bloqueo de los canales de sodio de las membranas celulares de las fibras nerviosas, esta acción disminuye, de forma dosis dependiente, la excitabilidad nerviosa, consiguiendo una insuficiente propagación del impulso nervioso y bloqueando así la conducción nerviosa. Las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas son bloqueadas en mayor medida que las fibras motoras, de forma que el bloqueo diferencial del dolor y otras funciones sensoriales se consigue más fácilmente con bupivacaína que con otros anestésicos locales.

La selección del tratamiento, posología y vía de administración, dependerá del tipo de paciente y de la intervención quirúrgica a realizar, y por tanto, de la técnica anestésica que se va a utilizar.

Como consecuencia de la elevada liposolubilidad de la bupivacaína, su absorción desde el lugar de acción estará reducida. No obstante, esta propiedad no es relevante cuando la administración de bupivacaína se realiza directamente al torrente circulatorio.

Toxicidad y reacciones adversas

Los efectos tóxicos están relacionados con la dosis y son generalmente infrecuentes. La bupivacaína es un fármaco de estrecho margen terapéutico, se considera que concentraciones de bupivacaína plasmática a partir de 2-4 µg/ml son tóxicas (Martindale 2004).

El perfil toxicológico general de bupivacaína es similar a todos los anestésicos locales de tipo amida.

Trastornos cardiacos

La bupivacaína puede producir efectos cardiotóxicos, arritmias por enlentecimiento de la conducción intra-auricular e intra-ventricular, que conlleva a un alargamiento del intervalo QRS del electrocardiograma. Concentraciones plasmáticas mayores a las que causan arritmias, producen mayor depresión de la contractilidad cardiaca. No obstante, la depresión cardiovascular se produce a concentraciones plasmáticas ligeramente superiores a las que causan toxicidad del sistema nervioso central.

Debido a que los efectos adversos cardiotóxicos de la bupivacaína presentan cierto grado de enantioselectividad y que la forma S(-) es mejor tolerada que la bupivacaína racémica (Whiteside and Wildsmith 2001) se ha desarrollado recientemente una nueva alternativa: levobupivacaína.

En este sentido cabe destacar que en situaciones de hipoxia, acidosis, hipotermia y trastornos electrolíticos se incrementa la toxicidad cardiaca de bupivacaína.

Toxicidad sobre sistema nervioso central

La bupivacaína puede producir convulsiones, con una frecuencia de aparición que varía en función de la técnica anestésica empleada. En este sentido, es más frecuente la aparición de convulsiones tras bloqueo caudal que tras bloqueo del plexo nervioso braquial y ésta mayor que tras la administración epidural (Brown et al. 1995). Tras inyección intravascular accidental, pueden aparecer convulsiones y colapso.

Los efectos sobre sistema nervioso central (SNC) aparecen en una primera fase de excitabilidad, seguida de somnolencia o depresión del SNC.

Otros efectos secundarios

Otros efectos adversos que pueden aparecer tras la administración de bupivacaína son hipotensión, náuseas, vómitos, parestesia y retención urinaria. El entumecimiento de la lengua y de la región perioral puede ser un primer síntoma de toxicidad sistémica.

Excepcionalmente pueden aparecer reacciones alérgicas (urticaria, reacción anafilactoide), neuropatía y metahemoglobinemia. Algunas especialidades de bupivacaína contienen como conservante metabisulfito sódico, principal causante de reacciones alérgicas tras su administración en pacientes asmáticos.

3.2.4. Indicaciones

Anestesia local, anestesia epidural, anestesia espinal.

A las concentraciones 0,25% y 0,5% bupivacaína está indicada en:

- Anestesia de infiltración
- Anestesia de conducción
- Anestesia epidural
- Anestesia espinal
- Bloqueos diagnósticos y terapéuticos (tratamiento del dolor)
- Anestesia epidural y parto vaginal

Al 0,75% está indicada en:

- Anestesia epidural en cirugía
- Bloqueo retrobulbar

3.2.5. Modo de administración

Administración vía parenteral: intracutánea, subcutánea, intramuscular, epidural, periarticular, intraarticular, perineural y periostial.

La administración en dosis única referida a adultos de 70 Kg de peso, se hará con dosis máximas de 2mg/kg, hasta 150mg, reduciendo la dosis en pacientes debilitados y en obstetricia.

Se utiliza siempre la dosis de bupivacaína más pequeña requerida para producir la anestesia deseada y se ajusta individualmente de acuerdo con la técnica anestésica empleada y edad, peso y características particulares del paciente. En el caso de infiltración local, la duración del efecto puede verse incrementada por la adición de epinefrina. La tabla 3.4 muestra dosificaciones de bupivacaína en función de la técnica anestésica utilizada.

Tabla 3-4. Dosificación de bupivacaína por indicaciones.

<i>Tipo de bloqueo</i>	<i>Dosificación bupivacaína</i>
Intercostal por segmento	4-8 ml (0,25%) o 3-5 ml (0,5%)
Paravertebral	5-10 ml (0,25%) o 5-8 ml (0,5%)
Plexo intercostal por segmento y cara	3-5 ml (0,25% o 0,5%)
Del compartimento del Psoas	20-30 ml (0,5%)
Bloqueo Sacral	15-20 ml (0,5%)
Del ganglio estrellado	5-10 ml (0,25%)

Del nervio trigeminal **1-5 ml (0,25%) o 0,5-4 ml (0,5%)**

“3 en 1” **10-30 ml (0,25% o 0,5%)**

3.2.6. Estabilidad

Estabilidad en solución

- Bupivacaína 1mg/ml, en suero fisiológico es estable físicamente en jeringa de polipropileno durante 30 días a 4°C, 21°C y 35°C (KingJC 2003).
- Bupivacaína 1.25mg/ml en suero fisiológico en jeringa de polipropileno es estable hasta 32 días a 3°C o 23°C (Jones and Davis 1993).
- Bupivacaína 1.5mg/ml en suero fisiológico en jeringa de polipropileno es estable hasta 28 días a 2-8°C o 25°C (Stabilis2 2003).

Estabilidad en mezclas

La tabla 3.5 muestra la estabilidad de disoluciones de bupivacaína con epinefrina, fentanilo y morfina, en suero fisiológico o en agua para inyectables a diferentes concentraciones y temperaturas (T^a) y en envases de cloruro de polivinilo o polipropileno.

Tabla 3-5 Estabilidad de bupivacaína a diferentes concentraciones ($C_{\text{bupivacaína}}$) en envase de polipropileno (PP) o cloruro de polivinilo (PVC), a diferentes temperaturas (T°) disuelta en suero fisiológico (SF) o agua para inyectables (API) con epinefrina, morfina y fentanilo.

$C_{\text{bupivacaína}}$ (mg/ml)	$C_{\text{fármacos}}$	solvente	envase	temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	estabilidad	referencia
0.43	Epinefrina, clorhidrato 0.0006 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Fentanilo citrato 1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$	SF	PVC	3	20 días	(Allen et al. 1993)
				30	48 horas	(Allen et al. 1993)
0.59	Fentanilo, citrato 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$	SF	PVC	25-30	32 días	Stabilis 2
1.25				4-8		
1.25	Fentanilo, citrato 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$	SF	PVC	3	30 días	(Tu et al. 1990)
				23		
0.62	Morfina, sulfato 0.1 y 0.5mg/ml	SF	PVC	23-25	72 horas	Stabilis 2
1.25						
25	Morfina, sulfato 50mg/ml	API	PP	4	60 días	Stabilis 2
				23		
				37	48 horas	
1.5	Morfina, sulfato	SF	PP	2-8	60 días	Stabilis 2
2.5	5mg/ml	SF	PP	23	60 días	
				37	48 horas	

3.2.7. Interacciones

La bupivacaína puede presentar interacción con los siguientes fármacos o grupos terapéuticos de modo que su administración concomitante puede producir:

- **Anestésicos locales.** Interacción a nivel de unión a proteínas plasmáticas con lidocaína, mepivacaína.
La administración concomitante de ropivacaína epidural puede prolongar el efecto de bupivacaína intratecal.
- **Anestésicos generales.** Incrementa el efecto hipnótico del propofol.
- **Bloqueantes neuromusculares.** Incrementa el bloqueo neuromuscular producido por rapacuronio y cisatracuronio.
- **Betabloqueantes.** Propranolol disminuye el aclaramiento de bupivacaína, incrementando la incidencia de efectos adversos.
- **Antiarrítmicos.** Incremento de la depresibilidad miocárdica.
- **Anti-H2.** Resultados de estudios variables, cimetidina disminuye el aclaramiento de bupivacaína, mientras que ranitidina no incrementa la concentración plasmática de bupivacaína ni produce efectos significativos.
- **Inhibidores del enzima conversor de angiotensina (IECAS).** Incrementa el riesgo de bradicardia o hipotensión.

3.2.8. Precauciones y contraindicaciones

Precauciones

- En pacientes debilitados, ancianos, con enfermedad grave o insuficiencia hepática, reducir dosis para evitar una posible acumulación.
- En pacientes con insuficiencia cardiaca puede producir mayor depresión cardiaca y arritmias.

- En pacientes epilépticos puede producir temblores o convulsiones.
- En pacientes con insuficiencia renal, la acidosis y concentración de proteínas plasmáticas baja, pueden aumentar el riesgo de toxicidad sistémica.
- Puede contribuir al desarrollo de hipertermia maligna en casos en los que se necesite anestesia general suplementaria.
- Durante la anestesia epidural, riesgo de hipotensión grave y tendencia a la hemorragia en pacientes tratados con heparinas o antiinflamatorios no esteroideos.
- No es aconsejable la aplicación de bupivacaína sobre áreas inflamadas o infectadas, ya que puede modificarse el pH del lugar de administración y modificar el efecto del anestésico.

Además, las soluciones que contienen epinefrina deben evitarse o emplearse con precaución en pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos por el riesgo de hipertensión prolongada y severa, y en pacientes sometidos a anestesia epidural con halotano debido al riesgo de arritmias cardíacas severas.

Por otra parte, fármacos oxitócicos de tipo ergotamina pueden causar también hipertensión severa y accidentes cerebrovasculares y cardíacos. Fenotiazinas y butirofenonas pueden disminuir o invertir el efecto vasopresor de epinefrina.

Contraindicaciones

- En pacientes alérgicos a anestésicos locales de tipo amida, situaciones de shock, miastenia gravis.
- Bupivacaína "0,75%" está contraindicada en anestesia obstétrica.

- En anestesia regional intravenosa, ya que al retirar el torniquete, la bupivacaína pasa a circulación general (Martindale 2004)

3.3. ROPIVACAÍNA

La ropivacaína es un anestésico local de tipo amida, al igual que la bupivacaína. Sinónimo: LEA-103.

Es un enantiómero puro (S), ya que esta forma es la farmacológicamente activa. Actúa estabilizando la membrana neuronal al bloquear los canales de sodio.

La ropivacaína fue sintetizada por primera vez en 1957, pero no fue registrada para su uso en el ámbito clínico hasta 1996, año en que fue publicada su revisión farmacológica (McClure 1996). Inicialmente se seleccionó el enantiómero S(-) por su mayor duración de acción respecto al R(+), pero posteriormente se observó que se acumulaba menos en los canales de sodio, disociándose más rápidamente y produciendo menos efectos adversos cardíacos que bupivacaína. Ropivacaína fue el primer anestésico local enantioméricamente puro disponible para su uso clínico (Markham and Faulds 1996).

3.3.1. Estructura química y propiedades fisicoquímicas

La estructura química de la ropivacaína se muestra en la figura 3.4 y 3.5. Es un compuesto anfótero, constituido por un anillo bencénico (hidrofóbico),

unido mediante un enlace de tipo amida a un grupo hidrófilico (amina terciaria). La diferencia estructural con la bupivacaína está en el grupo unido al N piperidínico. En el caso de bupivacaína es un grupo butilo, mientras que en la ropivacaína es un grupo propilo.

Su peso molecular es de 274 Daltons y su fórmula empírica C₁₇H₂₆N₂O.

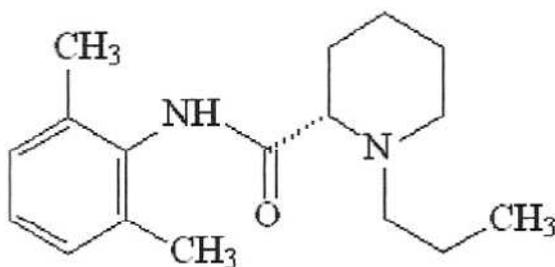


Figura 3.4 Estructura química ropivacaína
(S)-N(2,6-dimetilfenil)-1-propil-2-piperidinocarboxamida

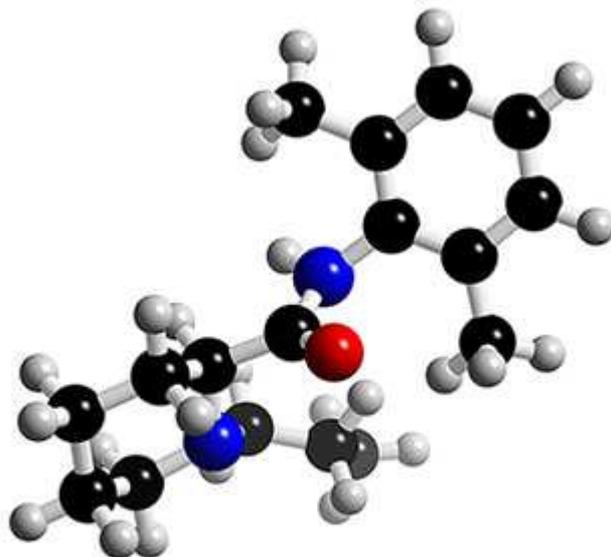


Figura 3.5 Estructura tridimensional de la molécula de la ropivacaína.

Propiedades fisicoquímicas

El pKa de la ropivacaína es 8.16 y su coeficiente de partición (P) de 115. La pureza enantiomérica es del 99.5%

La menor solubilidad lipídica de ropivacaína, con respecto a bupivacaína, hace que la intensidad del bloqueo motor sea menor que el producido por bupivacaína. Su pKa es similar a bupivacaína, por lo que el tiempo de inicio de acción de ambos anestésicos es similar. Su potencia anestésica (relacionada con la liposolubilidad) será menor que para bupivacaína.

3.3.2. Farmacocinética

Absorción: Al igual que bupivacaína, la ropivacaína es casi totalmente absorbida desde el lugar de administración. La velocidad de absorción es variable, dependiente de la vascularización del lugar de administración. En adultos la absorción epidural es completa y sigue un proceso bifásico, la fase de absorción lenta es el factor limitante en la eliminación de ropivacaína y explica porqué la semivida de eliminación es superior tras administración epidural que tras administración intravenosa.

En la tabla 3-6 se muestran los parámetros cinéticos relacionados con la absorción, tras la administración de la bupivacaína.

Tabla 3-6. Absorción de ropivacaína en adultos tras administración de una dosis única.

Vía administración	Dosis	C _{max} (mg/mL)	t _{max} (min)	Referencia
Epidural	150mg 0.75%	1.09 ± 0.30	25	(Emanuelsson et al. 1997)
Epidural	100mg 0.5%	0.76 ± 0.24	27	(Emanuelsson et al. 1995)

^a Intervalo

C_{max}= Concentración plasmática pico

t_{max}= tiempo hasta la concentración pico

Distribución: Se une en un 94% a proteínas plasmáticas (unión en menor proporción que bupivacaína), fundamentalmente a glicoproteína ácida y en menor proporción a albúmina sérica. El volumen de distribución es aproximadamente 60L. Atraviesa la barrera placentaria.

Metabolismo: Hepático a nivel de las isoenzimas CYP1A2, principalmente y CYP3A4, mediante reacciones de hidroxilación y N-dealquilación. El principal metabolito es 3-hidroxi-ropivacaína, también 4-hidroxi-ropivacaína, 2-hidroximetil-ropivacaína, 2,6-pipecoloxilidide (PPX) y 3-hidroxiPPX. Todos los metabolitos poseen efecto anestésico local, pero con una potencia y duración de acción menor que ropivacaína.

La ropivacaína tiene una tasa de extracción hepática baja o moderada, de forma que el aclaramiento hepático está en función de la fracción libre de fármaco, y del flujo sanguíneo hepático. El aclaramiento tras infusión intravenosa en individuos sanos es de aproximadamente 0.8L/min (Tucker 1986).

El aclaramiento de ropivacaína tras infusión intravenosa en individuos sanos es mayor que el de bupivacaína, ofreciendo en este sentido ventajas en términos de toxicidad sistémica.

Excreción: Sólo una pequeña cantidad de ropivacaína aparece de forma inalterada en orina. Se elimina en un 86% por excreción renal, principalmente la forma hidroxilada, con un aclaramiento de 1ml/min.

La semivida de eliminación es de aproximadamente 110min (Tucker 1986).

En la tabla 3-7 se muestran los parámetros farmacocinéticos de la ropivacaína tras administración por diferentes vías.

Tabla 3-7. Farmacocinética de ropivacaína tras administración IV o epidural en adultos. Los volúmenes medidos tras administración epidural están sobreestimados debido al efecto de flip-flop. Los valores se obtuvieron tras extracción de muestras de sangre venosa. Los valores están corregidos en función del peso ideal del adulto (75Kg).

Sujetos	Via administración	Cl total (ml/min/Kg)			t _{1/2} (h)	Vss (L/Kg)	referencia
		IV	no lv	continua			
voluntarios	IV + epidural	4.2	4.8		1.7IV 4.2epi	0.57IV	(Emanuelsson et al. 1997)
voluntarios	Epidural			5.7	2.9		50 emanuelsson 1995
voluntarios	IV	5.3			1.7	0.5	61 emanuelsson 1997
pacientes	Epidural			1.8	5.3		62 Burn 2000
pacientes	Epidural			4	5.4		58 Morrison 1994

IV= intravenoso t_{1/2}= vida media Vss= volumen de distribución en el estado estacionario

3.3.3. Características farmacodinámicas

La ropivacaína se une de forma reversible a la membrana interna axoplásmica, disminuyendo el flujo iónico, especialmente en canales de sodio, inhibiendo así la despolarización de la membrana y por tanto produciendo un bloqueo de la conducción nerviosa.

La ropivacaína a bajas concentraciones (25-50µmol/l) tiene mayor afinidad por las pequeñas fibras A δ mielínicas y fibras C desmielinizadas (fibras del dolor) que por las fibras A β (fibras motoras), produciendo un bloqueo más rápido y potente que bupivacaína (McClure 1996), (Markham and Faulds 1996). No obstante a concentraciones superiores, bupivacaína y ropivacaína tienen una actividad similar.

Ropivacaína es un anestésico local de acción prolongada con efectos tanto analgésicos como anestésicos. El inicio y la duración de la acción anestésica local dependen del lugar de administración y de la dosis, pero no están influenciadas por la presencia de un agente vasoconstrictor.

Ropivacaína tiene un intervalo terapéutico más amplio que bupivacaína. La menor solubilidad lipídica hace que produzca bloqueo diferencial sensorial del motor. Este bloqueo diferencial de las fibras sensoriales y motoras se observa con concentraciones de ropivacaína al 0,2% o inferiores (Eledjam et al. 2001).

La capacidad de ropivacaína de producir un bloqueo diferencial a bajas concentraciones y la propiedad de producir un bloqueo dependiente de la frecuencia, hacen que la ropivacaína ofrezca considerables ventajas, proporcionando analgesia con un mínimo bloqueo motor (Markham 1996).

El bloqueo sensorial producido por ropivacaína es similar al producido por dosis equivalentes de bupivacaína en bloqueos extradurales y bloqueo nervioso periférico.

El bloqueo motor producido por ropivacaína tiene un inicio de acción más lento, es menos intenso y de menor duración que el producido tras una dosis equivalente de bupivacaína.

La duración de acción (relacionada con la unión a proteínas plasmáticas y aclaramiento) y la potencia (relacionada con la liposolubilidad), será menores que para bupivacaína.

Posee efecto vasoconstrictor a concentraciones bajas y vasodilatador a altas: efecto vascular bifásico (Markham and Faulds 1996).

Toxicidad y reacciones adversas

La toxicidad del anestésico está directamente relacionada con su potencia y depende de la técnica anestésica y dosis empleadas. El margen terapéutico de ropivacaína es más amplio que para bupivacaína.

Perfil toxicológico general similar a bupivacaína, con las siguientes diferencias:

Trastornos cardíacos

Ropivacaína presenta menor cardiotoxicidad que bupivacaína. Las dosis requeridas para producir toxicidad neurológica y cardíaca son mayores que para bupivacaína, tras infusión del anestésico local en voluntarios sanos (Knudsen et al. 1997). Además, ropivacaína es menos arritmogénica que la bupivacaína.

Toxicidad sobre sistema nervioso central

Ropivacaína administrada en infusión intravenosa en voluntarios sanos es menos tóxica y se toleran dosis mayores que de bupivacaína. La toxicidad

sobre sistema nervioso central es ligeramente menor y los efectos adversos cardiacos menores tras la infusión de ropivacaína (Knudsen 1996, Markham 1996).

3.3.4. Indicaciones

- Anestesia en cirugía:
 - Bloqueo epidural para cirugía, incluyendo cesárea
 - Bloqueo de troncos nerviosos
 - Bloqueos periféricos
- Tratamiento del dolor agudo:
 - Perfusión epidural continua o administración en bolus intermitente durante el postoperatorio o en dolor de parto
 - Bloqueos periféricos
 - Bloqueo nervioso periférico continuo mediante perfusión continua o inyecciones intermitentes en bolus, por ejemplo, en tratamiento del dolor postquirúrgico
- Tratamiento del dolor agudo en pediatría
 - Bloqueo epidural caudal para el tratamiento del dolor peri- y post- quirúrgico.

3.3.5. Modo de administración

Administración epidural lumbar, epidural torácica o bloqueos de nervios periféricos, en infusión continua, intermitente o dosis única.

Se utiliza siempre la dosis más pequeña requerida para producir la anestesia deseada y se ajusta individualmente de acuerdo con la técnica anestésica empleada y edad, peso y características particulares del paciente. Se requieren dosis mayores para anestesia quirúrgica que para tratamiento del dolor agudo, parto o analgesia postoperatoria.

Dosis recomendadas en bloqueos nerviosos periféricos:

- Para anestesia en cirugía, 7,5-225mg de ropivacaína al 7,5% (volumen:1-30ml)
- Para tratamiento del dolor agudo, 2-200mg de ropivacaína al 2% (volumen:1-100ml)

3.3.6. Estabilidad

Estabilidad en solución

Se puede producir precipitación en soluciones alcalinas ya que ropivacaína muestra escasa solubilidad a pH mayor de 6.

Estabilidad en mezclas

La tabla 3.8 muestra la estabilidad de disoluciones de ropivacaína con clonidina, fentanilo, morfina y metilprednisolona, en suero fisiológico sin ningún solvente, a diferentes concentraciones y temperaturas (T^a) y en envases o polipropileno.

Tabla 3-8 Estabilidad de ropivacaína a diferentes concentraciones ($C_{ropivacaína}$) en envase de polipropileno (PP), a diferentes temperaturas (T^a), disuelta en suero fisiológico (SF) con clonidina, morfina , fentanilo o con metilprednisolona.

$C_{ropivacaína}$ (mg/ml)	$C_{fármacos}$	T^a (°C)	Estabilidad	Referencia
1 y 2	Morfina, sulfato 0.02mg/ml	30	30días	(Oster Svedberg et al. 2002)
1 y 2	Fentanilo, citrato 1µg/ml	30	30días	(Oster Svedberg et al. 2002)
1 y 2	Clonidina 5 y 50mg/ml	30	30días	(Oster Svedberg et al. 2002)
2	Morfina, sulfato 0.1mg/ml	30	30días	(Oster Svedberg et al. 2002)
2	Fentanilo, citrato 10µg/ml	30	30días	(Oster Svedberg et al. 2002)
1.2	Metilprednisolona, acetato 16mg/ml	23-25 4	30días	Stabilis 2

3.3.7. Interacciones

La ropivacaína puede presentar interacción con los siguientes fármacos o grupos terapéuticos, de modo que su administración concomitante puede producir:

- **Hialuronidasa.** Incremento de la posibilidad se una reacción sistémica al anestésico, debido a que la hialuronidasa incrementa la difusión de los anestésicos locales.
- **Bupivacaína.** La administración concomitante de ropivacaína epidural puede prolongar el efecto de bupivacaína intratecal.
- **Inhibidores de la isoenzima hepática CYP1A2,** como fluvoxamina, enoxacino verapamilo, incrementan los niveles plasmáticos de ropivacaína.
- **Inhibidores de CYP3A4,** como ketoconazol. La inhibición de este isoenzima no parece tener relevancia clínica.

Ropivacaína *in vitro* es inhibidor competitivo del sistema CYP2D6, aunque no parece que inhiba este isoenzima a las concentraciones plasmáticas alcanzadas terapéuticamente.

Otros fármacos que pueden incrementar los niveles plasmáticos de ropivacaína son:

- Teofilina
- Ciprofloxacino
- Imipramina

3.3.8. Precauciones y contraindicaciones

Precauciones

Igual que en el caso de bupivacaína, referidas en el apartado 3.2.9.

Contraindicaciones

En pacientes alérgicos a anestésicos locales de tipo amida, ya que existe riesgo de alergia cruzada.

La anestesia epidural está contraindicada, independientemente del anestésico utilizado en: anestesia regional intravenosa, anestesia paracervical obstétrica.

3.4. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA POBLACIONAL

El análisis farmacocinético y farmacodinámico en amplios grupos de población implica un cambio de referencia del individuo a la población y exige un cambio en la metodología utilizada en su estudio. Tanto en su vertiente experimental como clínica, los análisis farmacocinéticos y/o farmacodinámicos, clásicamente, han estudiado el comportamiento de los fármacos en el individuo con el objetivo de determinar los parámetros asociados a un modelo determinístico, capaz de describir la evolución temporal de las concentraciones del fármaco y/o su efecto farmacológico. La experiencia acumulada en este tipo de estudios evidencia la gran variabilidad existente en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos a la cual se había prestado escasa atención hasta hace poco más de 15 años.

En efecto, el análisis de la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica se limitaba a una simple descripción mediante métodos estadísticos estándar de los resultados obtenidos en series de estudios individuales. Sin embargo, la incorporación de la metodología bayesiana a la farmacocinética clínica para el control adaptado de la respuesta farmacocinética y, la cada vez mayor necesidad de individualización posológica de los fármacos con estrecho ámbito terapéutico, en distintos grupos de población, justificó la necesidad de conocer no sólo la tendencia central de la respuesta farmacocinética en los individuos de la población, sino también la variabilidad intraindividual e interindividual (Sheiner et al. 1979; Whiting et al. 1986; Colburn and Olson 1988; Rodríguez 1996b).

Además, esta metodología ha alcanzado un amplio desarrollo en subgrupos de población (Grasela and Donn 1985; Collart et al. 1992).

En este contexto, el análisis farmacocinético y/o farmacodinámico en grupos de poblaciones tiene como objetivo determinar la tendencia central del comportamiento cinético y dinámico de los medicamentos en la población de pacientes donde se administran, y cuantificar su variabilidad, ínter e intraindividual, en función de una serie de parámetros de efecto fijo y otros de efecto aleatorio, que permitan alcanzar la individualización posológica con un mayor conocimiento de los factores que explican la variabilidad en la respuesta. En un sentido más amplio, la farmacocinética o farmacodinamia poblacional puede definirse como el estudio de la variabilidad de las concentraciones plasmáticas o el efecto farmacológico entre los distintos individuos que reciben pautas posológicas normalizadas (Aarons 1991; Mandema 1995). El desarrollo del análisis farmacocinético y farmacodinámico en grupos de pacientes tiene una serie de objetivos que a modo de resumen se exponen en la tabla 3-9

Tabla 3-9 Objetivos de los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos (Bruno et al. 1998).

-
-
- Determinar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico del fármaco en poblaciones de pacientes representativos de la patología a tratar.
 - Explicar la variabilidad interindividual e intraindividual mediante la identificación de los factores que las condicionan.
 - Caracterizar el comportamiento cinético y dinámico de los pacientes de forma individual mediante la estimación bayesiana.
 - Investigar el valor pronóstico de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos individuales en la respuesta clínica al tratamiento, en cuanto a eficacia y seguridad.
-
-

3.4.1. Datos experimentales y observacionales

En los últimos 20 años se han propuesto una amplia variedad de métodos para caracterizar el comportamiento farmacocinético o farmacodinámico en una determinada población. Además, estos métodos han permitido cuantificar el comportamiento poblacional, no solo mediante la utilización de *datos experimentales* procedentes de estudios controlados, sino también con *datos observacionales* procedentes de la monitorización clínica asistencial. Este hecho ha permitido desterrar la antigua creencia de que sólo con datos experimentales se pueden obtener estimaciones exactas y precisas del comportamiento cinético y/o dinámico de una población. Hay que tener en cuenta que uno de los impedimentos de la farmacocinética clásica era la utilización de datos experimentales, debido a la dificultad y el coste asociado a

la obtención de suficientes muestras de concentraciones plasmáticas en los individuos seleccionados para la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales. En cualquier caso, la disponibilidad de datos experimentales u observacionales va a condicionar el método de estimación a utilizar en la caracterización del comportamiento cinético y dinámico en una población. En este sentido, es necesario establecer claramente las diferencias entre estos tipos de datos y sus ventajas e inconvenientes que a modo de resumen se exponen en la tabla 3-10.

Tabla 3-10 Ventajas e inconvenientes de los datos experimentales y observacionales.

	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Datos experimentales	<ul style="list-style-type: none"> - Gran número de datos - Diseño experimental óptimo - Tiempos de dosificación y extracción controlados - Posibilidad de aplicación de métodos de estudio estándar 	<ul style="list-style-type: none"> - Número limitado de individuos - Individuos no tributarios de tratamiento farmacológico - Alto coste
Datos observacionales	<ul style="list-style-type: none"> - Individuos representativos de la población a tratar - Gran número de individuos - Bajo coste 	<ul style="list-style-type: none"> - Número limitado de datos por paciente - Posibles errores en tiempos de dosificación y extracción de muestras - Diseño de dosificación y extracción de muestras pobre - Posible sesgo de variables concomitantes desconocidas - Necesidad de programas complejos

La utilización de datos observacionales, procedentes de la monitorización clínica rutinaria, requiere, inicialmente, no despreciar la información aportada por cualquier paciente perteneciente a la población de estudio. De esta forma, es posible lograr un grupo heterogéneo de individuos, que presenten un amplio intervalo de valores de aquellas características (peso, edad, función renal...) que, probablemente, influyen en el comportamiento del fármaco administrado con fines terapéuticos. De este modo, se podrán establecer relaciones entre las características del paciente individual y las distribuciones de los parámetros poblacionales.

Por otra parte, los estudios prospectivos son ampliamente utilizados para describir el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de una determinada población al permitir realizar un diseño experimental más robusto que los estudios retrospectivos. Así, se puede establecer el tamaño de la muestra poblacional, la dosis y vía de administración del fármaco, el número de observaciones por paciente, los tiempos de muestreo, y la técnica analítica de valoración.

Un caso particular de los estudios prospectivos es el estudio realizado con datos observacionales obtenidos de la rutina clínica asistencial. Esta situación, frecuente en el ámbito de la farmacocinética clínica, requiere para la correcta caracterización de los parámetros farmacocinéticos poblacionales, utilizar un diseño experimental adecuado, así como métodos especialmente diseñados para el análisis de este tipo de datos, como puede ser el modelo no lineal de efectos mixtos. En este sentido, la definición previa de las condiciones óptimas del estudio permitirá obtener una mayor calidad en los resultados, y en

cierta medida salvar algunas de las limitaciones inherentes a este tipo de estudio. Entre estas limitaciones, destaca el sesgo introducido por el insuficiente número de concentraciones plasmáticas y, la escasa información obtenida de los tiempos de muestreo seleccionados, que dista mucho de ser la obtenida con un esquema óptimo de tiempos de extracción.

En este contexto, se debe recordar que cuando el número de pacientes tratados rutinariamente con el fármaco a estudio es elevado, se puede suplir la escasez de observaciones por individuo, a través del análisis de los datos con las técnicas poblacionales adecuadas (Rodríguez 1996a). Además, como los pares de valores concentración plasmática-tiempo, generalmente, proceden de pacientes subsidiarios de tratamiento con el fármaco a estudio, los resultados disponibles tienen gran utilidad y relevancia clínica al permitir realizar extrapolaciones a otros pacientes, sometidos al mismo tratamiento. Es decir, la utilización *a priori* de esta información permitirá, mediante métodos bayesianos, una predicción individual de niveles plasmáticos con diseños menos rígidos que los utilizados para la caracterización del comportamiento farmacocinético poblacional. De esta forma, las concentraciones obtenidas de cada paciente en la clínica rutinaria pueden proporcionar parámetros farmacocinéticos de la población que recibe el fármaco sin costes adicionales (Sheiner et al. 1977; Sheiner and Beal 1983)

En este sentido, Grasela y cols (Grasela et al. 1986) proporcionan unas directrices básicas a tener en consideración a la hora de diseñar un estudio de farmacocinética poblacional a partir de datos observacionales:

Tabla 3-11 Directrices básicas para el diseño de estudios de farmacocinética poblacional

-
-
- La obtención de las muestras de concentración del fármaco debe realizarse a tiempos aleatorios y sin seguir un protocolo experimental rígido.
 - Es necesario, al menos, entre 2 y 4 muestras por paciente; aunque una sola muestra por paciente es capaz de proporcionar información adicional cuando se combina con más datos.
 - La muestra debe estar formada por un mínimo de 50 a 100 sujetos representativos de la población subsidiaria del tratamiento con fines terapéuticos.
 - Los pacientes pueden recibir diversos medicamentos de forma concomitante, así como una dieta variada para obtener información de posibles interacciones.
-
-

3.4.2. Modelo farmacoestadístico poblacional

Es obvio que una importante fuente de variabilidad, tanto en farmacocinética como en farmacodinamia, se debe a la existencia de diferencias interindividuales. Generalmente, se asume que el comportamiento farmacocinético y/o farmacodinámico puede ser caracterizado mediante un modelo estructural común a todos los individuos de una población. Ahora bien, el valor del vector de los parámetros del modelo puede diferir entre los distintos individuos de la población. Este hecho puede expresarse matemáticamente de la siguiente forma (ecuación 3-1):

$$\phi_i = g(\theta, x_i) + \eta_i \quad \text{Ecuación 3-1}$$

donde g es una función matemática conocida que describe el valor de ϕ_i en función del vector de parámetros de tendencia central de la población θ (valor típico poblacional), y las covariables específicas del individuo x_i , como la edad,

el peso, o el estado fisiopatológico entre otras; y η_i representa la variación aleatoria del vector de parámetros individuales alrededor del valor típico poblacional, y se asume que es independiente entre los distintos individuos. Esta medida de dispersión interindividual η_i , permite cuantificar la variabilidad interindividual de los parámetros estudiados. Para una mayor simplicidad, durante el desarrollo del modelo farmacoestadístico poblacional se ha sumido que las covariables específicas del individuo permanecen constantes en el tiempo; aunque, es posible incorporar dentro del modelo covariables predictoras tiempo-dependiente.

Las relaciones cuantitativas establecidas entre las características específicas de los pacientes y los parámetros del modelo pueden ser categóricas, como puede ser la relación entre la presencia o no de insuficiencia hepática y el aclaramiento plasmático de un fármaco; o continuas, como puede ser la relación entre el valor del aclaramiento de creatinina y el aclaramiento renal de un fármaco. La incorporación de estas covariables predictoras dentro de los modelos farmacoestadísticos debe considerarse en función de reducción de la variabilidad poblacional asociada a las observaciones. En este sentido, la disminución de la variabilidad interindividual asociada a un determinado parámetro poblacional cuando se incorporan modelos de regresión que incluyen covariables predictoras es uno de los criterios utilizados para valorar la posible inclusión o exclusión de esta covariables en el modelo farmacoestadístico final. En efecto, la incorporación de covariables predictoras capaces de reducir la variabilidad interindividual de los parámetros poblacionales se traducirá en una predicción individual de mayor exactitud y precisión.

Para la completa descripción del modelo farmacoestadístico poblacional es necesario caracterizar la función de distribución de probabilidad de η_i . Las distintas asunciones realizadas sobre la función de distribución de probabilidad de los efectos aleatorios interindividuales es una de las diferencias básicas entre los distintos métodos de estimación de parámetros poblacionales que se discutirá más adelante. Si se considera que η_i es el vector de los efectos aleatorios interindividuales de dimensión p que presenta una función de distribución de probabilidad F , la verosimilitud de las observaciones y_i del individuo i -ésimo de la población puede expresarse de la siguiente forma:

$$L_i(\Psi, F) = \int l_i(y_i / \Psi, \eta) \cdot F(\eta) \cdot d\eta \quad \text{Ecuación 3-2}$$

donde Ψ comprende los parámetros (θ, ξ, σ^2) que son comunes a todos los individuos de la población. $l_i(y_i / \Psi, \eta)$ es la verosimilitud de las observaciones del individuo i -ésimo conocido Ψ y η , que puede ser calculada mediante la ecuación 3-3:

$$l_i(y_i / \phi_i, \xi, \sigma^2) = (2\pi)^{\frac{M}{2}} \cdot \det(C_i)^{\frac{-1}{2}} \cdot \exp\left(\frac{-1}{2}(y_i - E_i)^T C_i^{-1} (y_i - E_i)\right) \quad \text{Ecuación 3-3}$$

Esta ecuación es similar a la ecuación utilizada para el cálculo de la verosimilitud de las observaciones de un individuo aislado, pero en este caso $\phi_i = g(\theta, x_i) + \eta_i$. Para N individuos la verosimilitud de todos los datos se expresa de la siguiente forma:

$$L(\Psi, F) = \prod_{i=1}^N L_i(\Psi, F) \quad \text{Ecuación 3-4}$$

Las estimaciones máximo verosímiles de los parámetros poblacionales Ψ y F pueden obtenerse mediante la maximización de $L(\Psi, F)$. Ahora bien, resulta de gran dificultad resolver exactamente la integral de la ecuación 2 ya que la mayoría de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos presentan una dependencia no lineal entre las observaciones y los efectos aleatorios. Como consecuencia no es posible calcular la distribución de los y_i , ni incluso sus dos primeros momentos de esta distribución. Las aproximaciones realizadas para simplificar los cálculos justifican la existencia de los distintos métodos de estimación de parámetros poblacionales que se describen más adelante (Mandema 1995). En definitiva, para caracterizar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico en una determinada población son esenciales los elementos que se presentan en la tabla 3-12.

Tabla 3-12 Elementos esenciales para definir un modelo farmacoestadístico.

-
-
- Modelo estructural farmacocinético y/o farmacodinámico que describa la respuesta observada (p.ej. evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de un fármaco) en un determinado individuo.
 - Modelo de regresión que describa la relación cuantitativa entre las características individuales del paciente y sus parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (V_d , Cl , EC_{50} , E_{max} , K_{e0} , etc).
 - Modelo de varianza interindividual que describa la variabilidad inexplicable por el modelo de regresión de los parámetros del modelo estructural.
 - Modelo de varianza residual que describa la variabilidad de las observaciones inexplicable por diferencias interindividuales.
-
-

Estos elementos caracterizan el modelo farmacoestadístico poblacional en el cual se pueden distinguir tres tipos de parámetros: parámetros de efecto fijo, y parámetros de efecto aleatorio interindividual e intraindividual (Sheiner and Grasela 1991)

Parámetros de efecto fijo. Cuantifican el comportamiento cinético y/o dinámico medio del medicamento en la población así como las relaciones existentes entre los parámetros del modelo estructural y las características individuales de los pacientes (modelos de regresión). Estos parámetros son, por ejemplo, los valores medios de los volúmenes de distribución en una población específica o los valores de los coeficientes de regresión de la relación establecida entre el aclaramiento del fármaco y el aclaramiento de creatinina. Estos parámetros se convierten en una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas y de investigación, ya que permiten desarrollar una recomendación *a priori* de la dosificación para una población específica de pacientes.

Parámetros de efecto aleatorio interindividual. Cuantifican la magnitud típica de la variabilidad cinética y/o dinámica entre los individuos de una población, es decir, describen la distribución de los valores de los parámetros individuales con respecto al valor típico poblacional. La magnitud de la variabilidad en un parámetro farmacocinético y/o farmacodinámico puede ser un indicador útil para la seguridad del fármaco. De hecho, una aproximación para definir el índice terapéutico de un medicamento administrado de forma crónica puede ser la relación entre el ámbito de concentraciones plasmáticas en estado estacionario y el valor de la variabilidad interindividual del aclaramiento. A partir de esta definición, se pueden identificar

situaciones en las que sea necesario la monitorización y ajuste de dosis de los pacientes. Así, en dos poblaciones con los mismos valores medios de parámetros farmacocinéticos, pero con diferentes grados de variabilidad interindividual, al administrar una misma dosis estándar se obtendrán efectos farmacológicos con mayor variabilidad en la población con mayor variabilidad cinética en sus parámetros. Por esta razón, los parámetros de efecto aleatorio interindividual permiten evaluar la incertidumbre, cinética o dinámica, asociada a una recomendación posológica realizada, tanto *a priori* como *a posteriori*, en un paciente que pertenece a la población para la cual se ha caracterizado su comportamiento cinético y/o dinámico. Desde el punto de vista del diseño experimental, estos parámetros son los principales determinantes del tamaño de la muestra de pacientes pertenecientes a la población de estudio necesarios para la correcta caracterización del comportamiento poblacional.

Parámetros de efecto aleatorio intraindividual. Cuantifican la magnitud de la variabilidad residual, incluyendo, entre otras, la variabilidad cinética y dinámica intraindividual, el error de la técnica analítica, el error en la selección del modelo, el error en los tiempos de muestreo, etc. Estos componentes de la varianza residual no se pueden estimar fácilmente por separado, ya que para ello se necesitaría un número importante de datos clínicos suficientemente detallados y completos. Su principal utilidad reside en poder detectar la fuente de error y su magnitud. Desde el punto de vista del diseño experimental, estos parámetros son los principales determinantes del número óptimo de muestras a obtener de un paciente para la correcta caracterización del comportamiento poblacional. En la estimación bayesiana de parámetros individuales para la individualización posológica, la magnitud de la variabilidad residual condiciona la utilidad de la información individual disponible (Yamaoka et al. 1985), hasta tal punto que cuando la magnitud de la

variabilidad residual es muy superior a la magnitud de la variabilidad interindividual, el número de observaciones necesarias para estimar correctamente el comportamiento cinético y/o dinámico a escala individual puede ser tan elevado que esta práctica sea inabordable y la mejor solución sea la administración de pautas posológicas estándar.

Tradicionalmente, se han utilizado los parámetros de efecto fijo para establecer una pauta de dosificación inicial. No obstante, de esta forma sólo se puede predecir el comportamiento medio del cual el paciente puede diferir significativamente. Sólo el conocimiento de los parámetros de efecto aleatorio permite estimar cuánto puede desviarse del valor medio el comportamiento individual, es decir, cuál es el nivel de confianza del régimen de dosificación seleccionado. De aquí se desprende la trascendencia clínica de la estimación exacta y precisa de estos parámetros (Sheiner and Grasela 1991).

3.4.3. Métodos de estimación de parámetros poblacionales

El análisis de la respuesta farmacocinética o farmacodinámica en una población requiere unos métodos de estudio especiales que permitan una estimación lo más exacta y precisa de los parámetros poblacionales, tanto de efecto fijo como de efecto aleatorio ínter e intraindividual. Desde un punto de vista estadístico, los métodos de estudio poblacional se pueden clasificar en función de las asunciones realizadas acerca de la distribución de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos. Así, los *métodos paramétricos* asumen una distribución de probabilidad conocida, generalmente una distribución normal o normal-logarítmica, de la cual se desconocen sus características (primer y segundo momento) que podrán ser estimadas por el

investigador sobre la base de la teoría de máxima verosimilitud. Los *métodos no paramétricos* no realizan asunción alguna acerca de la distribución de los datos y el investigador tendrá que estimar la función de distribución de probabilidad conjunta, para a continuación, derivar los valores de las variables estadísticas de interés (tabla 3-13). Otra clasificación es agrupar los métodos en función de la forma en que se realiza la estimación de los parámetros poblacionales, es decir, métodos en una etapa y métodos en dos etapas.

Tabla 3-13 Clasificación de los métodos de estudio poblacional.

<p><u>A. MÉTODOS PARAMÉTRICOS</u></p> <p>A.1. Métodos simples de datos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Método simple promedio de datos - Método simple de combinación de datos <p>A.2. Métodos en dos etapas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Método estándar - Método global - Método iterativo - Método de filtrado no lineal <p>A.3. Modelo no lineal de efectos mixtos</p> <p>A.4. Métodos bayesianos: Gibbs sampler</p>	<p><u>B. MÉTODOS NO PARAMÉTRICOS</u></p> <p>B.1. Método no paramétrico de máxima verosimilitud</p> <p>B.2. Método no paramétrico de máxima expectación</p> <p>B.3. Método no paramétrico uniforme de máxima verosimilitud</p>
--	---

3.4.3.1. Modelo no lineal de efectos mixtos

El *modelo de efectos mixtos*, (en inglés *NONlinear Mixed Effect Model - NONMEM*) (Beal and Sheiner 1979) fue desarrollado para tratar de solventar los inconvenientes inherentes a los métodos en dos etapas. El término “*modelo de efectos mixtos*” hace referencia a la inclusión de parámetros de efecto fijo y aleatorio, tanto interindividual como intraindividual, en el modelo farmacostatístico con el fin de ser estimados en una única etapa. En realidad, este método es la primera aproximación farmacostatística para el análisis de datos poblacionales capaz de utilizar los datos obtenidos en la práctica clínica, en especial cuando éstos son de escasa calidad. De hecho este método permite estimar la variabilidad interindividual sin obviar la gran cantidad de limitaciones presentes en los datos observacionales (Sheiner et al. 1977; Steimer et al. 1984).

La primera aproximación para la implementación del modelo no lineal de efectos mixtos fue realizada por Sheiner y Beal mediante el desarrollo del software NONMEM (Beal and Sheiner 1979). La aproximación al modelo no lineal de efectos mixtos que realiza NONMEM es la linealización del modelo farmacostatístico mediante series de Taylor de *primer orden* con respecto a las variables que cuantifican los efectos aleatorios. Esta aproximación también la realizan los métodos propuestos por Lindstrom y Bates, y Vonesh y Carter, pero su aplicación al análisis farmacocinético y farmacodinámico poblacional no ha sido tan extensa como el método NONMEM, que en la actualidad continúa siendo el software más utilizado para este tipo de análisis (Mandema 1995).

En un modelo farmacoestadístico general, la j -ésima medida de concentración plasmática, o efecto farmacológico, en el individuo i -ésimo de la población de estudio puede expresarse como:

$$y_{ij} = f(\Phi, x_{ij}, \eta_i) + \varepsilon_{ij} \quad \text{Ecuación 3-5}$$

y, la linealización del modelo farmacoestadístico mediante series de Taylor de primer orden con respecto a las variables que cuantifican los efectos aleatorios puede expresarse como:

$$y_{ij} = f(\Phi, x_{ij}) + G_{ij}(\Phi, x_{ij})\eta_i + \varepsilon_{ij} + \gamma_{ij} \quad \text{Ecuación 3-6}$$

$$\text{donde } G_{ij}(\Phi, x_{ij}) = \left. \frac{\partial f(\Phi, x_{ij}, \eta_i, \varepsilon_{ij})}{\partial \eta_i^T} \right|_{\eta_i=0} \quad \text{Ecuación 3-7}$$

donde $G_{ij}(\theta, x_{ij})$ es la matriz $1 \cdot p$ de las primeras derivadas de $f(\theta, x_{ij}, \eta_i, \varepsilon_{ij})$ con respecto a η_i , en η_i igual a cero, y γ_{ij} es el término asociado al error cometido en la linealización. En este ejemplo, el modelo es lineal en ε_{ij} y, por tanto, no es necesario linealizar la función respecto de ε_{ij} . En algunas ocasiones, puede ser conveniente una transformación de los datos, como la transformación logarítmica, para garantizar la linealidad con respecto a ε_{ij} . Por otra parte, el método NONMEM asume que los parámetros de efecto aleatorio, ε_{ij} y η_i , son independientes y su función de distribución de probabilidad sigue una ley normal, cuya media y varianza vienen expresadas de la siguiente forma:

$$\varepsilon_{ij} \approx N(0, \sigma^2) \quad \text{Ecuación 3-8}$$

$$\eta_i \approx N(0, \Omega) \quad \text{Ecuación 3-9}$$

donde Ω es la matriz de varianza-covarianza $P \times P$ de los P vectores η_i (Sheiner et al. 1977) La función de distribución de probabilidad normal se elige principalmente por dos razones. En primer lugar, esta función de distribución de probabilidad proporciona un modelo de varianza empírico, pero razonable para muchas situaciones reales que implican procesos aleatorios, como pueden ser numerosos procesos biológicos. Por otra parte, desde el punto de vista matemático, se prefiere la función de distribución de probabilidad normal porque, de esta forma, los componentes aleatorios individuales contribuyen de forma aditiva a los datos observacionales. Este hecho permite desarrollar con relativa facilidad funciones matemáticas de menor complejidad que pueden ser resueltas mediante procedimientos iterativos. Las funciones de distribución de probabilidad no normales son difíciles de resolver y obtener las estimaciones de los parámetros del modelo consumen mucho tiempo, incluso en potentes ordenadores.

Teniendo en cuenta, la asunciones sobre la función de distribución de probabilidad de ε_{ij} y η_i , la independencia de ε_{ij} y η_i , y la linealización del modelo farmacostatístico, la esperanza matemática y la matriz de varianza-covarianza de las observaciones del individuo i -ésimo de la población pueden expresarse de la siguiente forma:

$$E_i = f(\Phi, x_i) \quad \text{Ecuación 3-10}$$

$$C_i = G(\Phi, x_i)\Omega G(\Phi, x_i)^T + \sigma^2 I_{ni} \quad \text{Ecuación 3-11}$$

donde $f(\Phi, x_i)$ es el vector de las predicciones de y_i , $G(\Phi, x_i)$ representa la matriz $N_i \times P$ de las primeras derivadas de $f(\Phi, x_i, \eta_i, \varepsilon_i)$ con respecto a η_i , en η_i igual a cero, y I_{n_i} representa la matriz identidad de tamaño n_i . Según el principio de máxima verosimilitud, los parámetros del modelo más probables son aquellos que hacen máxima la función de verosimilitud, es decir, la probabilidad de obtener los valores observados. Así, la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales, mediante el método de máxima verosimilitud, puede ser obtenida al minimizar -2 veces el logaritmo de la verosimilitud poblacional ($-2LL$) de la forma expresada en la siguiente ecuación:

$$OBJ_{NONMEM} = -2LL = \sum_{i=1}^N \left[\log(\det(C_i)) + (y_i - E_i)^T C_i^{-1} (y_i - E_i) \right] \text{ Ecuación 3-12}$$

Como se puede apreciar, la minimización de la función objetivo se realiza en función de los valores poblacionales Φ , Ω , σ^2 . Esta función objetivo es muy similar a la empleada por el método global en dos etapas, con la diferencia de que en este caso, se emplean las observaciones realizadas de cada individuo, contenidas en el vector y_i , mientras que el método global utiliza los vectores individuales obtenidos en la primera etapa. Esto hace que los dos métodos compartan algunas propiedades y limitaciones estadísticas (Rodríguez 1996b).

La aproximación descrita hasta aquí se denomina aproximación de primer orden del método NONMEM (en inglés, first order –FO) y, probablemente, de los métodos descritos hasta la actualidad, se trata del método más utilizado y validado en el análisis farmacocinético y farmacodinámico poblacional (Mandema 1995). Los estudios de simulación evidencian la superioridad de este método frente al método estándar en dos

etapas y los métodos simples de datos en cuanto a la exactitud y precisión de la estimación de parámetros farmacocinéticos poblacionales de distintos modelos estructurales, bien con datos experimentales donde la superioridad se manifiesta en la estimación de los parámetros de efecto aleatorio (Grasela et al. 1986; Kaniwa et al. 1990; Aarons et al. 1991; Collart et al. 1992; Pai et al. 1992), bien con datos observacionales donde la superioridad se manifiesta tanto en los parámetros de tendencia central como de variabilidad (Sheiner and Beal 1980; Sheiner and Beal 1981; Sheiner and Beal 1983; Beal 1984; Steimer et al. 1984; White et al. 1991). Es más, a medida que la variabilidad residual se incrementa, los métodos en dos etapas y los métodos simples de datos tienen una mayor pérdida de exactitud y precisión en la estimación de los parámetros poblacionales que la aproximación de primer orden del método NONMEM. Además, los resultados de estos estudios sugieren que esta aproximación puede ser utilizada para estimar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico en poblaciones de pacientes mediante la utilización de escasas medidas por individuo. De hecho, la estimación óptima de la variabilidad intraindividual requiere, generalmente, entre 3 y 4 observaciones por individuo, de la mayoría de estos (Whiting et al. 1986). No obstante, la correcta caracterización de la variabilidad interindividual exige el análisis de un número suficiente de individuos representativos de la población de estudio que permita caracterizar esta magnitud. En cualquier caso, el número de individuos necesarios para un estudio poblacional y el número de observaciones necesarias en cada individuo dependen del modelo farmacoestadístico utilizado y pueden ser determinadas a priori mediante estudios de simulación (Edrenyi 1981; al-Banna et al. 1990; Ette et al. 1993; Perez Ruixo et al. 1998)

El posible sesgo cometido en el proceso de estimación de parámetros, condicionado por el error cometido en la aproximación de primer orden, γ_i , en

algunas ocasiones puede distorsionar considerablemente los parámetros obtenidos. En 1984, por primera vez, se evaluó el impacto de la linealización del modelo farmacostatístico mediante la comparación con la solución exacta obtenida de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de un modelo monocompartimental mediante la estimación por máxima verosimilitud (Beal 1984). En este caso, no existieron diferencias significativas en la exactitud y precisión de la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales, y el método NONMEM con aproximación de primer orden puede utilizarse sin cometer ningún sesgo cuando la variabilidad interindividual es menor del 25%. Posteriormente, se demostró que el sesgo inherente a la aproximación de primer orden es mayor cuanto mayor es la magnitud de la variabilidad interindividual y la variabilidad residual (White et al. 1991). Este sesgo podría ser debido bien a la utilización de un modelo de varianza log-normal para la simulación de los datos analizados, bien a la evaluación de la aproximación de primer orden en η_i igual a cero. En cualquier caso, la bondad de la aproximación de primer orden depende de la magnitud de la variabilidad interindividual y de la no linealidad del modelo. Por ello, en el análisis de datos reales estos problemas pueden ser resueltos parcialmente mediante la incorporación de covariables predictoras que reduzcan el grado de variabilidad interindividual.

Recientemente se ha desarrollado la aproximación de primer orden condicional" o método FOCE ("First Order Conditional Estimation"). Con este método, la linealización en serie de Taylor se hace para $\eta_j = \hat{\eta}_j$, lo cual permite solventar, en parte, el inconveniente citado y estimar los parámetros farmacocinéticos poblacionales con mayor exactitud y precisión. En cambio, el tiempo requerido para el procesado de los datos con este método puede

incrementarse considerablemente y, además, el valor de la función mínimo objetivo obtenido no es comparable con el que se obtiene con el método FO.

En la identificación de covariables para la construcción del modelo farmacostatístico poblacional final, suele utilizarse el método FO, siempre y cuando la correlación entre concentraciones observadas y estimadas con el modelo básico (sin covariables) no aparezca sesgada. En este caso, una vez obtenido el modelo final pueden reestimarse los parámetros farmacocinéticos poblacionales con el método FOCE (Burtin et al. 1994) En cambio, cuando la correlación entre concentraciones observadas y estimadas con el modelo básico aparece sesgada, debe emplearse el método FOCE. Si de esta forma el sesgo no desaparece, puede ser debido a un error en la selección del modelo estructural (Sheiner 1992).

El método NONMEM también permite la aplicación de modelos de regresión múltiple para estudiar la influencia de las características antropométricas, biométricas, fisiopatológicas o cualquier otro predictor de los pacientes sobre los parámetros farmacocinéticos. En el caso de los modelos de regresión lineal es posible utilizar la propuesta por Hosmer y Lemeshow (Hosmer and Lemeshow 1989) para obtener el mejor modelo predictivo. Así se pueden detectar interacciones entre fármacos (Grasela et al. 1987) e incluso mejorar el diseño y la recopilación de datos de ensayos clínicos (Antal et al. 1989). La gran ventaja de este método es la posibilidad de emplear datos de rutina clínica que difícilmente podrían ser utilizados en otros métodos. Asimismo, las ventajas estadísticas de este método, sobre el método en dos etapas, incluyen mayor eficacia en la estimación de los parámetros poblacionales, la posibilidad de estimar intervalos de confianza no sólo de los parámetros de efecto fijo, sino también de los de efecto aleatorio, la capacidad de evaluar el modelo obtenido ponderando automáticamente los datos y la

exactitud y precisión de las estimas de los parámetros citados, independientemente del número de concentraciones plasmáticas por paciente y dosis (Sheiner and Beal 1983)

La aproximación paramétrica asume que los parámetros farmacocinéticos proceden de una distribución de probabilidad normal o log-normal, definida por unos parámetros desconocidos como son la media y su varianza desconocidos. Mallet, describió una aproximación no paramétrica en la que no se realizan asunciones sobre la forma de la distribución de probabilidad de los parámetros poblacionales, sino que la totalidad de la distribución en la muestra de estudios se estima a partir de datos poblacionales mediante el procedimiento de máxima verosimilitud (Mallet 1986). De esta forma, los *métodos no paramétricos* han sido los últimos métodos incorporados al análisis poblacional de datos, caracterizado por no realizar ninguna asunción sobre la función de distribución de probabilidad de los parámetros del modelo. Este hecho permite explorar en su totalidad las distribuciones de probabilidad de los parámetros y detectar posibles multimodalidades, excesos de variabilidad, asimetrías, valores extremos, o sesgos en las distribuciones. Esta posibilidad les confiere una importante ventaja respecto a los métodos paramétricos y, justifica su mayor utilización como herramienta exploratoria de los datos que complementa la información obtenida mediante los métodos paramétricos. Además, estos métodos pueden servir para verificar la validez de las asunciones estadísticas realizadas mediante el análisis por métodos paramétricos y obtener estimaciones refinadas de la variabilidad interindividual cuando existen factores desconocidos por el investigador que influyen significativamente en la variable respuesta (Dodge et al. 1991; Rodríguez 1996c; Ette 1998; Karlsson et al. 1998). Por otra parte, se trata de métodos en una etapa, al igual que el modelo no lineal de efectos mixtos, que permite incorporar pacientes de los que

únicamente se disponga de una observación. Básicamente, existen dos métodos no paramétricos: método no paramétrico de máxima verosimilitud (NPML) y el método no paramétrico de máxima expectación (NPEM) .

Los métodos no paramétricos presentan una serie de inconvenientes comunes, como son la complejidad teórica y de implementación del software, así como excesivo tiempo de procesado de datos; no es posible obtener directamente los intervalos de confianza para los parámetros poblacionales estimados y, por tanto, no permiten una valoración estadística de los resultados obtenidos; en general, a efectos estadísticos y de aplicación de los resultados del estudio poblacional, se prefiere una función de distribución de probabilidad continua en lugar de la solución discreta que estos programas generan; es necesario el conocimiento previo de la distribución ε , dato no siempre disponible ni fácil de obtener que, en numerosas ocasiones, requiere asumir el modelo de error derivado de la técnica analítica y asumir que está es la mayor fuente variabilidad residual (Mallet 1986; Dodge et al. 1994; Rodríguez 1996c).

Estos problemas, unido a la complejidad y escasa disponibilidad de programas informáticos que implementen los algoritmos no paramétricos, en contraste con la relativa simplicidad y amplia divulgación de los métodos paramétricos, y la mayor eficiencia y poder de los estos últimos justificaría su menor utilización y aplicación en el análisis de los datos. No obstante, la utilidad del análisis poblacional no paramétrico ha sido ampliamente evidenciada en los últimos años con diversos fármacos en distintas poblaciones como es el caso de la gentamicina en neonatos, neonatos de bajo peso (Dodge et al. 1991), en patología vascular periférica (Izquierdo 1993) (Izquierdo, 1991; Izquierdo, 1993), en pacientes con indicadores de desnutrición (Kisor et al. 1992), en pacientes críticos (Watling and Kisor 1993; Mateu Garcia 1997), en pacientes con lesión espinal (Gilman et al. 1993) gentamicina y tobramicina en

pacientes oncológicos (Ordovas et al. 1994) tobramicina en pacientes críticos (Mateu Garcia 1997); zidovudina (Mentré and Mallet 1992); ciclosporina (Mallet et al. 1988) vancomicina en pacientes críticos (Llopis 1997); trimetoprim (Jelliffe et al. 1997); litio (Taright et al. 1994); 5-fluoruracilo (Climente 1997) y docetaxel (Bruno et al. 1996).

3.4.4. Modelos pk pd de respuesta dicotómica y ordinal

Existen respuestas que por su naturaleza, presentan tan solo dos valores posibles, este es el caso de considerar el estado curación clínica/No curación, exitus/vive, vómitos si/no, alivio de un síntoma como dolor Si/no, erradicación microbiana/No erradicación en una infección bacteriana, incluso aparición de un efecto adverso/no aparición. Otras veces, aunque la respuesta puede medirse en una escala continua, se decide transformarla utilizando un valor de corte arbitrario y preestablecido en valores de tipo si/no, este puede ser el caso de calificar en anemia si/no a partir del valor de 12 g/dL de hemoglobina.

Este tipo de respuesta en el que se considera dos valores posibles se le denomina respuesta dicotómica, o binaria, en realidad debe considerarse un caso particular de lo que se ha venido en llamar respuestas discretas o categóricas ordinales. La naturaleza no continua de la variable impide el uso de la metodología estándar de análisis descrito en el epígrafe anterior y requiere de herramientas de análisis adecuadas.

Debe mencionarse que si bien una respuesta binaria parece fácil de establecer y su determinación en la práctica puede resultar muy sencilla, existen numerosas ocasiones en las que su determinación es muy compleja. Observar si un paciente está vivo o es exitus transcurrido un cierto tiempo

desde que se administró el tratamiento o desde que se diagnosticó la enfermedad es sencillo; pero decidir si se ha producido curación clínica o no de un paciente con infección sometido a tratamiento puede resultar complejo. Así, se puede requerir el uso y conocimiento de diferentes variables clínicas, fisiológicas y patológicas, aplicar diferentes pruebas funcionales y criterios de valoración por parte del clínico. Los resultados de estas pruebas de valoración que pueden medirse en escalas discretas y/o continuas, finalmente se combinan y resumen en la respuesta medida, variable principal que se analiza (Ohno et al. 2007).

En el análisis de este tipo de respuestas, no es posible establecer modelos que permitan estimar su valor, sino, de lo que se trata es de estimar la probabilidad que tiene dicha respuesta de producirse. Adicionalmente, el análisis FD de una respuesta binaria debe no sólo considerar la relación con la exposición al fármaco sino la posible influencia de los factores intrínsecos y extrínsecos ya mencionados.

El análisis FD clásico de la variable dicotómica habitualmente supone el uso de la regresión logística.

Regresión logística

El modelo de regresión logística, en particular la regresión logística lineal debe considerarse un caso particular de los modelos lineales generalizados (GLMs) (Agresti 2007), los cuales se encuentran habitualmente implementados en los paquetes y programas estadísticos de análisis de datos. Los modelos de regresión logística utilizan la transformación logística o *logit* de la variable respuesta, para poder manejar adecuadamente el problema del valor dicotómico (1, 0). De hecho transforman la escala de probabilidades que esta comprendida entre 0 y 1, a una escala continua con valores existentes entre $-\infty$ y $+\infty$. En esta escala se pueden aplicar modelos lineales de

regresión que representen la relación entre dicho logit de la probabilidad de la respuesta y varias variables predictoras que puedan considerarse relevantes.

Muy frecuentemente, se dispone sólo de una observación de la variable en cada paciente estudiado. Este es el caso más frecuente y el modelo de aplicación no permite estimar la variabilidad interindividual, así el modelo corresponde tan sólo a efectos fijos. Sin embargo, cuando la respuesta puede medirse en el mismo individuo en diferentes momentos a lo largo del tiempo, es posible estimar la evolución en la probabilidad de la respuesta a lo largo del tiempo considerando la correlación existente dentro del mismo individuo y la variabilidad entre individuos. En este caso es necesario el uso de modelos de efectos mixtos para el análisis (Ten Have et al. 1998).

Si se considera la respuesta (R) de un paciente concreto que recibe un tratamiento dado, solo toma valores éxito R=1 y fracaso R=0, y que dichos valores tienen sus correspondientes probabilidades de ocurrir, a las que llamaremos p y q, respectivamente, de modo que $p=P(R=1)$ y $q=P(R=0)$, se cumple que $q=1-p$.

Se define el logit de p mediante la siguiente expresión:

$$\text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) \quad \text{Ecuación 3-13}$$

Se considera que la variable predictor, por ejemplo la dosis de fármaco (D), de la probabilidad de la respuesta presenta una relación lineal con el logit, de forma que el modelo logístico lineal considera que existe la siguiente relación:

$$\text{logit}(p) = a_0 + a_1 \cdot D \quad \text{Ecuación 3-14}$$

Considerando las ecuaciones anteriores, la probabilidad “p” de obtener respuesta R=1 toma la siguiente forma:

$$p = \frac{e^{a_0+a_1 \cdot D}}{1 + e^{a_0+a_1 \cdot D}} \quad \text{Ecuación 3-15}$$

Y la probabilidad “q” de obtener respuesta R=0

$$q = \frac{1}{1 + e^{a_0+a_1 \cdot D}} \quad \text{Ecuación 3-16}$$

La representación gráfica de p frente a Dosis “D” muestra una forma sigmoidea, con valores que van gradualmente desde 0 hasta 1. El signo del parametro a_1 condiciona la naturaleza ascendente o descendente de la curva de p en función de D. El valor de a_1 indica la intensidad del cambio de p en función de D, valores absolutos grandes indican un cambio fuerte, mientras que valores absolutos pequeños indican poca pendiente de cambio. El valor de $a_1=0$ indica la ausencia de dependencia de p con la dosis.

El valor de a_0 corresponde al logit de la respuesta cuando no se ha administrado fármaco $D=0$, de modo que la probabilidad de $R=1$, corresponde a la probabilidad basal y equivale:

$$p = \frac{e^{a_0}}{1 + e^{a_0}} \quad \text{Ecuación 3-17}$$

Existen respuestas que se miden en valores discretos y ordenados. Este es el caso de medir intensidad de dolor en escala analógica visual con valores ordenados de cero a 10, (cero corresponde a ausencia de dolor y el 10 al máximo dolor imaginable por el paciente). En ciertas ocasiones puede interesar convertir la variable dolor en una variable dicotómica, para lo que se deberá de tomar un valor arbitrario, que nos discierna la presencia de la ausencia de dolor. Calificar la toxicidad que se puede presentar en la terapia contra el cáncer en grados comprendidos entre 0 y 5 como se recomienda en criterios de toxicidad de NCI (National Cancer Institute) o criterios de la Clasificación y

gradación de efectos adversos (CTC. v3). Evaluar respuesta tumoral en cáncer en respuesta completa, parcial, estabilización o progresión de enfermedad, según criterios RECIST.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Castellón. ANEXO 1.

A los pacientes antes de la realización de la técnica anestésica se les explicaba la técnica. Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado .ANEXO 2.

El presente estudio es observacional, de una única cohorte, en el contexto de la rutina clínica asistencial, de pacientes sometidos a una técnica anestésica en plexo lumbar y nervio ciático, e intervenidos de prótesis de rodilla o de cadera.

El estudio se ha diseñado en 3 partes:

- Puesta a punto de una técnica analítica para la determinación de Bupivacaína y Ropivacaína en plasma.
- Análisis farmacocinético poblacional
- Análisis farmacocinético farmacodinámico poblacional de la analgesia y anestesia.

4.2. PACIENTES

4.2.1. Protocolo del estudio

Los pacientes a los que se les realizó la intervención quirúrgica de prótesis de cadera o de rodilla cumplían los siguientes criterios de cirugía ortotraumática:

- Osteoartritis de la rodilla (gonartrosis) o de la cadera (coxartosis)
- Artritis reumatoidea
- Artritis traumática
- Otras artropatías no sépticas

Los sujetos candidatos a participar en el estudio cumplieron todos los siguientes *criterios de inclusión*:

- pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y 80 años
- pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica ortotraumática de rodilla o de cadera
- pacientes con consentimiento informado tras haber recibido información adecuada sobre el protocolo de estudio (ANEXO 2).

No se incluyeron en el estudio ningún sujeto que presentara alguno de los siguientes *criterios de exclusión*:

- pacientes con alergia a algunos de los anestésicos locales empleados
- pacientes embarazadas
- paciente con infección en la zona de punción
- paciente que expresase su negativa
- pacientes con enfermedad neuropática
- pacientes que no cumplían alguno de los criterios de inclusión

4.2.2. Administración de anestésicos

A los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un bloqueo en **plexo lumbar** y **nervio ciático** con 45 ml de mezcla de ropivacaína 0,75% y bupivacaína 0,50%, mezcla preparada en el quirófano antes de la intervención programada de prótesis de rodilla o prótesis de cadera.

A nivel del **plexo lumbar** se administra una solución de 30 ml de volumen, compuesta por:

- 15 ml de bupivacaína al 0,5% con epinefrina 5 µg/ml
- 15 ml de ropivacaína al 0,75%

Para la administración de los anestésicos en plexo lumbar se utiliza la técnica de Winnie, ver ilustración 4-1.

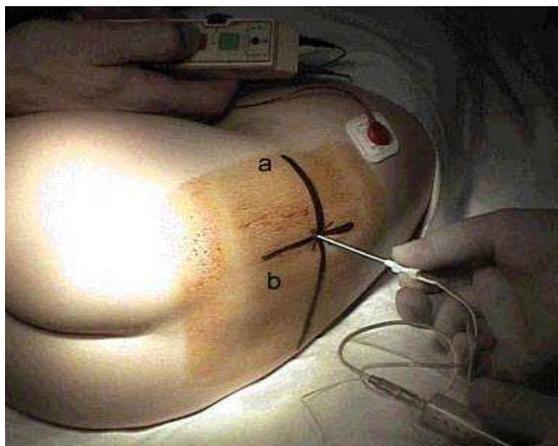


Ilustración 4-1 Localización del plexo lumbar, según la técnica de Winnie.

Para la localización del lugar de punción, en el plexo lumbar, el paciente se coloca en posición de decúbito lateral y:

1. Se traza una línea que une el borde superior de la cresta ilíaca (**a**).
2. Se localiza la espina ilíaca posterosuperior (**b**).
3. Se traza una línea perpendicular desde **b** hasta la intersección con **a**.

La disolución anestésica se inyecta a una profundidad aproximada de 12cm.

A nivel del **nervio ciático** se administra una solución de 15ml de volumen, compuesta por:

-7,5 ml de bupivacaína al 0,5% con epinefrina 5 µg/ml

-7,5 ml de ropivacaína al 0,75%

Para la administración de los anestésicos en nervio ciático se utiliza la técnica de Labat, ver ilustración 4.2.



Ilustración 4-2 Localización de nervio ciático según Técnica de Labat

Para la administración del anestésico en el nervio ciático, según la técnica de *Labat*, el paciente se coloca en decúbito lateral, con la pierna que debe bloquearse arriba, ligeramente flexionada en la cadera y rodilla.

La localización del lugar de punción está a 4-5 cm en dirección vertical y caudalmente del punto medio de la línea que une la espina ilíaca posterior superior con el trocánter mayor, en la intersección de ésta línea con otra trazada desde el trocánter mayor al hiato sacro.

La solución anestésica se inyecta a una profundidad aproximada de 6-8 cm.

La comprobación de localización del lugar de punción para cada plexo nervioso se realiza mediante la técnica de neuroestimulación, con una aguja Stimuplex de B.Braun tipo bisel corto protegida de 0,8x100 mm 21G x 4" y un neuroestimulador Braun de 2 Hz de frecuencia, durante 0,3 mseg a 0,5 mA hasta obtener la respuesta motora adecuada para cada plexo, objetivada cuando se provocaba una flexión dorsal, lateral o una flexión plantar del pie.

4.2.3. Recogida de información

De todos los pacientes incluidos en el estudio se recogieron datos relacionados con:

- Características antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal, edad, sexo)
- Clase de estado físico según clasificación de la American Society Of Anesthesiologists (ASA). (ASA 2002).
- Antecedentes clínicos de interés, como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, valvulopatía, arteriopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus insulino dependiente, diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad, hipertiroidismo, hipertiroidismo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, infección, alcoholismo y tabaquismo. Según hoja de recogida de datos del anexo 3.
- Datos bioquímicos (creatinina sérica), hematológicos (plaquetas, hemoglobina). Según hoja de recogida de datos del anexo 3.
- Datos de analgesia según escala analógica visual graduada numéricamente para valoración de la intensidad de dolor (González Barón and Rodríguez López 1996).

4.2.4. Análisis descriptivo de las características de los pacientes

Se realizará un análisis descriptivo de las variables antropométricas recogidas en la hoja de monitorización, así como también un análisis descriptivo de los antecedentes clínicos recogidos.

Los análisis descriptivos se realizarán mediante el software SPSS 15.0, calculando la media, la mediana, la desviación estándar, el valor mínimo, y el valor máximo.

4.2.5. Toma de muestras plasmáticas

La recogida de las muestras plasmáticas se realizará durante las primeras 24 horas del postoperatorio. Para cada uno de los participantes en el estudio se recogieron tres muestras séricas por venopunción periférica a la 1 hora, 4 horas y 24 horas de terminar la administración de los anestésicos locales en el plexo lumbar y ciático, como se representa en la figura 4.1.

Las muestras eran extraídas por la enfermera de quirófano, habitualmente la muestra de la primera hora tras la administración de los anestésicos, por la enfermera de la sala de reanimación, habitualmente la muestra de las 4 horas, y por la enfermera de planta, habitualmente la muestra de las 24 h, según ubicación del paciente tras la intervención.

Se extraían 10 ml de sangre en un tubo seco y posteriormente eran remitidas al servicio de Farmacia, donde se sometían a centrifugación y el sobrenadante (suero) era repartidos en tubos eppendorf, mediante pipeta, a

continuación se rotulaban con el número del paciente y el número de muestra y se congelaba a -40 °C.

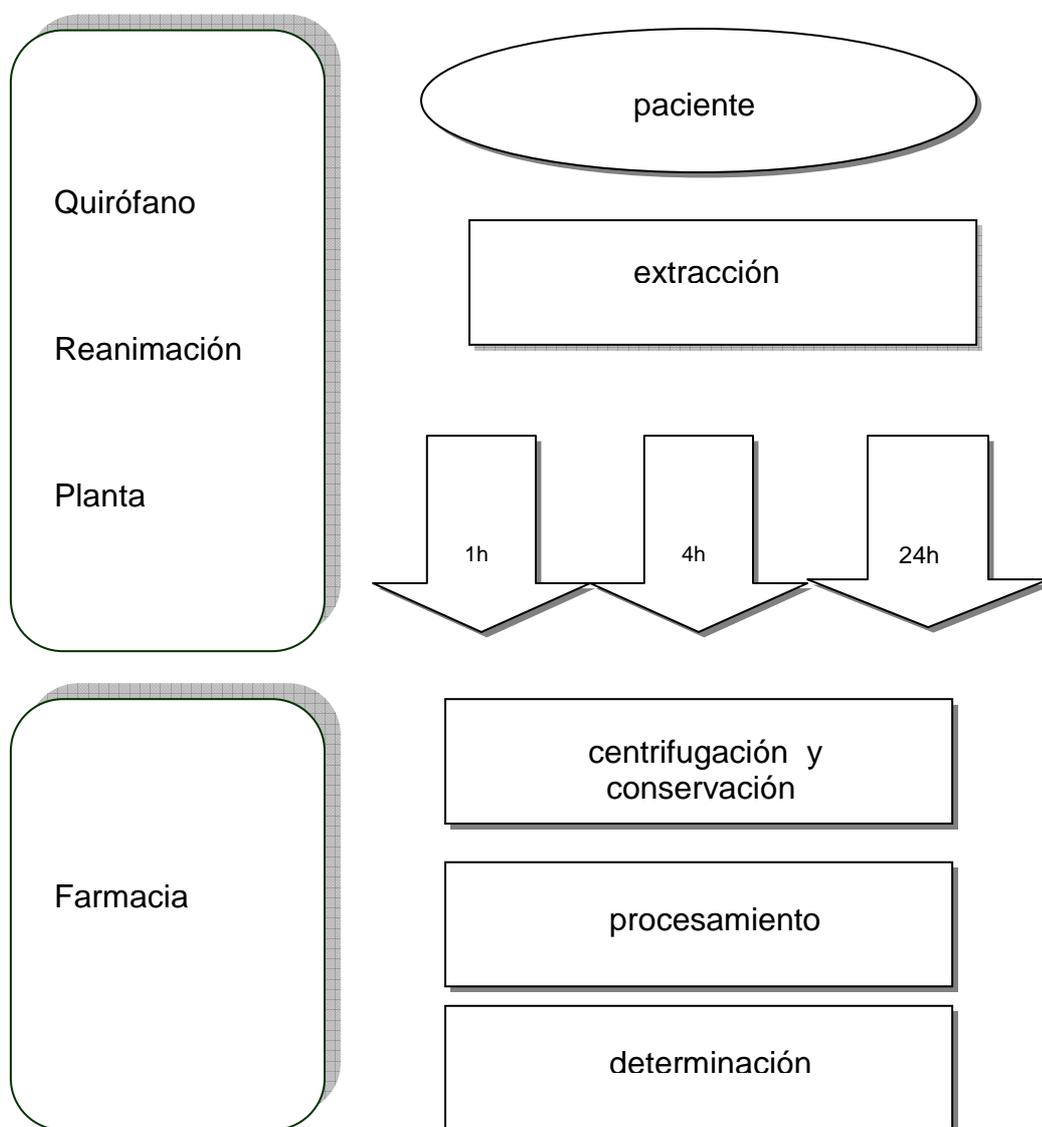


Figura 4.1 Esquema de toma, procesamiento y determinación de las muestras plasmáticas.

4.2.6. Recogida de datos de respuesta analgésica

Para recoger los datos de respuesta analgésica se utilizó la escala analógica visual.

La escala visual analógica es un instrumento que permite cuantificar numéricamente la intensidad de dolor que sufre el paciente. Ver figura 4-2.

Consiste en una línea de diez centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros.

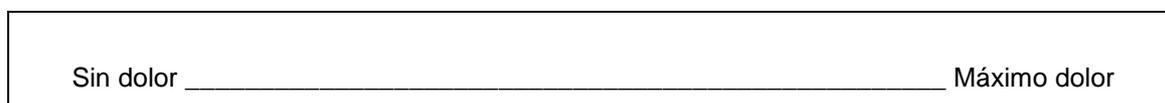


Figura 4.2. Escala Analógica Visual.

Los datos referentes a la intensidad de dolor se observaron a las 2 horas, a las 6 horas, a las 12 horas y a las 24 horas tras finalizar la administración de los anestésicos.

Así mismo, también se ha recogido información, sobre la necesidad de administrar un analgésico de rescate, según el dolor que presentara el paciente, y a juicio clínico, durante las primeras 24 horas.

4.3. TÉCNICA ANALÍTICA

La técnica de valoración utilizada para la determinación tanto de la bupivacaína como de la ropivacaína en las muestras biológicas, ha sido la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

4.3.1. Aparatos

Se utilizó un equipo cromatográfico Merck Hitachi provisto de una bomba isocrática modelo L-6200 Merck, un detector de absorción ultravioleta modelo L-4250 y un integrador-registrador modelo D-2500.

Para ajustar el pH, se utilizó un pH-metro Checker 1c/Electrode 2P (Hanna Instruments) para ajustar el pH de la fase móvil.

Para la centrifugación de las muestras se utilizó una Centrifuga Labofuge 200 de Heraeus®

4.3.2. Reactivos y disolventes

Para la preparación de la fase móvil se utilizó, Acetonitrilo (Sigma-Aldrich® Lot S10936), Metanol (Merck® Lot k32809918), y tampón fosfato ajustado a pH 6, que se preparó a partir de Potasio di-hidrógeno fosfato (Panreac®, Barcelona), y Di-sodio hidrógeno fosfato (Panreac®, Barcelona).

Para la precipitación de proteínas de las muestras plasmáticas se utilizó ácido tricloroacético (TCA) al 10%.

4.3.3. Elementos cromatográficos

La fase estacionaria apolar estaba compuesta por una columna Supelco® LC-8-DB de 5cm de longitud y 4.6mm de diámetro interno, cuyo relleno está constituido por partículas de octilsilano.

La fase móvil estaba formada por una solución compuesta por: metanol, acetonitrilo y disolución reguladora de fosfato a pH 6.0, en proporción 1:1:3.

La fase móvil se filtró a través de una membrana de 0.45 µm de diámetro de poro de Millipore® con ayuda de un sistema de succión a vacío Shot Ibérica®.

4.3.4. Condiciones cromatográficas y procedimientos

Las muestras se obtuvieron por centrifugación de sangre total a 5400 r.p.m. durante 7 minutos.

Para realizar la desproteinización de la muestra, se tomaron 500µl de plasma, con micropipeta, y se le añadió 200µl de TCA al 10%, se agitó durante un minuto en un Vortex- Mixer® y se centrifugó a 5400 r.p.m. durante 7 minutos, el sobrenadante se inyectó directamente en el sistema cromatográfico.

El volumen de muestra inyectada en el sistema cromatográfico se limitó a 20µl mediante un bucle de dicha capacidad. Cada muestra se inyectó por duplicado.

El flujo de elución fue de 0.8ml/min. La detección se realizó mediante absorción en la región ultravioleta, fijándose la longitud de onda a 215nm .

4.3.5. Disoluciones patrón

Se prepararon disoluciones de concentración conocida de bupivacaína y ropivacaína en plasma, llamadas *disolución patrón* para construir la recta de calibración. Y por otra parte, se prepararon disoluciones de concentración conocida, llamada disolución control para evaluar la exactitud y reproducibilidad de la técnica ensayada.

Se preparó una disolución de ropivacaína a concentración de 2% (p/v), y una disolución de bupivacaína a concentración de 2,5% (p/v). Estas disoluciones se prepararon a partir de bupivacaína (Sigma[®] lote nº 072k1429) de calidad para análisis y a partir de ropivacaína proporcionada por los laboratorios Astra Zeneca[®] (lote SN1029717656). Ambas se pesaron en balanza de precisión (Adam Equipment Co. Model nº NA 80) y se diluyeron en agua bidestilada. A partir de estas disoluciones se realizó una dilución 1:10, con agua bidestilada, para obtener una disolución mezcla llamada *disolución madre*, del siguiente modo, se tomó 1 mL de la disolución de ropivacaína al 2% y 1 mL de la disolución de bupivacaína 2,5% y se añadió 8 mL de agua bidestilada. Esta disolución se repartió en viales de cristal en alícuotas de 1 mL y se conservaron en el congelador a -40°C, hasta el día de su utilización.

El día de la valoración de las muestras plasmáticas de los pacientes, se preparaban las disoluciones patrón a partir de la disolución madre, con el objeto de construir la recta de calibración tal y como se representa en la figura 4.3. Este proceso consistía en preparar una disolución de ropivacaína y bupivacaína, *disolución 1*, a partir de 1 mL de la disolución madre y 49 mL de agua destilada. La disolución *patrón F* se preparaba a partir de 100 µL de disolución 1 y 400 µL de plasma.

La disolución 2 se preparaba a partir de 1 mL de disolución 1 y 1 mL de agua destilada. La disolución *patrón E* se preparaba a partir de 100 μ L de disolución 1 y 400 μ L de plasma.

La *disolución 3* se preparaba a partir de 1 mL de disolución 2 y 4 mL de agua destilada. La disolución *patrón D* se preparaba a partir de 100 μ L de disolución 3 y 400 μ L de plasma.

La *disolución 4* se preparaba a partir de 1 mL de disolución 3 y 1 mL de agua destilada. La disolución *patrón C* se preparaba a partir de 100 μ L de disolución 4 y 400 μ L de plasma.

La *disolución 5* se preparaba a partir de 1 mL de disolución 4 y 1 mL de agua destilada. La disolución *patrón B* se preparaba a partir de 100 μ L de disolución 5 y 400 μ L de plasma.

La *disolución patrón A* se preparaba a partir de 100 μ L de agua bidestilada y 400 μ L de plasma.

Las concentraciones teóricas de cada una de las disoluciones patrón se representan en la tabla 4-1.

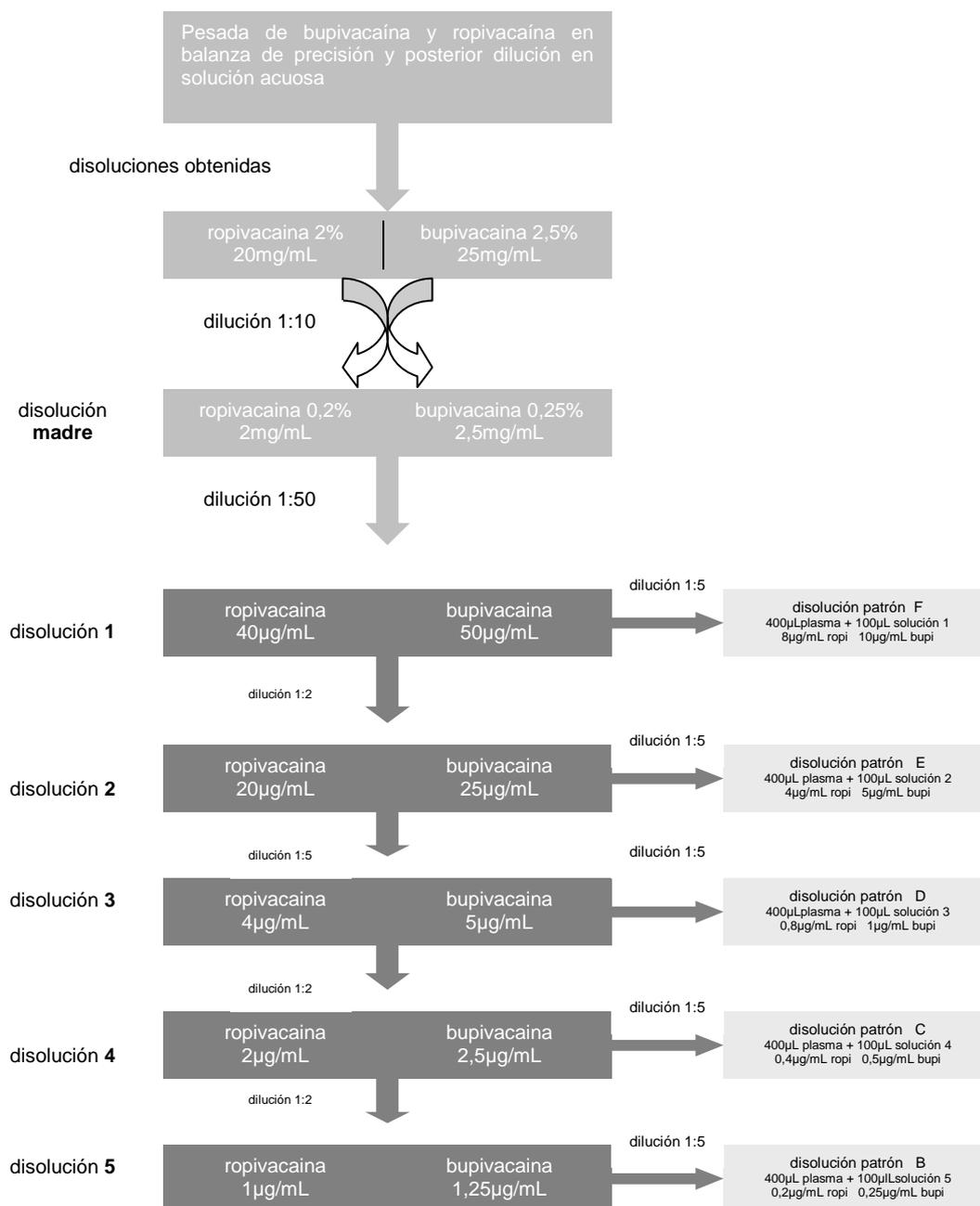


Figura 4.3. Esquema del proceso seguido en la preparación de las disoluciones patrón.

Tras preparar las disoluciones patrón de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente se inyectaron en el sistema cromatográfico.

Las disoluciones patrón se preparaban el día que se realizaba una valoración de muestras y se inyectaban por duplicado junto las muestras a valorar, cada sesión de determinación de muestras

Tabla 4-1 Concentraciones teóricas de bupivacaína y ropivacaína en las disoluciones patrón.

Disolución patrón	C _{ROP} (µg/mL)	C _{BUP} (µg/mL)
A	0,00	0,00
B	0,20	0,25
C	0,40	0,50
D	0,80	1,00
E	4,00	5,00
F	8,00	10,00

4.3.6. Cálculo de la concentración de las muestras problema

El día que se procedía a la valoración de las muestras, estas se descongelaban a temperatura ambiente durante 4 horas antes de su procesamiento.

A partir de las áreas de los calibradores obtenidas en el cromatograma, a los tiempos de retención comentadas anteriormente, se construye la recta de calibración mediante regresión lineal.

En la recta de calibración obtenida se interpola el área obtenida en cada una de las muestras de los pacientes.

La concentración de la ropivacaína y bupivacaína se obtiene tras realizar la media de las dos concentraciones obtenidas tras inyectar la muestra e interpolar el área.

Este proceso de interpolación se ha realizado mediante un proceso de comandos con la aplicación SPSS 15.0.

El procesado de cada calibrador permite obtener una área del pico cromatográfico correspondiente a la bupivacaína (A_b) y a la ropivacaína (A_r) que se asocia a una concentración conocida de bupivacaína (C_b) y ropivacaína (C_r). Con todos los valores de las A_b , A_r , C_b y C_r , se realiza un análisis de regresión lineal por mínimos cuadrados con y sin ordenada en el origen. El coeficiente de correlación lineal (r) de cada recta es representativo de la dependencia lineal de las áreas (A_b y A_r) y la concentración (C_b y C_r). Para seleccionar la ecuación de calibración se comparan las ecuaciones con o sin ordenada en el origen mediante el criterio *F de Snedecor*.

La valoración analítica de cada calibrador se efectuó por duplicado y se calculó el coeficiente de correlación tras efectuar un análisis de regresión lineal de cada calibrado por el método de mínimos cuadrados.

El criterio *F de Snedecor* consiste en la comparación de varianzas, con el objetivo de determinar la probabilidad de que sea el azar la causa de mejores ajustados con modelos más complejos. Se conoce así la probabilidad de que la mejora producida en la suma de cuadrados residual, corregida por sus grados de libertad (v_1, v_2) se deba al azar o sea el resultado de la introducción de un nuevo parámetro. El cálculo de *F* se realiza utilizando la ecuación 4.1:

$$F = \frac{\frac{SSr_1 - SSr_2}{v_1 - v_2}}{\frac{SSr_2}{v_2}} \quad \text{Ecuación 4-1 F de Snedecor}$$

Expresión en la que v_1 y v_2 son los grados de libertad de cada modelo, calculados como la diferencia entre el número de puntos experimentales y el número de parámetros del modelo, y SSr es la suma de cuadrados de los residuales de cada modelo, siendo el modelo 1 el más sencillo (sin ordenada en el origen) y el modelo 2 el más complejo (con ordenada en el origen).

El valor de F_i obtenido se asocia con un valor p_i de significación estadística que se deduce de comparar F_i con el valor tabulado $F_{u1;u2;\alpha/2}(\alpha=0.05)$, de manera que si $F_i < F_{u1;u2;\alpha/2}$, $p_i > p_{u1;u2;\alpha/2}$ (0.05), no siendo significativa la mejora del modelo y aceptando el modelo más sencillo y de mejor ajustado.

Con la ecuación seleccionada se calcularán por interpolación las concentraciones experimentales de ropivacaína y bupivacaína a partir de las áreas obtenidas tras el procesado de las muestras de pacientes.

$$A = b_{(0)} + b_{(1)} \cdot C \quad \text{Ecuación 4-2}$$

Expresión en la que:

C = concentración en la disolución de ropivacaína o bupivacaína

A = Área obtenida en el cromatograma

$b_{(0)}$ = Ordenada en el origen

$b_{(1)}$ = Pendiente

4.3.7. Validación de la técnica analítica

La técnica analítica utilizada se han evaluado las siguientes características: linealidad, reproducibilidad, límite de cuantificación.

4.3.7.1. Linealidad

Se evalúa la linealidad, mediante el coeficiente de correlación y la varianza residual de la recta de calibración.

4.3.7.2. Reproducibilidad del método analítico

Para evaluar la reproducibilidad (exactitud y precisión) del método analítico, se prepararon tres muestras independientes, disoluciones control, conteniendo concentraciones variables de bupivacaína y ropivacaína, con el procedimiento que se describe a continuación y representa en la figura 4-4.

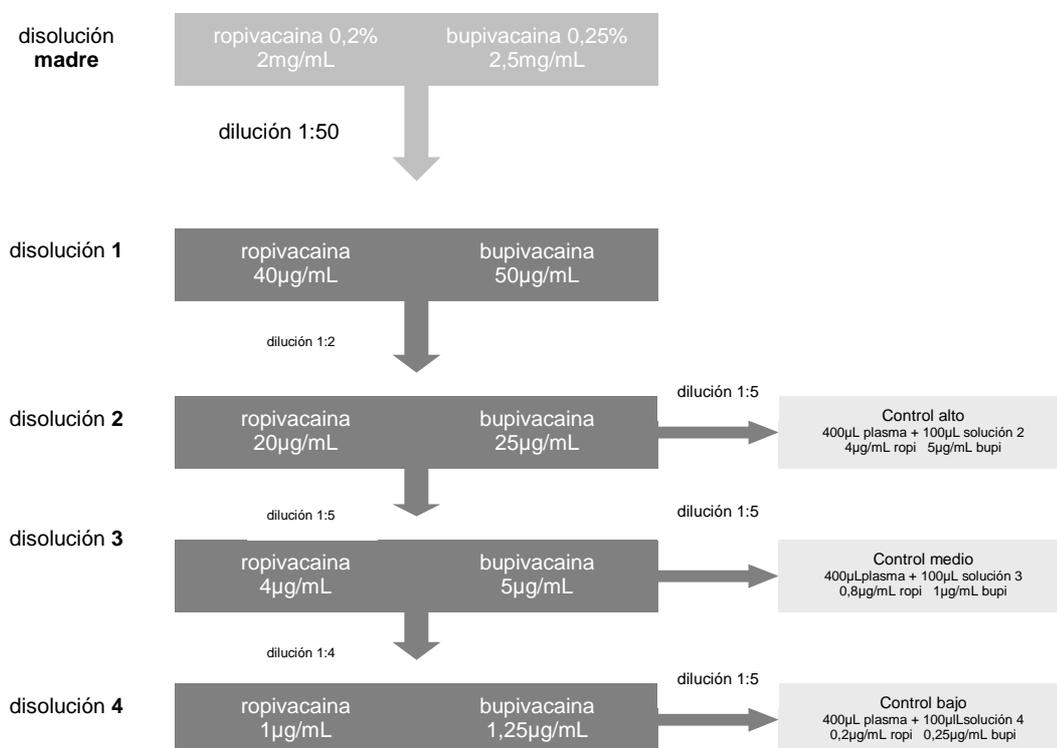


Figura 4.4. Esquema de preparación de controles.

Se preparaba la disolución 1 a partir de 1 mL de disolución madre y 49 mL de agua destilada. A partir de 1 mL de la disolución 1 y 1 mL se preparaba la disolución 2. El *control alto* se preparaba a partir de 100 µL de disolución 2 y 400 µL de plasma.

La disolución 3 se preparaba a partir de 1 mL de disolución 2 y 4 mL de agua destilada, y el control medio se preparaba a partir de 100µL de disolución 3 y 400 µL de plasma.

La *disolución 4* se preparaba a partir de 1mL de disolución 3 y 3mL de agua destilada, y *el control bajo* se preparaba a partir de de 100µL de disolución 4 y 400 µL de plasma.

Las concentraciones de los controles utilizados se muestran en la tabla 4-2.

Tabla 4-2 Concentraciones teóricas de bupivacaína y ropivacaína en las disoluciones control

Control	C _{ROP} (µg/mL)	C _{BUP} (µg/mL)
Bajo	0,20	0,25
Medio	0,80	1,0
Alto	4,0	5,0

La reproducibilidad intradía se expresó como desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV) de los resultados obtenidos tras inyectar las muestras dos veces por sesión en el sistema cromatográfico, en cada una de las sesiones.

La exactitud se expresó como error absoluto intradía, diferencia media de las concentraciones experimentales y las teóricas de las disoluciones control.

La tanda de valoraciones se considera válida si estos controles no se apartan más del 30% de la concentración teórica, y su variabilidad en coeficiente de variación es inferior al 20%. En caso que esto sucediese, se descartaría la valoración y se repetiría la valoración de las alícuotas almacenadas de estas muestras.

4.3.7.3. Límite de cuantificación del método analítico

El límite de cuantificación (LC) se considera como el límite más bajo para mediciones cuantitativamente precisas (Miller and Miller 1993).

Se calculó a partir del error estándar asociado a la ordenada en origen de la recta de calibración de cada día y su pendiente.

El valor de área estimado como LC se expresa como la ordenada en origen (b_0) de la recta de calibración más 3 veces su error estándar (EE_{b_0}), de forma que a este valor le corresponde una concentración de analito, calculada según la ecuación 4.4:

$$A_{LC} = b_{(0)} + 3EE_{b_0} \quad \text{Ecuación 4-3}$$

$$C_{LC} = \frac{3EE_{b_0}}{b_{(1)}} \quad \text{Ecuación 4-4}$$

Expresiones en las que:

C_{LC} = concentración del Límite de Cuantificación

EE_{b_0} = error estándar de la ordenada en el origen

A_{LC} = área del Límite de Cuantificación

$b_{(0)}$ = ordenada en ordena el origen

$b_{(1)}$ =pendiente.

4.4. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

El análisis farmacocinético se ha efectuado a partir de datos de concentraciones de bupivacaína y ropivacaína en una cohorte prospectiva de pacientes sometidos a cirugía ortotraumática programada, de prótesis de rodilla y prótesis de cadera a los que se les realiza un bloqueo en plexo lumbar y nervio ciático con 45ml de mezcla de ropivacaína 0,75% (168,75 mg) y

bupivacaína 0,50%, (112,5 mg) mezcla preparada en el quirófano antes de la intervención.

A partir de las concentraciones plasmáticas, el análisis farmacocinético ha permitido el cálculo de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de ambos anestésicos y el estudio de las posibles alteraciones farmacocinéticas en función de diversas variables.

4.4.1. Método de preparación de los datos

Para el análisis farmacocinético, se ha construido un fichero con la base de datos, a partir de la información proveniente de la hoja de monitorización en la que venían datos referentes a la dosis de los fármacos administrados a los pacientes, a las determinaciones de las concentraciones plasmáticas de bupivacaína y ropivacaína, a sus respectivos tiempos. Los datos fueron introducidos manualmente en un fichero Excel y guardado el fichero en el formato de Excel y ASCII delimitado por espacios. Este fichero fue verificado por una segunda persona (control de calidad).

Para el estudio de las covariables al fichero de datos se le incorporaron las distintas covariables recogidas de la historia clínica de cada paciente. Así se recogieron las características antropométricas: edad (años), sexo, peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (BMI Kg./cm²); datos bioquímicos: creatinina sérica (mg/dL); y datos hematológicos: hemoglobina (g/dL) y plaquetas (U·10³/mm³).

El fichero de datos utilizado para realizar el análisis farmacocinético, a partir de ahora denominado **robupk.csv**, (en Anexo 10) contiene las siguientes variables:

ID: Identificación de los pacientes, número correlativo de acuerdo al orden en que fueron reclutados.

TIME: Tiempo de administración y de muestreo en horas

FAR: Fármaco administrado o determinado, 1 ropivacaína, 2 bupivacaína.

AMT: Dosis administrada en miligramos de ropivacaína y bupivacaína.

CP: Concentración plasmática de ropivacaína o bupivacaína. En NOMMEN, la concentración corresponde a la variable dependiente (DV)

CMT: Especifica el número del compartimento de observaciones y dosis. Donde el compartimento 1 corresponde a las dosis de ropivacaína, el compartimento 2 corresponde a las observaciones de ropivacaína, el compartimento 3 corresponde a las dosis de bupivacaína, y el compartimento 4 corresponde a las observaciones de bupivacaína.

MDV: La variable dependiente “missing”, donde los valores MDV son:

0 DV es una observación (DV no es “missing”)

1 DV no es una observación (DV es “missing”). El dato DV es ignorado

BLC: Especifica si la concentración obtenida está bajo el límite de cuantificación, donde los valores BLC son:

1 valor inferior al límite de cuantificación

0 valor superior al límite de cuantificación

4.4.2. Análisis descriptivo

Se realiza un análisis descriptivo, mediante el software SPSS 15.0, a partir de las concentraciones, para cada uno de los tiempos de muestreo, para cada uno de los pacientes, y por cada uno de los fármacos.

Otros parámetros que se describen son concentración mínima, concentración máxima, concentración mediana, concentración media, desviación estándar (SD), límite inferior del IC 95%, y límite superior del IC 95% a los diferentes tiempos de muestreo.

Se realizan las gráficas representando la concentración plasmática (Cp) de bupivacaína y ropivacaína frente al tiempo (t). Para ello utilizamos el software S Plus® 6.1.

4.4.3. Selección del modelo farmacocinético base

El desarrollo del modelo se realizó mediante la aplicación simplificada del procedimiento general descrito por Mandema (Mandema et al. 1992). En primer lugar se selecciona el modelo farmacoestadístico. En segundo lugar se selecciona el modelo estructural compartimental y en tercer lugar se procede a evaluar la influencia de diferentes covariables sobre cada uno de los parámetros farmacocinéticos del modelo.

Como modelos compartimentales para describir la disposición, se evaluarán el monocompartimental, el bicompartimental, y el tricompartmental, con eliminación de primer orden. Como la administración es extravasal, ya que se ha realizado en dos lugares diferentes (plexo lumbar, y nervio ciático), se considerará la posibilidad de que existan uno o bien dos lugares de absorción, en los que la cinética de absorción será de orden 1. En realidad este proceso de absorción corresponde al drenaje que sufre el fármaco desde el lugar de administración a la circulación sistémica.

Estas consideraciones se evaluarán de forma independiente para cada uno de los fármacos.

A modo ilustrativo, en la figura 4.5, se representa el modelo bicompartimental, con dos lugares de administración, una cinética de absorción de orden 1, y eliminación desde el compartimento central.

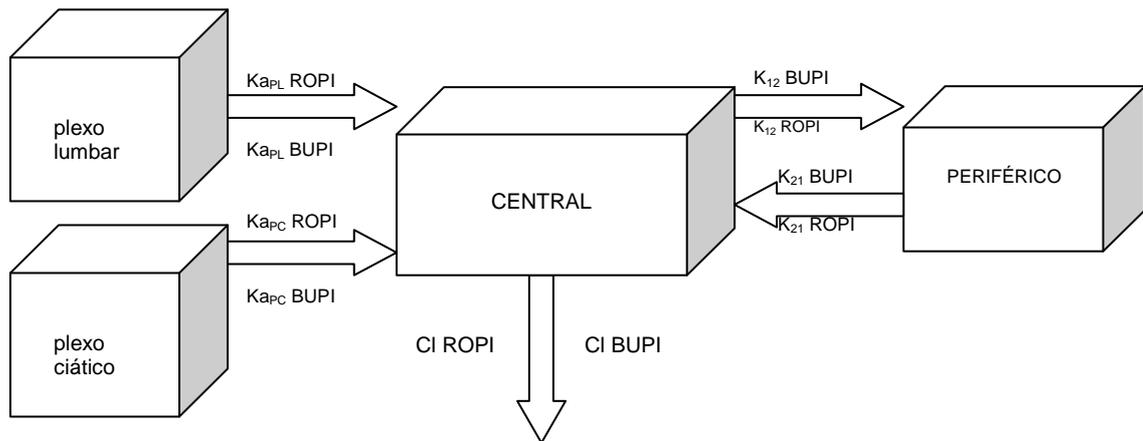


Figura 4.5 Modelo bicompartimental para ropivacaína y para bupivacaína con dos sitios de administración anestésica.

Las ecuaciones diferenciales que rigen el cambio de cantidad de fármaco correspondiente al tiempo con este modelo, son las siguientes:

$$\frac{dQ_{PL}}{dT} = -K_{a_{PL}} \cdot Q_{PL} \quad \text{Ecuación 4-5}$$

$$\frac{dQ_{PC}}{dT} = -Ka_{PC} \cdot Q_{PC} \quad \text{Ecuación 4-6}$$

$$\frac{dQ_C}{dT} = Ka_{PL} \cdot Q_{PL} + Ka_{PC} \cdot Q_{PC} - K_{12} \cdot Q_C + K_{21} \cdot Q_P - K_{10} \cdot Q_C \quad \text{Ecuación 4-7}$$

$$\frac{dQ_P}{dT} = K_{12} \cdot Q_C - K_{21} \cdot Q_P \quad \text{Ecuación 4-8}$$

Expresiones en las que:

- Q_{PL} representa las cantidades de anestésico remanente en el plexo lumbar.
- Q_{PC} representa las cantidades de anestésico remanente en el plexo ciático.
- Q_C representa las cantidades de anestésico remanente en el compartimento central.
- Q_P representa las cantidades de anestésico remanente en el compartimento periférico.
- Ka_{PL} corresponde a la constante de velocidad de drenaje desde el plexo lumbar a circulación sistémica.
- Ka_{PC} corresponde a la constante de velocidad de drenaje desde plexo ciático a circulación sistémica.
- K_{12} corresponde a la constante de velocidad de distribución del compartimento central al compartimento periférico.
- K_{21} representa la constante de velocidad de retorno del compartimento periférico al compartimento central.
- K_{10} corresponde a la constante de velocidad de eliminación

La magnitud de la variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos de la ropivacaína y de bupivacaína se modelizó mediante modelos de varianza aditiva (ecuación 4-9), y modelos de varianza exponencial (ecuación 4-10),

$$P_j = P_j^* + \eta \quad \text{Ecuación 4-9}$$

$$P_j = P_j^* \cdot \exp(\eta) \quad \text{Ecuación 4-10}$$

Expresiones en las que P_j es parámetro farmacocinético (PK) del j -ésimo individuo y P_j^* es el parámetro farmacocinético poblacional y η es la diferencia del parámetro del individuo respecto a la media de la población, y se asume que es una variable aleatoria independiente con media 0 y varianza ω^2 .

La magnitud de la variabilidad residual en las concentraciones plasmáticas de bupivacaína y ropivacaína se modelizó mediante modelos de varianza aditiva (ecuación 4-11) y mediante modelos de varianza exponencial (ecuación 4-12).

$$C_{ij} = C_{ij}^* + \varepsilon_{ij} \quad \text{Ecuación 4-11}$$

$$C_{ij} = C_{ij}^* \cdot \exp(\varepsilon_{ij}) \quad \text{Ecuación 4-12}$$

Expresiones en las que C_{ij} es la i -ésima concentración de bupivacaína o ropivacaína en el paciente j -ésimo, C_{ij}^* es la predicción de la concentración

plasmática del anestésico realizada por el modelo farmacocinético y ε_{ij} representa la diferencia entre la i -ésima concentración del anestésico en el paciente j -ésimo y la predicción realizada por el modelo farmacocinético y se asume que es una variable aleatoria independiente con media 0 y varianza σ^2 .

Si bien las concentraciones plasmáticas que se encontraban por debajo del límite de cuantificación, han sido marcadas en la variable BLC como 1, finalmente se utilizarán todas las concentraciones de las que se disponga el valor de concentración.

Los modelos se construyeron desde el más sencillo al más complejo, generando los archivos de control adecuados para el programa NONMEM, y se han ido numerando correlativamente de forma ascendente.

La selección del modelo farmacocinético final a partir del básico se realiza mediante la integración de los siguientes criterios: cambio de la función mínima objetivo, error estándar de la estimación de los parámetros farmacocinéticos, correlaciones entre los distintos parámetros y dispersión de los residuales ponderados en función del tiempo (Beal and Sheiner 1992).

De los modelos analizados se representan las concentraciones experimentales (CP) de los anestésicos frente al tiempo (T), las concentraciones predichas poblacionales (PRED) frente al tiempo (T), las concentraciones predichas individuales (IPRED) frente al tiempo (T), las CP de los anestésicos frente a las PRED, las CP frente a IPRED, los residuales RES frente a PRED, los residuales ponderados (WRES) frente a PRED, los RES frente a T, los residuales ponderados individuales (WIRES) frente a T, los residuales individuales (IRES) frente a la PRED, los WIRES frente a la PRED, los IRES frente al T y los WRES frente al T.

Del modelo seleccionado, se obtuvieron las estimaciones bayesianas de los parámetros farmacocinéticos individuales mediante la opción POSTHOC del software NONMEM cuando fue utilizado el método de estimación de primer orden (FO).

Los parámetros farmacocinéticos individuales se han representado mediante histogramas, con el software SPSS 15.0

4.4.4. Selección del modelo farmacocinético con covariables

La influencia de las variables predictoras de carácter continuo y categórico sobre los parámetros farmacocinéticos (*PK*) de ropivacaína y bupivacaína se han analizado mediante un gráfico exploratorio de los datos obtenidos en la muestra de pacientes a estudio. Representando los parámetros farmacocinéticos individuales, aclaramiento *Cl* y volumen de distribución *Vd*, frente a variables antropométricas y analíticas, candidatas a tener influencia y se realiza la regresión lineal de todos los parámetros *PK* frente a las variables.

En la regresión lineal se incluye el análisis de varianza de la regresión.

A la vista de los resultados, se elaboran los modelos *PK* incorporando las variables candidatas, en librerías de control adecuadas para su análisis con el software NOMMEN.

En las variables continuas utilizaremos una expresión como la representada en la ecuación 4-13.

$$P = P_{\text{tipo}} + B \cdot (Cov - Cov_{\text{ref}}) \quad \text{Ecuación 4-13}$$

Expresión en la que P, es el parámetro PK, P_{tipo} es igual al valor del parámetro P cuando la covariable es igual al valor de referencia, B corresponde a la pendiente, siendo el valor que cambia el parámetro, Cov es la covariable en cuestión incluida y Cov_{ref} es el valor de dicha covariable utilizado como referencia en nuestra muestra.

Para las variables discretas se utilizará una expresión como la representada en la ecuación 4-14

$$P = P_{\text{tipo}} + B \cdot Cov \quad \text{Ecuación 4-14}$$

Por ejemplo en la variable sexo, si sexo es igual a 0, $P = P_{\text{tipo}}$, mientras que si sexo es igual a 1, $P = P_{\text{tipo}} + B$.

Los valores de referencia utilizados en cada una de las variables exploradas se describen en la tabla 4-3.

Tabla 4-3. Valores antropométricos, bioquímicos y hematológicos utilizados como referencia en la exploración del modelo farmacocinético con covariables.

Variable	Valor de referencia
Peso	70kg
Edad	75 años
Talla	160 cm
Creatinina sérica	1mg/dL
Hb	13 g/dL
Plaquetas	250 U·10 ³ /mm ³
Asa	3
Bmi	27 kg/cm ²

Para encontrar que covariables pueden ser susceptibles de ser incluidas en el modelo se dispone de la distribución de los valores individuales de variabilidad interindividual (ETA) vs. las covariables identificadas como posible influencia de variables predictoras.

Cuando una covariable mejoraba el modelo, se añadía una segunda, y así sucesivamente hasta que ya no mejorara más.

Los criterios para decidir si es significativa o no la mejora, es en base a la disminución de la Función Mínima Objetivo (FMO) que sigue una distribución Chi cuadrado.

De cada modelo analizado, se han representado las gráficas de bondad de ajuste siguiente: las concentraciones experimentales (CP) de los anestésicos frente al tiempo (T), las concentraciones predichas poblacionales(PRED) frente al tiempo (T), las concentraciones predichas individuales (IPRED) frente al tiempo (T), las CP de los anestésicos frente a las PRED, las CP frente a IPRED, los residuales RES frente a PRED, los residuales ponderados (WRES) frente a PRED, los RES frente a T , los WRES frente a T , los residuales individuales (IRES) frente a PRED, los residuales ponderados individuales (WIRES) frente a PRED, los IRES frente a T, los WIRES frente a T.

El modelo finalmente seleccionado, será utilizado para obtener el archivo de datos que posteriormente se utilizará en el análisis farmacocinético farmacodinámico FCFD, en particular permite estimar las cantidades remanentes en el lugar de inyección de bupivacaína y ropivacaína a los tiempos (T) en los cuales se dispone de medida de dolor, mediante la escala analógica visual.

4.4.5. Validación del modelo farmacocinético

La validación del modelo poblacional puede realizarse mediante una validación interna o externa. La validación del modelo poblacional puede ser analizada mediante la medida de las predicciones que provienen de los mismos datos utilizados para construir el modelo (exploración interna) o de datos diferentes (exploración externa).

En la presente memoria ha sido utilizada la validación interna, que hace referencia a diferentes técnicas de analizar los datos utilizados para construir el modelo. La comprobación visual predictiva (“Visual Predictive Check”) es una de esas técnicas donde se simulan 1000 pacientes utilizando las estimas del modelo final y se compara la distribución de los valores observados con los simulados. Se representa gráficamente la mediana y los intervalos de predicción del 90%. De manera que el modelo puede razonablemente predecir las concentraciones en el tiempo, si el 90% del intervalo de confianza cubre las concentraciones observadas y las observaciones deberían estar distribuidas alrededor de perfil típico. (Nick and Karlsson 2008).

4.5. ANÁLISIS FARMACODINÁMICO

Para realizar la evaluación de la respuesta del paciente se ha observado si el paciente ha presentado dolor en el postoperatorio, a los tiempos de muestreo de 2h, 6h, 12h, 24h.

Los valores obtenidos a través de la Escala Analógica Visual, se ha transformado a un valor dicotómico, de modo que cuando los valores obtenidos a través de la Escala Analgésica Visual era inferior a un valor crítico arbitrario, este tomaba el valor de 0, que corresponde con la ausencia de dolor, mientras que si el valor obtenido era superior este tomaba el valor de 1, que corresponde con la presencia de dolor.

En función de los datos obtenidos tras la transformación de la variable continua de dolor, en una variable dicotómica se representará gráficamente el porcentaje de pacientes con presencia de dolor a diferentes tiempos. Se realizará la representación de un diagrama de barras, en diferentes puntos de corte de la escalara analógica visual considerando como ausencia de dolor, valores de 1, 2 y 3.

Para la realización del análisis farmacodinámico, se ha elaborado otro archivo denominado **robupd.csv**, (en anexo 11). Este archivo se ha realizado a partir del archivo **robupk.csv**, al que se le ha incorporado en la variable tiempo, los tiempos en los que había respuesta medida, los valores de dolor según la escala analógica visual (EAV) en los tiempos que había una observación, así como la incorporación de la variable dolor discreta dicotómica, según las observaciones realizadas anteriormente, de modo que a cada tiempo que hay una observación del dolor, le corresponde un valor de dolor.

De manera que las variables que contiene el archivo **robupd.csv**, con las variables descritas para el archivo **robupk.csv** más las siguientes variables, que se describen a continuación:

EAV: Valor de dolor obtenido, según la escala analógica visual, para cada paciente a su tiempo correspondiente.

DOLOR: Especifica la presencia o ausencia de dolor, aun determinado tiempo, según criterios descritos anteriormente, siendo el valor 0 ausencia de dolor, y 1 presencia de dolor.

MDVEAV: La variable dependiente “missing”, donde los valores MDVEAV son:

0 DVEAV es una observación (DVEAV no es “missing”)

1 DVEAV no es una observación (DVEAV es “missing”). El dato DVEAV es ignorado

A partir del modelo farmacoestadístico poblacional, y del archivo **robupd.csv**, obtendremos la cantidad de ropivacaína (QA1) y la cantidad de bupivacaína (QA2), en el lugar de inyección a los tiempos donde hay una observación de dolor.

Se preparará un archivo denominado **datospd.csv**. (en anexo 12), que consistirá en el archivo **robupd.csv**, al que le añadimos QA1, y QA2

A partir de **datospd.csv**, se ha realizado una regresión logística, considerando como variable dependiente la variable respuesta dolor, en el que se consideran como variables independientes el efecto basal, el efecto de ropivacaína y el efecto de bupivacaína tal y como se expresa en la ecuación 4-15, y QA1 y QA2, como variables predictoras independiente.

Para cuantificar el efecto del fármaco se han considerado varios modelos diferentes, *modelo 1*, ausencia del efecto del fármaco (ecuación 4-16), modelo 2, modelo lineal donde el efecto del fármaco incrementa linealmente con la cantidad de fármaco en el plexo (ecuación 4-17), modelo Emax (ecuación 4-18), y modelo emax sigmoideo (ecuación 4-19).

Para el efecto basal se han considerado varias posibilidades, que el efecto sea constante o que evolucione con el tiempo, como muestra la ecuación 4-20.

$$\log it(p_i) = \ln\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = \beta_0 + E_{ropi} + E_{bupi} \quad \text{Ecuación 4-15}$$

$$E_{Far} = 0 \quad \text{Ecuación 4-16}$$

$$E_{Far} = \beta_{Far} \cdot Qa1 \quad \text{Ecuación 4-17}$$

$$E_{Far} = \frac{\beta_{Far}^{MAX} \cdot Qa1}{Qa1_{50} + Qa1} \quad \text{Ecuación 4-18}$$

$$E_{Far} = \frac{\beta_{Far}^{MAX} \cdot Qa1^h}{Qa1_{50}^h + Qa1^h} \quad \text{Ecuación 4-19}$$

$$\beta_0 = \beta_{0i} + \beta_0 \cdot tiempo \quad \text{Ecuación 4-20}$$

Expresiones en las que:

p = corresponde a la probabilidad de que dolor sea igual a 1

$1-p$ = probabilidad de que el dolor sea igual a 0

β_0 = logit de dolor cuando no existe ropivacaína ni bupivacaína en los plexos.

Qa1= cantidad de ropivacaína en los plexos.

Qa2= cantidad de bupivacaína en los plexos.

β_{ropi} = pendiente de logit del dolor para cantidades de ropivacaína, unidades que cambia el logit dolor por unidad adicional de fármaco.

β_{bupi} = pendiente de logit del dolor para cantidades de bupivacaína, unidades que cambia el logit dolor por unidad adicional de fármaco.

β_{Far}^{MAX} = efecto máximo

h = exponente de Hill

Se ha explorado las combinaciones descritas con el objeto de seleccionar el mejor modelo que satisface los datos.

La magnitud de la variabilidad interindividual en los parámetros β_0 , β_{ropi} , β_{bupi} se modeliza mediante modelos de varianza aditiva (ecuación 4-21, 4-22 y 4-23), y modelos de varianza exponencial (ecuación 4-24, 4-25 y 4-26).

$$\beta_{0j} = \beta_0^* + \eta \quad \text{Ecuación 4-21}$$

$$\beta_{ropij} = \beta_{ropi}^* + \eta \quad \text{Ecuación 4-22}$$

$$\beta_{bupij} = \beta_{bupi}^* + \eta \quad \text{Ecuación 4-23}$$

$$\beta_{0j} = \beta_0^* \cdot \exp(\eta) \quad \text{Ecuación 4-24}$$

$$\beta_{ropij} = \beta_{ropi}^* \cdot \exp(\eta) \quad \text{Ecuación 4-25}$$

$$\beta_{bupij} = \beta_{bupi}^* \cdot \exp(\eta) \quad \text{Ecuación 4-26}$$

Expresiones en las que $\beta_{0j}, \beta_{ropij}, \beta_{bupij}$ es el parámetro del j-ésimo individuo y $\beta_0^*, \beta_{ropi}^*$ y β_{bupi}^* es el parámetro poblacional y η es la diferencia del parámetro del individuo respecto a la media de la población, y se asume que es una variable aleatoria independiente con media 0 y varianza ω^2 .

La magnitud de la variabilidad residual en la logit de p_i se modelizó mediante modelos de varianza aditiva (ecuación 4-27)

$$\log it(p_{ij}) = \log it(p_{ij}^*) + \varepsilon_{ij} \quad \text{Ecuación 4-27}$$

Donde p_{ij} es probabilidad en el momento i-ésimo en el paciente j-ésimo, de presentar dolor, p_{ij}^* es la predicción de la probabilidad en el momento i-ésimo en el paciente j-ésimo, de presentar dolor realizada por el modelo farmacodinámico y ε_{ij} representa la diferencia en el logit de la probabilidad i-ésima en el paciente j-ésimo de presentar dolor y el logit de la predicción

realizada por el modelo farmacodinámico y se asume que es una variable aleatoria independiente con media 0 y varianza σ^2 .

El modelo farmacodinámico, ha sido implementado en NOMMEN. Se han realizado las siguientes gráficas: cantidad de ropivacaína (QA1) frente al tiempo, cantidad de bupivacaína (QA2) frente al tiempo, dolor y probabilidad de dolor estimada por el modelo PE frente a QA1 y dolor y probabilidad de dolor estimada por el modelo PE frente QA2 y, dolor y probabilidad de dolor estimada por el modelo PE frente al tiempo.

Si procede se realizará el análisis de las variables predictoras, para ello se realizará un análisis gráfico exploratorio de β_{0j} , β_{ropij} , β_{bupij} frente a las variables antropométricas, y analíticas, candidatas a tener influencia, y se realizará la regresión lineal.

En la regresión lineal se incluirán el análisis de varianza de la regresión.

A la vista de los resultados, se elaborarán los modelos farmacodinámicos incorporando las variables candidatas, en librerías de control adecuadas para su análisis con el software NOMMEN. Las variables a explorar son: edad, peso, sexo, talla, creatinina sérica, hemoglobina, plaquetas, asa, y el índice de masa corporal.

Otra variable de respuesta analizada es el tiempo transcurrido hasta la demanda de medicación analgésica, la cual se ha explorado mediante análisis de curvas de supervivencia Kaplan–Meier, y curvas de regresión de COX, con la aplicación informática **SPSS 15.0**, con la finalidad de observar el tiempo que el paciente permanece sin necesidad de añadir tratamiento analgésico.

También se ha realizado la gráfica representando la supervivencia acumulada hasta el rescate analgésico.

Posteriormente se ha explorado la posible influencia de las variables antropométricas, bioquímicas y hematológicas sobre la supervivencia acumulada hasta el rescate analgésico.

Para ello se ha elaborado un archivo con las siguientes variables:

ID: Identificación de los pacientes, número correlativo de acuerdo al orden en que fueron reclutados.

TIME: Tiempo al que se realiza la observación sobre necesidad de rescate analgésico.

ANALGESIA: Variable que recoge si se ha administrado algún fármaco analgésico de rescate, siendo el valor 1 el que corresponde a administración de analgésico, y 2 a la no administración de analgésico.

SEXO: Sexo de cada uno de los pacientes, siendo el valor 1 el que corresponde a los hombres y 2 a las mujeres.

PESO: Peso en (kg) de cada uno de los pacientes incluidos en el análisis

CRS: Creatinina sérica de los pacientes expresada en mg/dl

TALLA: Talla de los pacientes incluidos expresada en cm

BMI: Índice de Masa Corporal expresada como kg/m^2 .

5. RESULTADOS

5.1. DETERMINACIÓN DE BUPIVACAÍNA Y ROPIVACAÍNA EN PLASMA.

La figura 5.1 muestra el cromatograma obtenido tras pinchar una muestra de suero con 10 µg/mL de bupivacaína y 8 µg/mL de ropivacaína en las condiciones cromatográficas descritas en el apartado de materiales y métodos. El tiempo de retención para la **ropivacaína** fue de **2.49 min.** y para la **bupivacaína** de **4.06 min.**

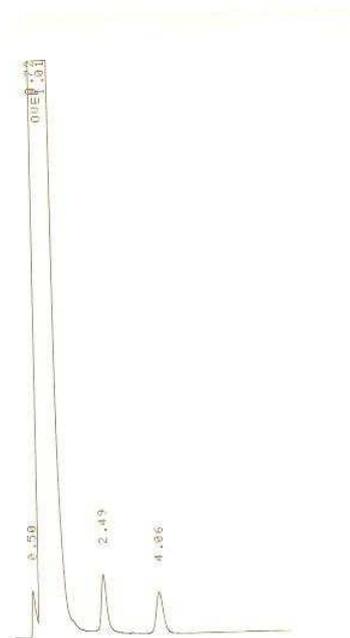


Figura 5.1 Cromatograma con los tiempos de retención para la ropivacaína y la bupivacaína.

5.2. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA

5.2.1. Linealidad

En las figuras 5-2 y 5-3, se muestran los diferentes puntos experimentales que se han obtenido, tras procesar los patrones de calibración de ropivacaína y bupivacaína, cada uno de los días de procesado de muestras, a partir de los cuales se han obtenidos las diferentes rectas de calibración.

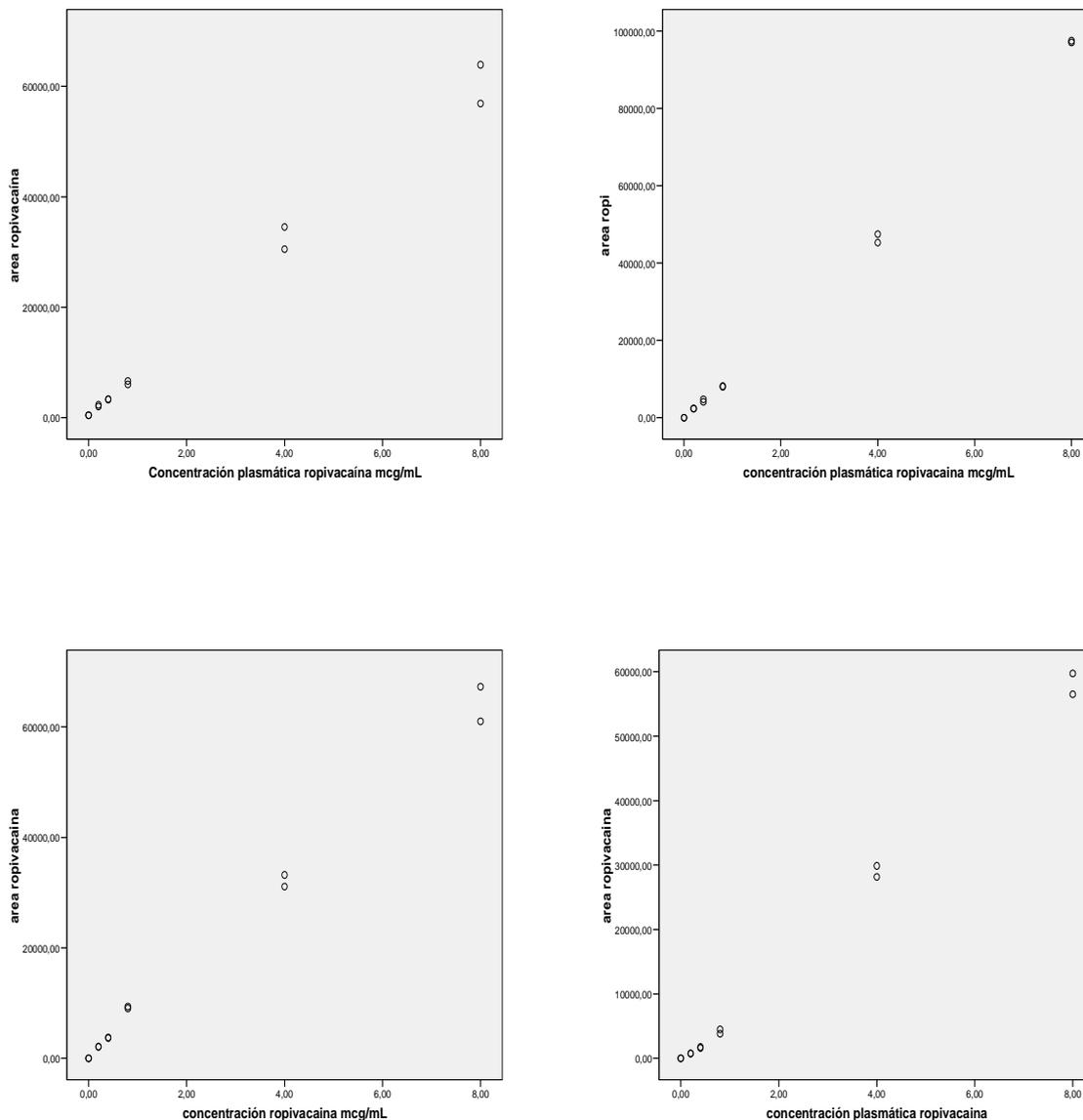


Figura 5.2 Gráficas linealidad de ropivacaína día 1, 2, 3 y 4 de procesamiento de muestras.

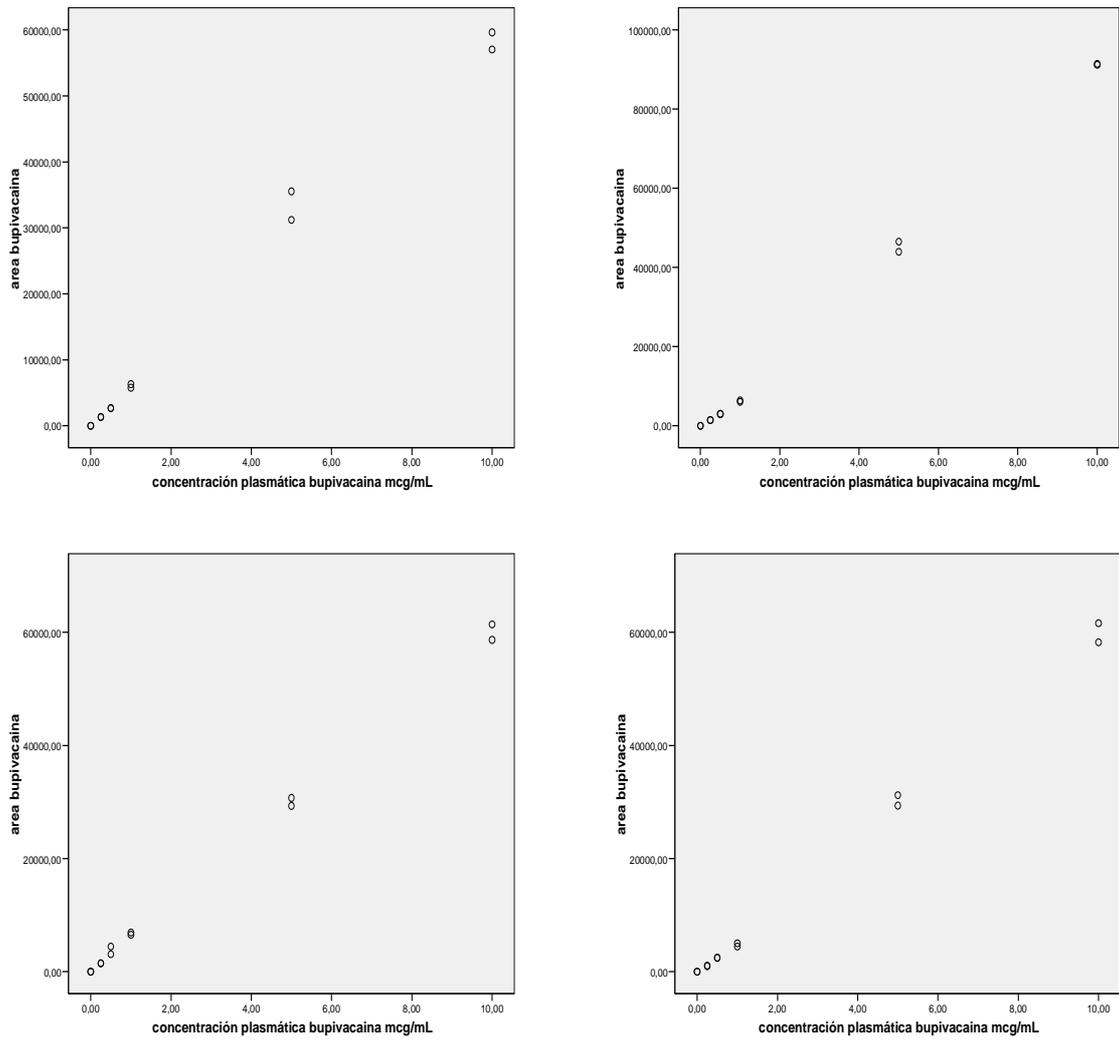


Figura 5.3 Gráficas linealidad de bupivacaína día 1, 2, 3, y 4 de procesamiento de muestras

En las tablas 5-1, 5-2, 5-3, 5-4, 5-5, 5-6, 5-7 y 5-8, se muestran las rectas de calibración obtenidas, con y sin ordenada en el origen, así como sus correspondientes coeficientes de correlación y los parámetros estadísticos de regresión obtenidos por ajuste de mínimos cuadrados, utilizando el área de ropivacaína y el área de la bupivacaína como variables independientes en sus correspondientes rectas y la concentración del fármaco como variable dependiente.

Tabla 5-1 Recta de calibración de ropivacaína día 1.

	$r = b_{(0)} + b_{(1)} * C_t$		$r = b_{(1)} * C_t$
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
R		0,997	0,998
r²		0,993	0,996
Media	640,83	7565,38	7671,60
Error estándar	726,59	197,95	155,50
SSr		3,98*10⁷	4,30*10⁷
F		0,77	
Significación estadística *			NS

Tabla 5-2 Recta de calibración de ropivacaína día 2

	$r = b_{(0)} + b_{(1)} * C_t$		$r = b_{(1)} * C_t$
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
R		1,00	1,00
r²		0,99	0,99
Media	-709,56	12148,05	12030,43
Error estándar	402,47	109,65	94,99
SSr		1,22*10⁷	1,6*10⁷
F		3,1	
Significación estadística *			NS

Tabla 5-3 Recta de calibración de ropivacaína día 3

	$r = b_{(0)} + b_{(1)} * C_t$		$r = b_{(1)} * C_t$
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
R		0,99	0,99
r^2		0,99	0,99
Media	1481,35	7501,89	7747,42
Error estándar	828,59	225,74	196,21
SSr		$5,18 * 10^7$	$6,84 * 10^7$
F		3,19	
Significación estadística *			NS

Tabla 5-4 Recta de calibración de ropivacaína día 4

	$r = b_{(0)} + b_{(1)} * C_t$		$r = b_{(1)} * C_t$
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
R		0,99	0,99
r^2		0,99	0,99
Media	898,93	7905,62	8054,63
Error estándar	653,77	178,11	146,96
SSr		$3,23 * 10^7$	$3,84 * 10^7$
F		1,89	
Significación estadística *			NS

Tabla 5-5 Recta de calibración de bupivacaína día 1

	$r = b_{(0)} + b_{(1)} * C_t$		$r = b_{(1)} * C_t$
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
R		0,996	0,998
r^2		0,993	0,995
Media	327,85	5955,16	5674,05
Error estándar	733,57	159,88	154,20
SSr		$4,06 * 10^7$	$6,60 * 10^7$
F		0,20	
Significación estadística *			NS

Tabla 5-6 Recta de calibración de bupivacaína día 2

	$r = b_{(0)} + b_{(1)} * C_t$		$r = b_{(1)} * C_t$
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
R		0,99	0,99
r^2		0,98	0,99
Media	-647,25	5759,88	5674,05
Error estándar	912,33	198,84	154,19
SSr		$6,29 * 10^7$	$6,60 * 10^7$
F		0,5	
Significación estadística *			NS

Tabla 5-7 Recta de calibración de bupivacaína día 3

	$r = b_{(0)} + b_{(1)} * C_t$		$r = b_{(1)} * C_t$
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
R		0,99	0,99
r ²		0,99	0,99
Media	303,70	5827,00	5867,14
Error estándar	621,16	135,38	103,64
SSr		2,91*10 ⁷	2,98*10 ⁷
F			0,23
Significación estadística *			NS

Tabla 5-8 Recta de calibración de bupivacaína día 4

	$r = b_{(0)} + b_{(1)} * C_t$		$r = b_{(1)} * C_t$
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
R		0,99	1,00
r ²		0,99	0,99
Media	343,42	5966,41	6011,95
Error estándar	304,70	66,41	53,34
SSr		7,01*10 ⁶	7,90*10 ⁶
F			1,27
Significación estadística *			NS

De acuerdo al criterio F de Snedecor para los grados de libertad empleados, la F calculada no evidenció diferencias estadísticamente significativas en la varianza de ambos modelos de regresión. Teniendo en cuenta que las ordenada en el origen $b_{(0)}$ no es significativamente distinta de

cero, para el cálculo de las concentraciones experimentales de bupivacaína y ropivacaína, se seleccionó el modelo sin ordenada en el origen.

5.2.2. Reproducibilidad de la técnica analítica.

En las tablas 5-9 y 5-10 se muestran, para cada fármaco y para cada disolución control ensayada, la media de los valores de concentración obtenidos, su desviación estándar (SD), así como los coeficientes de variación CV para cada concentración.

Tabla 5-9 Reproducibilidad intradía para la ropivacaína

Control	Control bajo			Control medio			Control alto		
	$C_{ropi\ exp} (mcg/mL)=0,2$			$C_{ropi\ exp} (mcg/mL)=0,8$			$C_{ropi\ exp} (mcg/mL)=4$		
	media	SD	CV	media	SD	CV	media	SD	CV
	mcg/ml	mcg/ml	(%)	mcg/ml	mcg/ml	(%)	mcg/ml	mcg/ml	(%)
Sesión día 1	0,26	0,01	2,66	0,87	0,03	4,08	4,20	0,13	3,20
Sesión día 2	0,23	0,02	9,02	0,84	0,04	5,05	3,79	0,11	2,80
Sesión día 3	0,22	0,02	9,77	0,89	0,01	0,80	4,34	0,20	4,72
Sesión día 4	0,17	0,01	4,04	0,79	0,06	7,16	3,99	0,20	4,96

Tabla 5-10 Reproducibilidad intradía para la bupivacaína

Control	Control bajo			Control medio			Control alto		
	$C_{bupi\ exp}(mcg/mL)=0,25$			$C_{bupi\ exp}(mcg/mL)=1,0$			$C_{bupi\ exp}(mcg/mL)=5,0$		
	media	SD	CV	media	SD	CV	media	SD	CV
	mcg/ml	mcg/ml	(%)	mcg/ml	mcg/ml	(%)	mcg/ml	mcg/ml	(%)
Sesión día 1	0,30	0,03	9,43	1,01	0,03	2,80	5,08	0,18	3,61
Sesión día 2	0,31	0,01	2,24	0,95	0,01	0,75	4,77	0,02	0,44
Sesión día 3	0,26	0,02	8,32	0,98	0,01	1,44	5,29	0,11	2,14
Sesión día 4	0,26	0,00	0,00	0,91	0,01	0,77	5,05	0,23	4,61

En las tablas 5-11 y 5-12 se muestra el cálculo de la exactitud de la técnica para cada una de las sesiones.

Tabla 5-11 Exactitud para la ropivacaína.

	Control bajo	Control medio	Control alto
	$C_{ropi} \text{ exp (mcg/mL)=0,20}$	$C_{ropi} \text{ exp (mcg/mL)=0,8}$	$C_{ropi} \text{ exp (mcg/mL)=4,0}$
	error	error	error
Sesión 1	0,06	0,07	0,20
Sesión 2	0,03	0,04	-0,21
Sesión 3	0,02	0,09	0,34
Sesión 4	-0,03	-0,01	0,01

Tabla 5-12 Exactitud para la bupivacaína

	Control bajo	Control medio	Control alto
	$C_{bupi} \text{ exp (mcg/mL)=0,25}$	$C_{bupi} \text{ exp (mcg/mL)=1,0}$	$C_{bupi} \text{ exp (mcg/mL)=5,0}$
	error	error	error
Sesión 1	0,05	0,01	0,08
Sesión 2	0,06	-0,05	-0,23
Sesión 3	0,01	-0,02	0,29
Sesión 4	0,01	-0,09	0,05

El valor estimado como límite de cuantificación (LC) de ropivacaína en plasma fue de 0.09 µg/mL y el de bupivacaína fue de 0,15 µg/mL (criterio 3s).

5.3. PACIENTES

5.3.1. Características antropométricas y clínicas de los pacientes seleccionados

Las características antropométricas recogidas de los pacientes incluidos en el estudio se indican en la tabla 5-13.

Tabla 5-13 Datos de las características antropométricas y del estado físico de los pacientes.

	Media	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad (años)	75,13	75,00	7,74	60	95
Peso (kilogramos)	69,25	70,00	14,07	38	103
Talla (centímetros)	157,06	158,00	8,86	135	171
Asa (puntos)	2,63	3,00	0,61	2	4
Bmi (kg/m ²)	26,98	27,50	6,42	18	36
Sexo					
hombres n=13 (40%)					
mujeres n=19 (60%)					

Los antecedentes clínicos de mayor prevalencia en los pacientes incluidos en el estudio fueron hipertensión arterial (HTA) en 9 pacientes, y diabetes mellitus no insulino dependiente e insuficiencia cardiaca en 3 pacientes.

En la figura 5.4 se incluyen los antecedentes de prevalencia, de dos o mayor, de los pacientes.

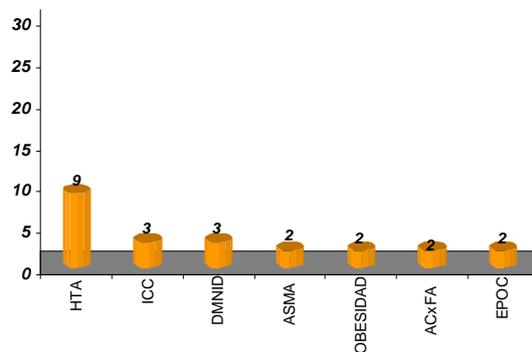


Figura 5.4 antecedentes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

5.4. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

5.4.1. Análisis descriptivo

El presente estudio ha supuesto la monitorización de 88 concentraciones plasmáticas de ropivacaína y de bupivacaína (2.75 muestras por paciente).

En 27 pacientes (84,4%) se obtuvieron 3 muestras, 2 muestras fueron obtenidas en 2 pacientes (6,3%) y 1 muestra fue obtenida de 3 pacientes (9,3%) respectivamente.

El análisis farmacocinético de ropivacaína y bupivacaína ha sido posible realizarlo, sin grandes sesgos en la recogida de la información, por la elevada adherencia al protocolo de tratamiento establecido,

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les administró la mezcla de los anestésicos, aunque no se realizaron todas las extracciones a todos los

pacientes, este aspecto se resalta por la dificultad inherente a este tipo de estudios, en el ámbito asistencial y también por tratarse de una estrategia de monitorización de ropivacaína y bupivacaína que se ha incorporado a la práctica del hospital de forma voluntaria. No obstante, la variabilidad en los tiempos reales a los que se realizaron las extracciones de muestras de sangre, ponen de manifiesto como una importante fuente de variabilidad residual en el modelo farmacostatístico (Schumacher 1985).

Las concentraciones de ropivacaína y bupivacaína de cada individuo a los diferentes tiempos se detallan en el anexo IV.

En las tablas 5-14 y 5-15 se detallan los parámetros estadísticos descriptivos de las concentraciones obtenidas a diferentes tiempos para cada uno de los fármacos.

Tabla 5-14 Parámetros estadísticos descriptivos de las concentraciones obtenidas a diferentes tiempos de la ropivacaína.

<i>Tiempo</i> (horas)	<i>n</i>	<i>Concent.</i> <i>mínima</i> µg/mL	<i>Concent.</i> <i>máxima</i> µg/mL	<i>Concent.</i> <i>media</i> µg/mL	<i>Concent.</i> <i>mediana</i> µg/mL	<i>Desviación</i> <i>estándar</i>	<i>Límite</i> <i>inferior</i> IC 95%	<i>Límite</i> <i>superior</i> IC 95%
1	30	0,77	5,79	2,51	2,16	1,39	1,99	3,03
4	29	0,48	7,27	2,11	1,61	1,59	1,50	2,70
24	28	0,15	2,64	0,67	0,62	0,47	0,49	0,86

Tabla 5-15 Parámetros de las concentraciones obtenidas a diferentes tiempos de la bupivacaína.

Tiempo (horas)	n	Concent. mínima $\mu\text{g/mL}$	Concent. máxima $\mu\text{g/mL}$	Concent. media $\mu\text{g/mL}$	Concent. mediana $\mu\text{g/mL}$	Desviación estándar	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
1	30	0,15	1,20	0,48	0,47	0,23	0,40	0,57
4	29	0,00	0,66	0,25	0,24	0,14	0,19	0,30
24	28	0,00	0,49	0,15	0,14	0,12	0,10	0,20

Los valores de concentraciones plasmáticas y el correspondiente tiempo de extracción, de ropivacaína y bupivacaína se representa en la figura 5.5.

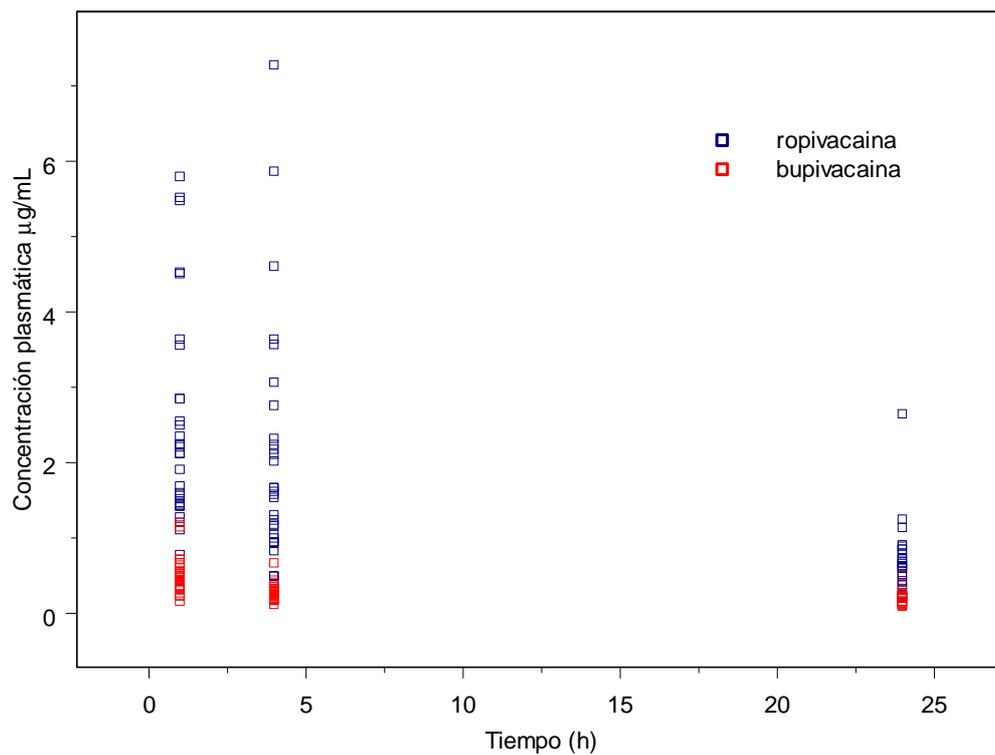


Figura 5.5 Concentraciones plasmáticas de ropivacaína y bupivacaína obtenidas en función del tiempo.

En la figura 5.6 se representan todas las concentraciones de ropivacaína frente al tiempo, a la 1 horas, 4 horas y 24 horas, tiempos a los que se han establecido las extracciones plasmáticas de los pacientes incluidos.

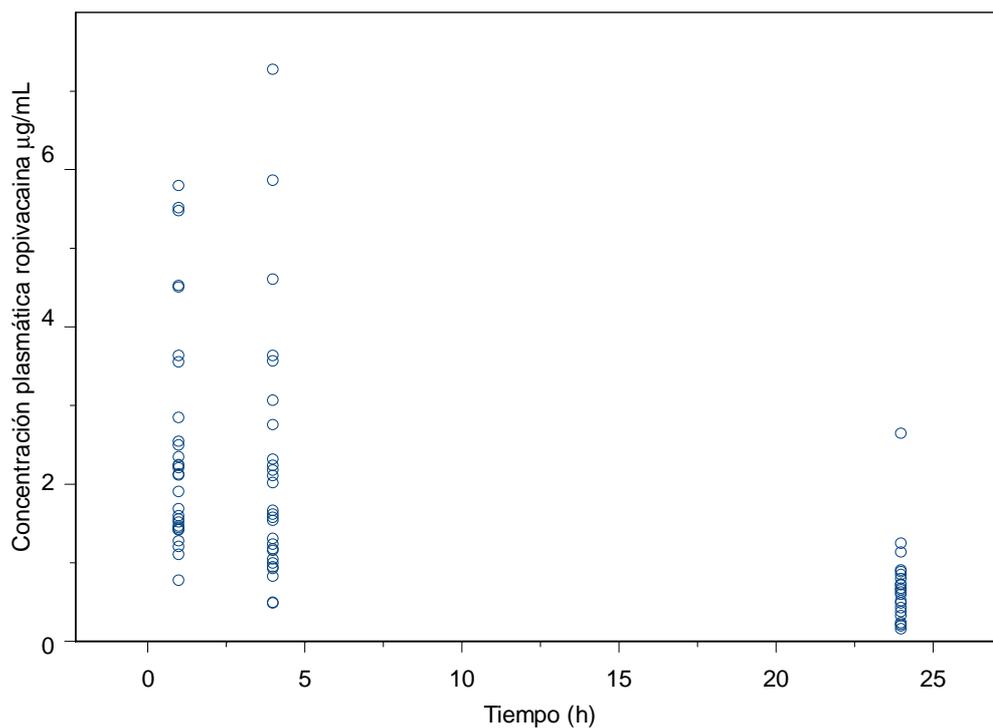


Figura 5.6 Concentraciones plasmáticas de ropivacaína a los diferentes tiempos de muestreo.

En la figura 5.7 se representan todas las concentraciones de ropivacaína frente al tiempo, a la 1 horas, 4 horas y 24 horas, tiempos a los que se han establecido las extracciones plasmáticas de los pacientes incluidos.

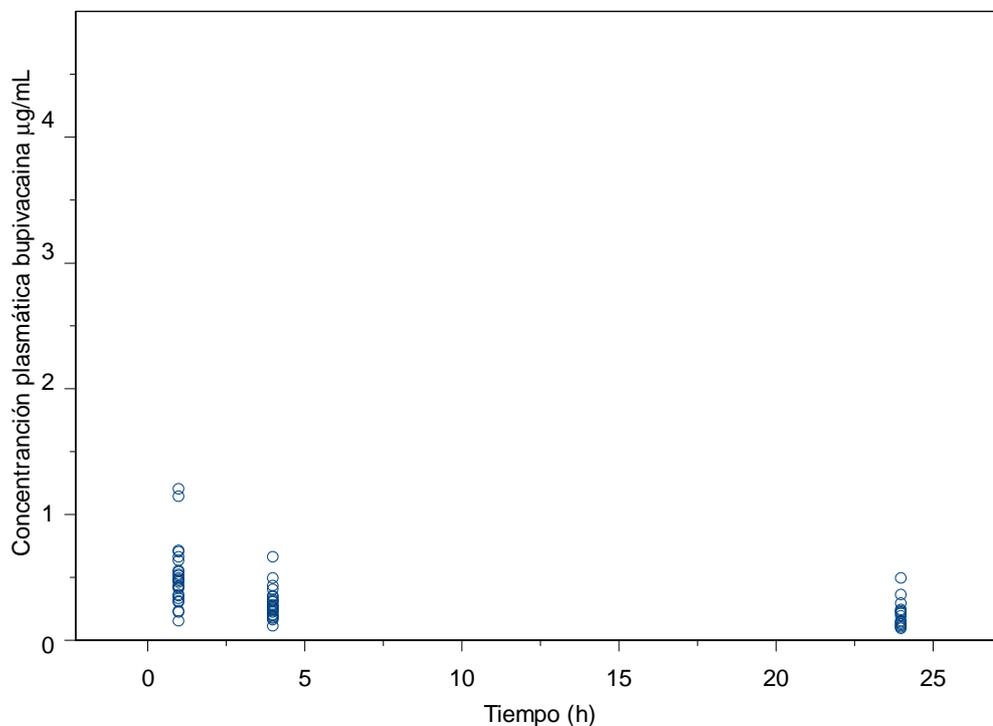


Figura 5.7 Concentraciones plasmáticas de bupivacaína a los diferentes tiempos de muestreo.

5.4.2. Selección del modelo farmacocinético base

Los resultados del análisis farmacocinético poblacional por el método no lineal de efectos mixtos considerando un modelo de varianza interindividual exponencial son descritos mediante parámetros de efecto fijo, parámetros de efecto aleatorio, variabilidad interindividual e intraindividual con sus correspondiente errores estándares. También la función mínima objetivo (FMO) correspondiente a cada ajustado.

Algunos modelos fueron muy sensibles a las estimas iniciales utilizadas, por lo que hubo que hacer el análisis con diferentes estimas iniciales para así llegar a la mejor convergencia.

En la tabla 5-16 se exponen los modelos explorados más destacados.

Tabla 5-16. Características de los principales modelos explorados.

Modelo	Ropivacaína	Bupivacaína	Características de los modelos	Función objetivo
2	monocompartimental	monocompartimental	Variabilidad aditiva etas no covarían	-151,207
3	monocompartimental	monocompartimental	Variabilidad exponencial etas no covarían	-157,855
4	monocompartimental	monocompartimental	eta 3 fijada a 0	-150,55
5	monocompartimental	monocompartimental	eta 1 y eta 3 covarían, eta 3 fijada a 0	-158,303
6	monocompartimental	monocompartimental	etas no covarían, eta 3 y eta 6 fijadas a 0.	-142,245
7	monocompartimental	monocompartimental	etas no covarían, eta 5 y eta 6 fijadas a 0.	-139,244
8	monocompartimental	monocompartimental	vdr vdb clr clb dependen de peso	
9	bicompartimental	bicompartimental	Variabilidad exponencial etas no covarían	-183,205
10	monocompartimental	monocompartimental	Variabilidad exponencial etas no covarían vdr vdb clr clb dependen de peso	-162,912
11	monocompartimental	monocompartimental	Variabilidad exponencial etas no covarían vdr y vdb dependen de peso	-161,967
14	monocompartimental	bicompartimental	Variabilidad exponencial eta 1 y eta 2 covarían, eta 3 fijada a 0	-186,031
15	monocompartimental	bicompartimental	exponencial eta 1 y eta 2 covarían, eta 3 fijada a 0	-186,025

ETA 1: aclaramiento de ropivacaína (CL_R); ETA 2 volumen de distribución de ropivacaína (VD_R); ETA 3 constante de absorción de ropivacaína (KA_R); ETA 4 aclaramiento de bupivacaína (CL_B); ETA 5 volumen de distribución de bupivacaína (VD_B) y ETA 6 constante de absorción de bupivacaína (KA_B).

En el modelo 15 se han considerado las características del modelo 14, a diferencia del lugar de administración del anestésico, con el objetivo de una

mayor aproximación a la realidad, considerando 2 lugares de administración, plexo lumbar y nervio ciático, tal y como se describe en la figura 5.8

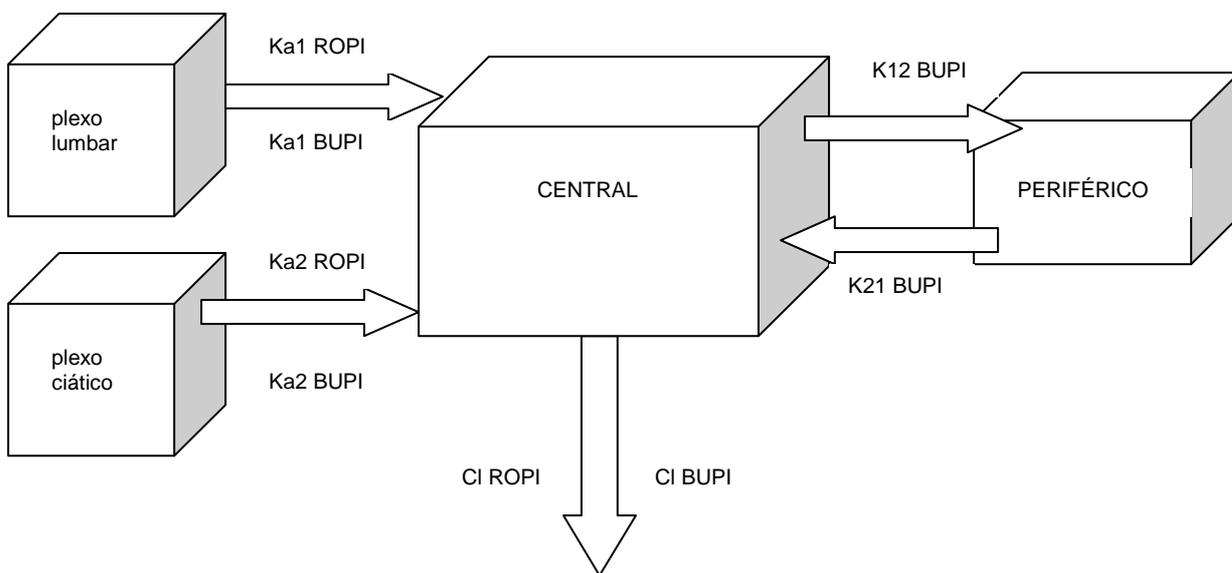


Figura 5.8 Modelo monocompartimental para ropivacaína y bicompartimental para bupivacaína con dos sitios de administración anestésica.

Dado que la consideración de administración de anestésicos en dos sitios no mejora el modelo, el modelo seleccionado tras evaluar varias posibilidades ha sido el modelo 14, que corresponde a un modelo monocompartimental con cinética de incorporación de orden 1 para ropivacaína y bicompartimental con cinética de incorporación de orden 1 para bupivacaína, y eliminación de orden 1 para los dos fármacos, tal y como se muestra en la figura 5.9 y figura 5.10.

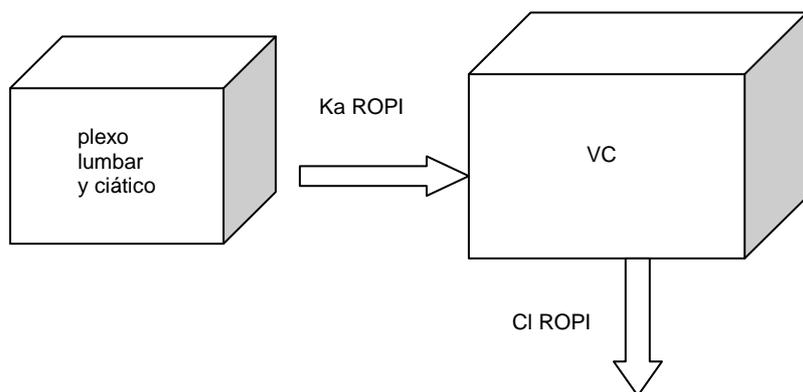


Figura 5.9 Modelo monocompartimental para ropivacaína con un sitio de administración anestésica.

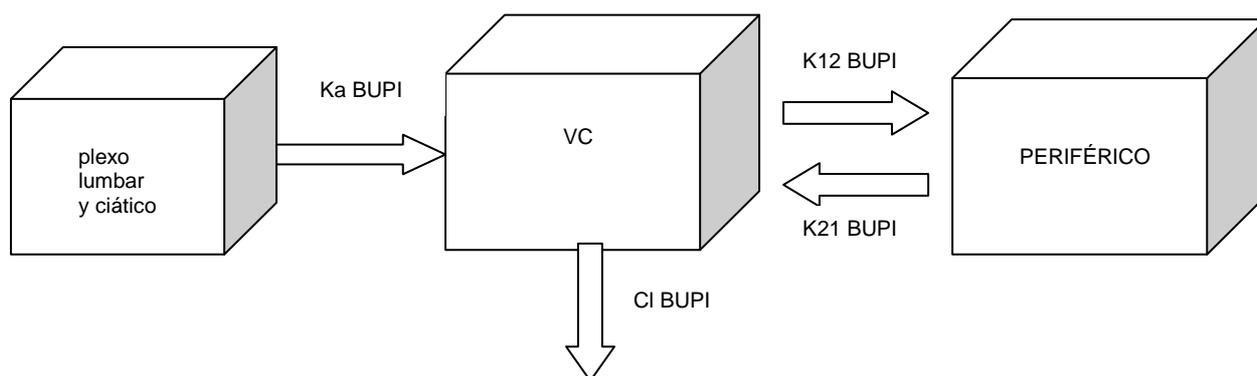


Figura 5.10 Modelo bicompartimental para bupivacaína con un sitio de administración anestésica.

En las tablas 5-17, y 5-18, se muestran los valores finales del modelo seleccionado.

Tabla 5-17 Parámetros farmacocinéticos de la ropivacaína del modelo 14.

Parámetros PK ropivacaína	Valor	Error estándar estimación %	Variabilidad interindividual expresada como coeficiente de variación en tanto por 1	Error estándar estimación %
Cl_{ropi} (L/h)	3.61	11.6	0.53	50
Vd_{ropi} (L)	63.2	14.4	NE	NE
Ka_{ropi} (h ⁻¹)	2.21	34.8	0.40	54.6
Varianza residual			0.23	

Tabla 5-18 Parámetros farmacocinéticos de la bupivacaína del modelo 14.

Parámetros PK bupivacaína	Valor	Error estándar estimación %	Variabilidad interindividual expresada como coeficiente de variación en tanto por 1	Error estándar estimación %
Cl_{bupi} (L/h)	4.42	58.4	0.62	25.2
Vc_{bupi} (L)	7.77	175.0	0.93	124.6
Ka_{bupi} h ⁻¹	1.36	14.6	3.28	138.3
K_{12bupi} h ⁻¹	17.6	162.5	NE	NE
K_{21bupi} h ⁻¹	0.334	25.2	NE	NE
Vdee_{bupi} (L)	417.20			
Varianza residual			0.23	

NE: no estimado

El cálculo de la Vdee de bupivacaína se ha realizado mediante la ecuación 5-1.

$$Vdee_{bupi} = \left(1 + \frac{k_{12}}{k_{21}}\right) \cdot Vc_{bupi} \quad \text{Ecuación 5-1}$$

A partir de los datos resultantes, según el modelo 14 se ha representado las gráficas de bondad de ajuste.

Se ha representado, por paciente, las concentraciones de ropivacaína y de bupivacaína frente al tiempo, las concentraciones predichas (PRED) frente al tiempo, y las predichas individuales (IPRED) frente al tiempo. ANEXO 5.

Del modelo 14 se han realizado las gráficas de bondad de ajuste para el conjunto de los pacientes estudiados. Estas gráficas se representan en las figuras 5.11, a la 5.24.

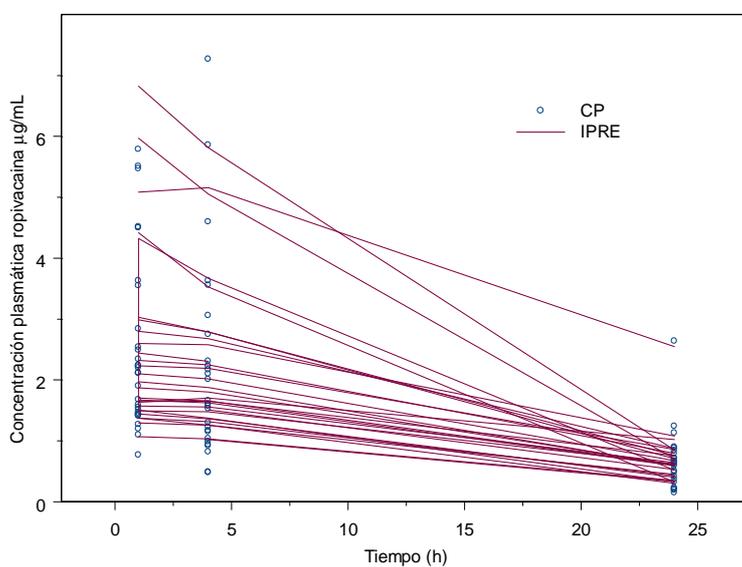


Figura 5.11 Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas (CP) de ropivacaína y de las predicciones individuales (IPRE) obtenidas por el modelo 14.

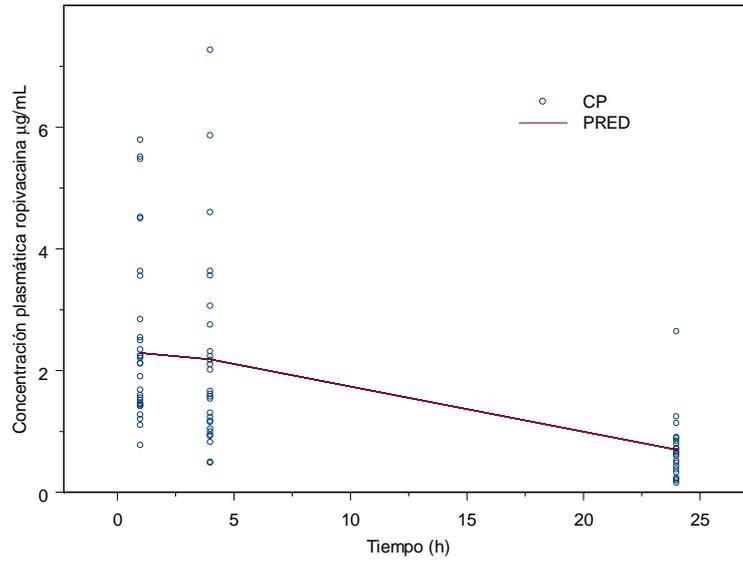


Figura 5.12 Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas (CP) de ropivacaína y de las predicciones poblacionales (PRED) obtenidas por el modelo 14.

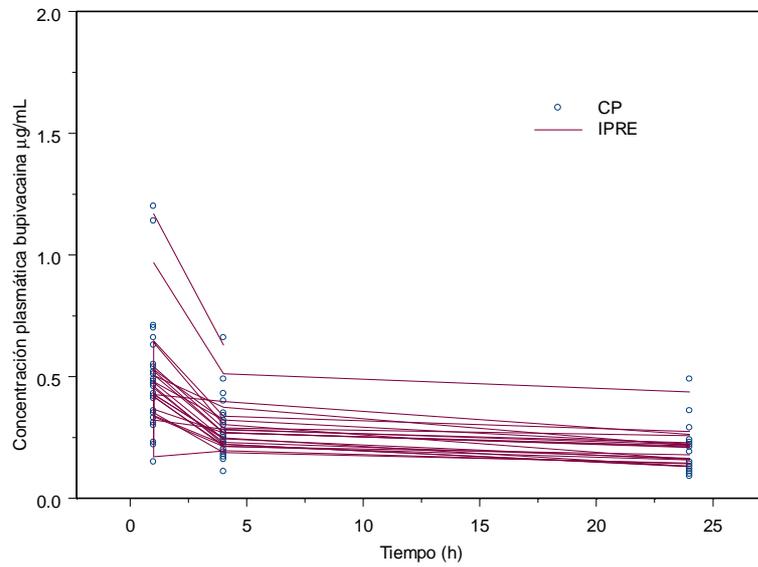


Figura 5.13 Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas (CP) de bupivacaína y de las predicciones individuales (IPRE) obtenidas por el modelo 14.

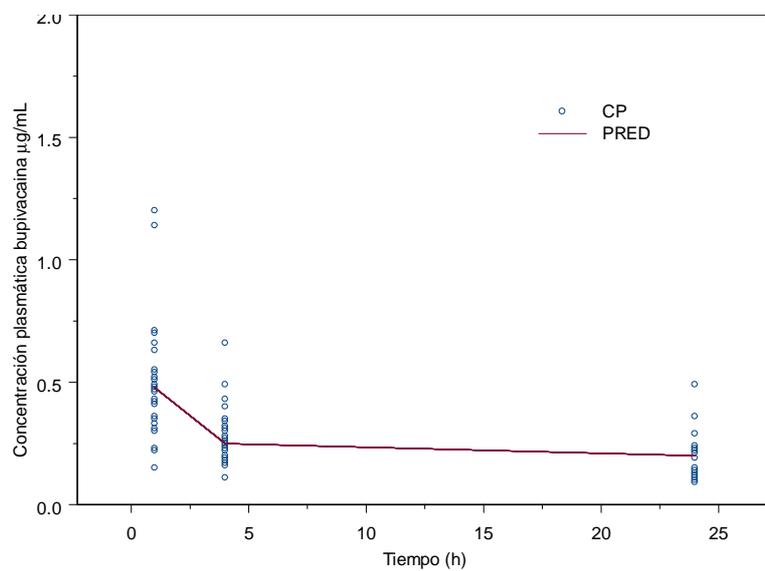


Figura 5.14 Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas (CP) de bupivacaína y las predicciones poblacionales (PRED) obtenidas por el modelo 14.

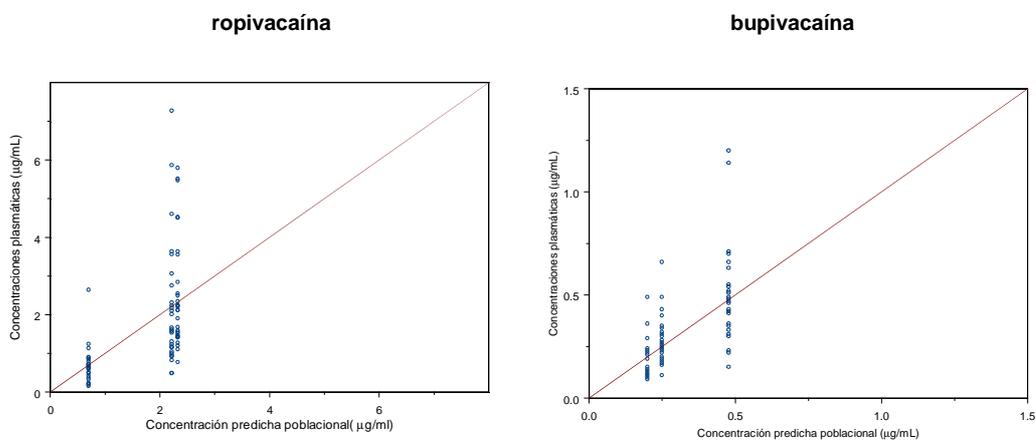


Figura 5.15. Relación entre las concentraciones plasmáticas obtenidas y las predicciones poblaciones por el modelo 14.

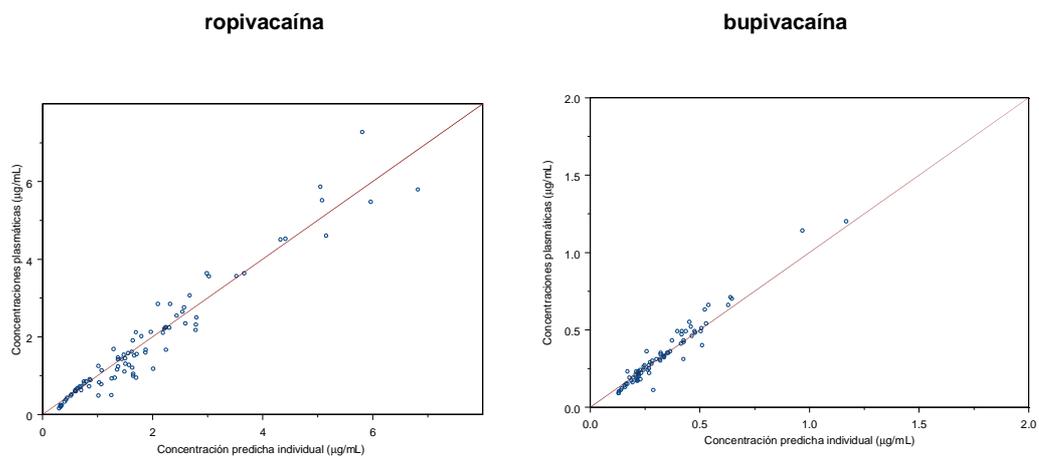


Figura 5.16 Relación entre las concentraciones plasmáticas obtenidas y las predicciones individuales por el modelo 14.

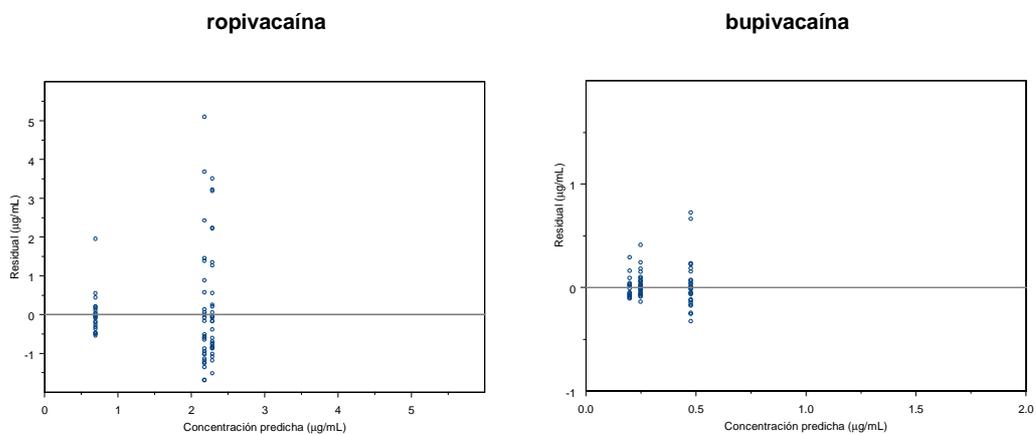


Figura 5.17 Relación entre los residuales y las predicciones poblacionales obtenidas por el modelo 14.

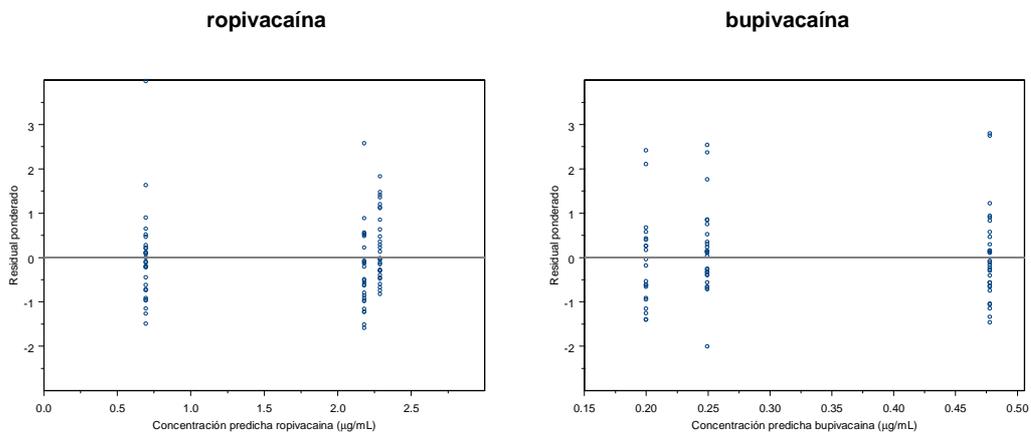


Figura 5.18 Relación entre los residuales ponderados y las predicciones poblacionales obtenidas por el modelo 14.

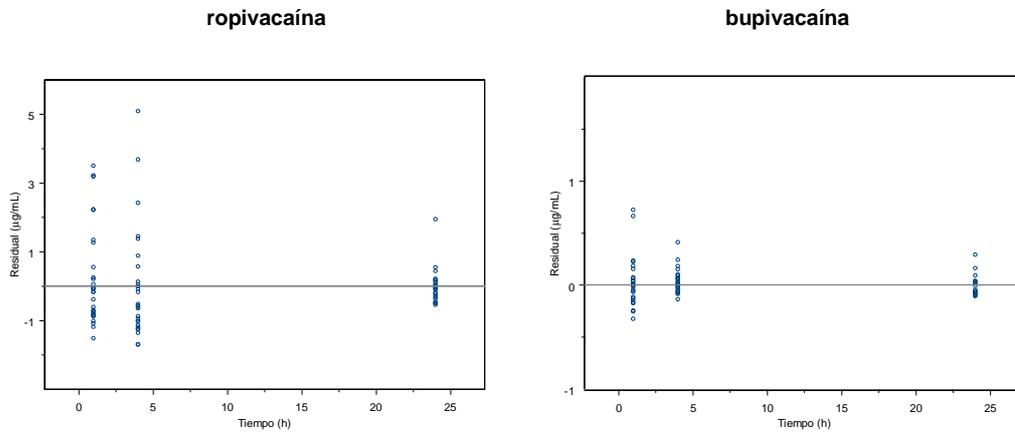


Figura 5.19 Evolución temporal de los residuales obtenidos por el modelo 14

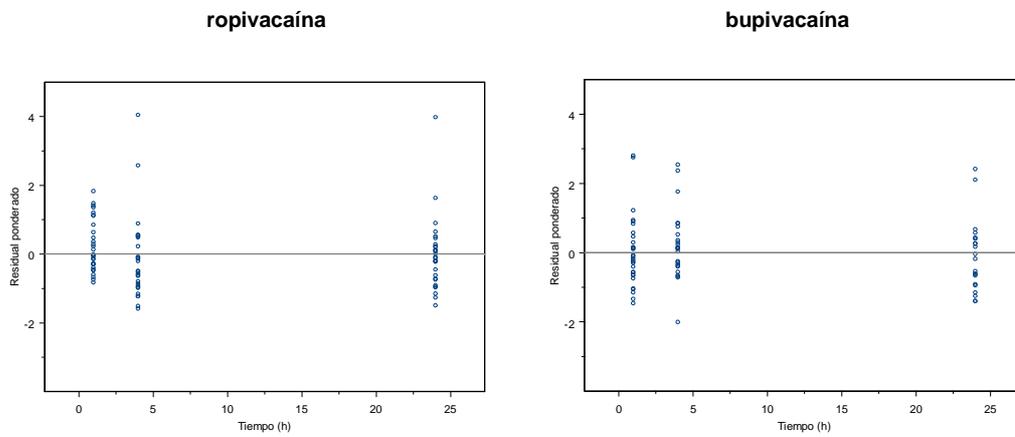


Figura 5.20 Evolución temporal de los residuales ponderados obtenidos por el modelo 14.

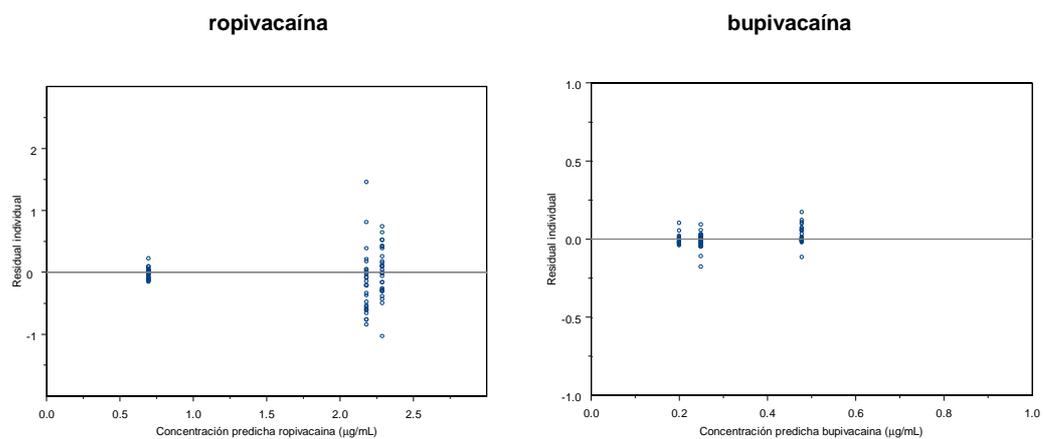


Figura 5.21 Relación entre los residuales individuales y las predicciones poblacionales obtenidas por el modelo 14

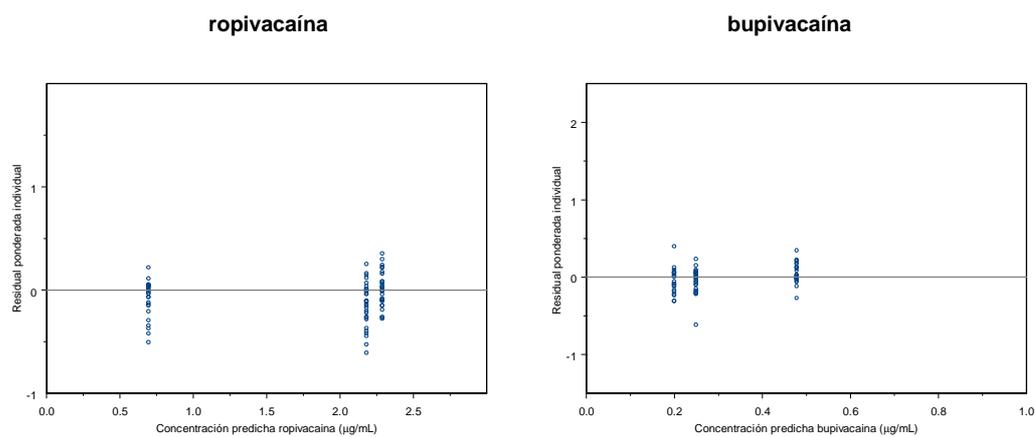


Figura 5.22 Relación entre los residuales ponderados individuales y las predicciones poblacionales obtenidas por el modelo 14.

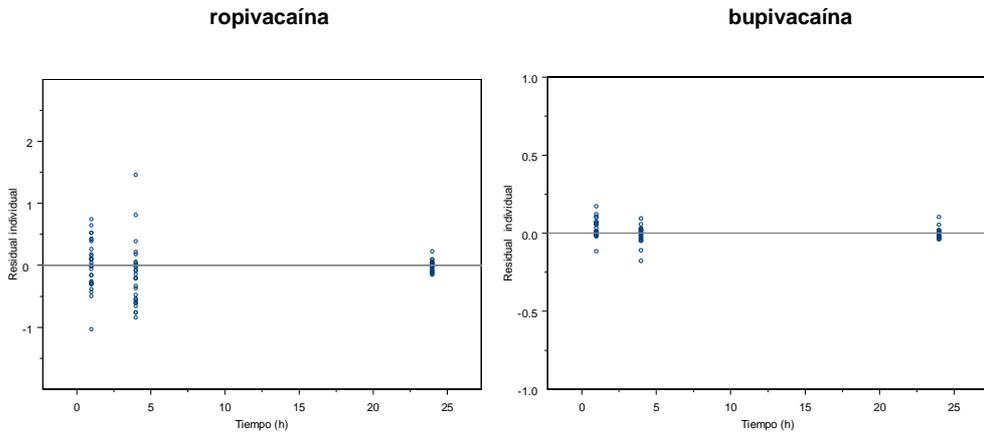


Figura 5.23 Evolución temporal de los residuales individuales para el modelo 14

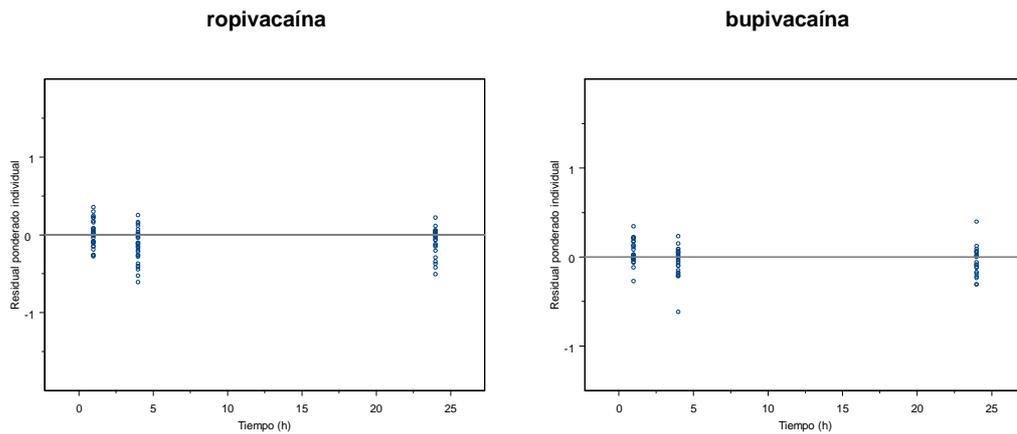


Figura 5.24 Evolución temporal de los residuales ponderados individuales para el modelo 14.

En las figuras 5.25, 5.26, 5.27 y 5.28, se exponen los histogramas con los diferentes volúmenes de distribución y aclaramientos obtenidos por paciente, para la ropivacaína y la bupivacaína, con el modelo 14.

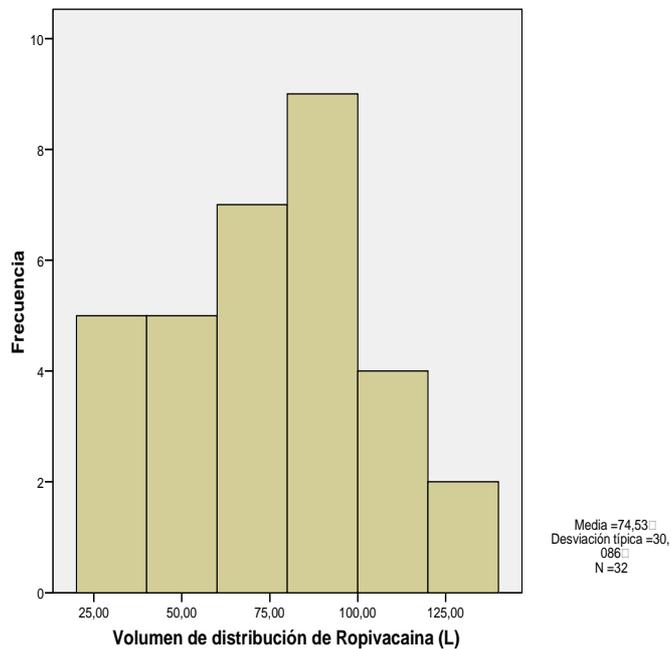


Figura 5.25 Histograma representando los diferentes Vd de la ropivacaína

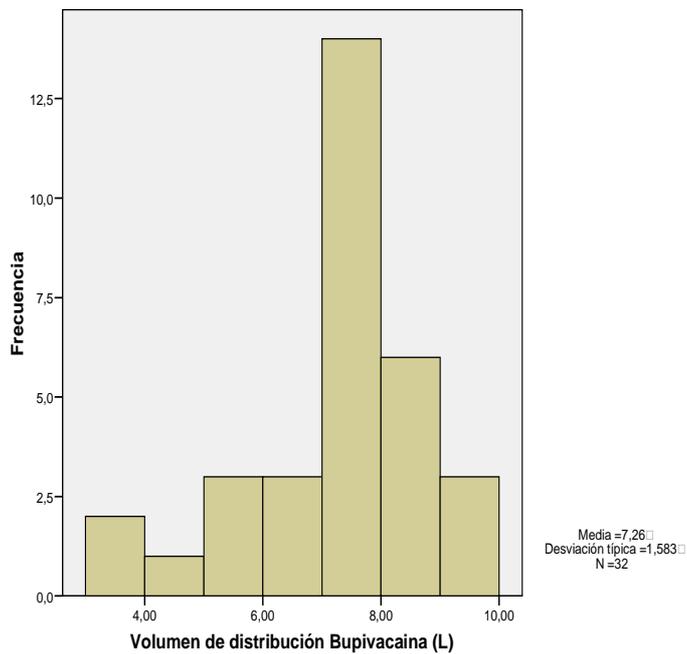


Figura 5.26 Histograma representando los diferentes Vc de la bupivacaína

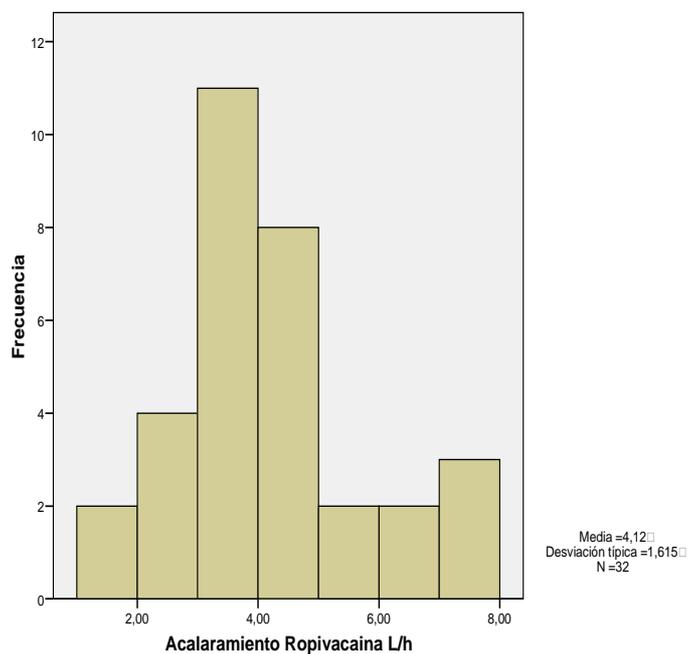


Figura 5.27 Histograma representando los diferentes CI de la ropivacaína

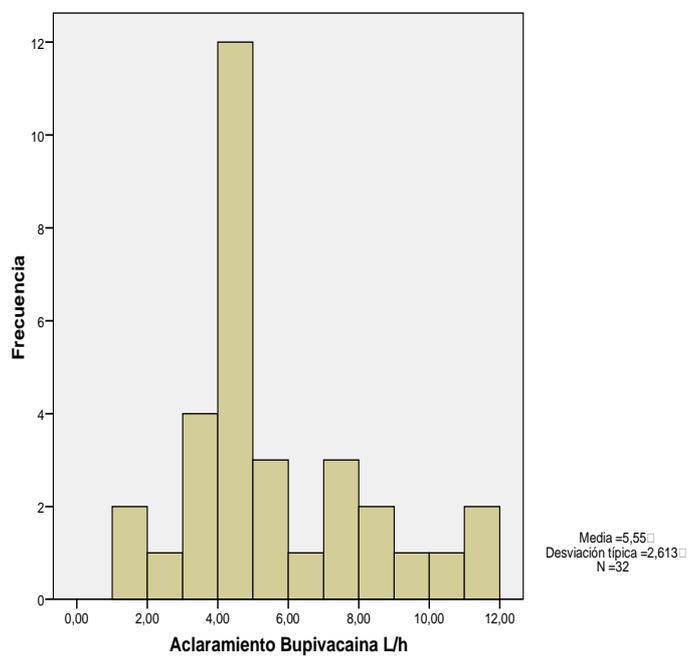


Figura 5.28 Histograma representando los diferentes CI de la bupivacaína

5.4.3. Selección del modelo farmacocinético con covariables

La exploración de las covariables predictoras comienza mediante la estimación de los valores de variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos y el análisis exploratorio de las potenciales relaciones entre las covariables predictoras y cada uno de los parámetros farmacocinéticos.

Se exploró la distribución de los valores de variabilidad interindividual de los parámetros obtenidos por el modelo 14 frente a las covariables identificadas como posible influencia de variables predictoras. Se analizaron las siguientes variables predictoras: la edad, el peso, la talla, y el sexo, la creatinina sérica (CR), la hemoglobina (HB), el grado de riesgo que plantea la anestesia al paciente (ASA), el índice de masa corporal (BMI), y las plaquetas (PLA).

En el **ANEXO 6** se encuentran representadas, todas las gráficas del análisis exploratorio de las covariables predictoras. En las figuras 5.29, 5.30, 5.31, 5.32, y 5.33, están representadas las más destacadas.

Como valores representativos de los valores farmacocinéticos, se utilizan las diferencias que cada valor tiene respecto al valor tipo del parámetro farmacocinético.

De manera que ETA 1 representa al parámetro aclaramiento de ropivacaína CL_R , ETA 2 representa al parámetro volumen de distribución de ropivacaína (VD_R), ETA 3 representa al parámetro constante de absorción de ropivacaína (KA_R), ETA 4 representa al parámetro aclaramiento de bupivacaína

(CL_B), ETA 5 representa al parámetro volumen de distribución de bupivacaína (VD_B) y ETA 6 representa al parámetro constante de absorción de bupivacaína (KA_B).

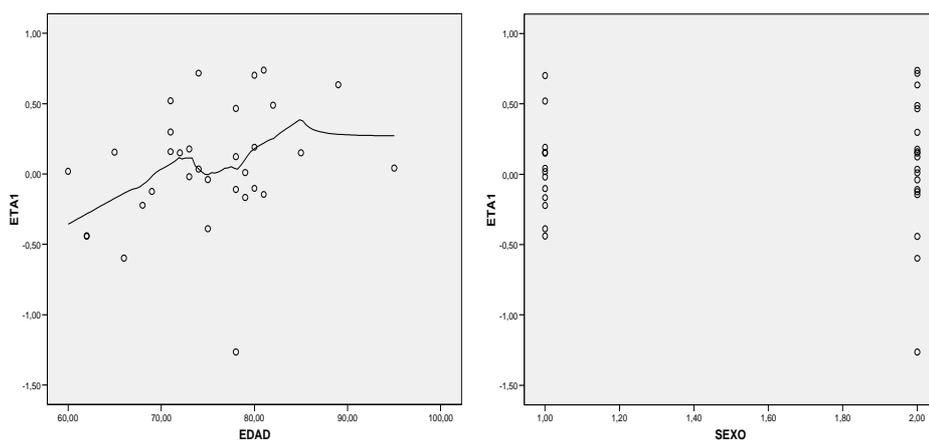


Figura 5.29 Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro CL_R frente a las covariables EDAD y SEXO para el modelo 14.

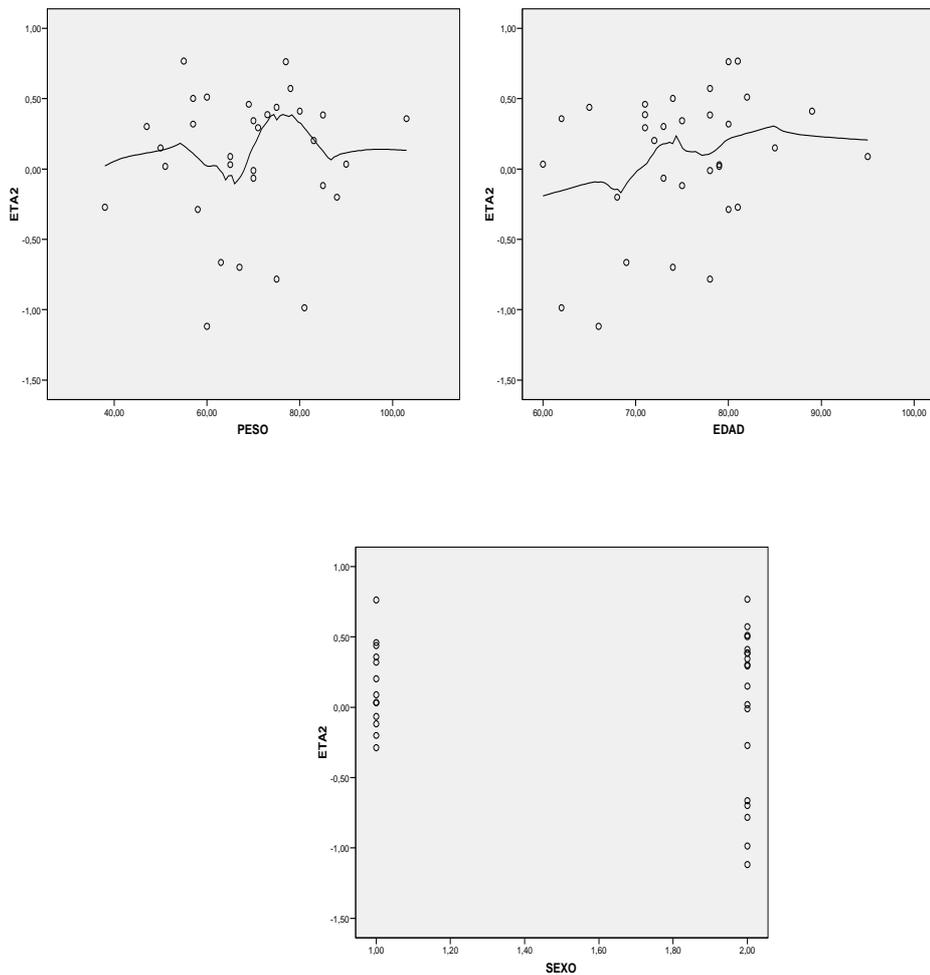


Figura 5.30 Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro VD_R frente a las covariables PESO, EDAD y SEXO para el modelo 14.

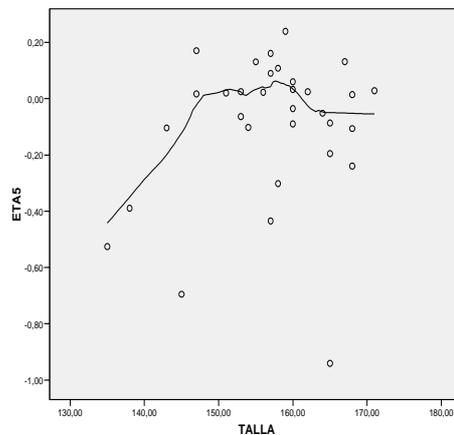


Figura 5.31 Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro VD_B frente a la covariable TALLA para el modelo 14.

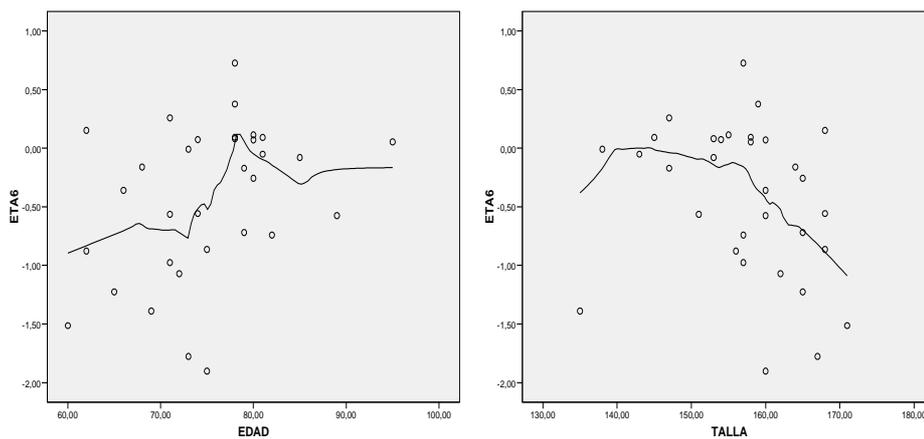


Figura 5.32 Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro KA_B frente a las covariables EDAD y TALLA para el modelo 14.

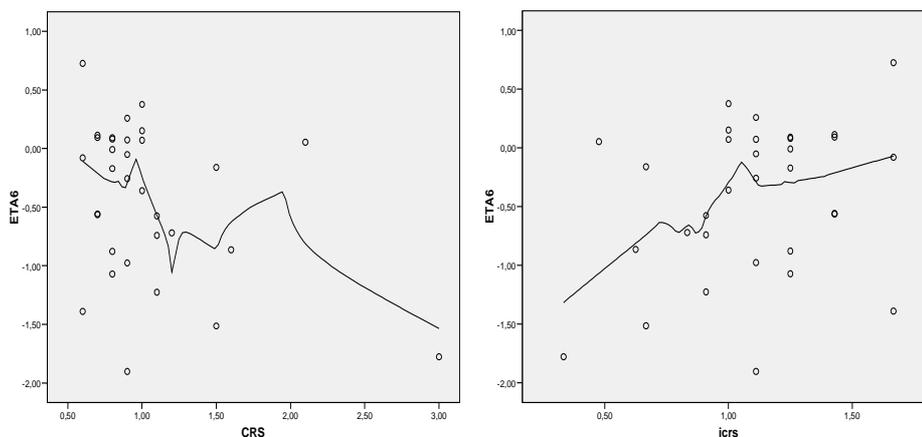


Figura 5.33 Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro KA_B frente a las covariables CRS e iCRs para el modelo 14.

Además de este análisis gráfico y exploratorio visual se realizó un análisis de regresión lineal univariada de los valores interindividuales frente a las covariables para todos y cada uno de los pacientes.

En las tablas 5-19 y 5-20 se muestran la regresión lineal de $ETA1$ (CL_R), frente a la edad. Se observa que la significación no es inferior al 5%.

Tabla 5-19 Análisis de regresión lineal, de $ETA1$ frente a la edad.

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	-1,196	,714		-1,675	,104
	EDAD	,017	,009	,306	1,759	,089

a Variable dependiente: $ETA1$

Tabla 5-20. Anova correspondiente a la regresión lineal de ETA1 frente a la edad.

Modelo		Suma de cuadrados	GI	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,513	1	,513	3,094	,089(a)
	Residual	4,975	30	,166		
	Total	5,488	31			

a Variables predictoras: (Constante), EDAD

b Variable dependiente: ETA1

En las tablas 5-21 y 5-22 se muestran la regresión lineal de ETA5 (VD_B), frente al peso. Se observa que la significación es inferior al 5%.

Tabla 5-21 Análisis de regresión lineal, de ETA5 frente al peso.

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	-,660	,214		-3,078	,004
	PESO	,008	,003	,440		

a Variable dependiente: ETA5

Tabla 5-22 Anova correspondiente a la regresión lineal de ETA5 frente al peso.

Modelo		Suma de cuadrados	GI	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,407	1	,407	7,185	,012(a)
	Residual	1,699	30	,057		
	Total	2,105	31			

a Variables predictoras: (Constante), PESO

b Variable dependiente: ETA5

En las tablas 5-23 y 5-24 se muestran la regresión lineal de ETA6 (K_{AB}), frente a la edad. Se observa que la significación es inferior al 5%.

Tabla 5-23 Análisis de regresión lineal, de ETA6 frente a la edad.

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	-2,793	1,084		-2,578	,015
	EDAD	,031	,014	,372	2,192	,036

a Variable dependiente: ETA6

Tabla 5-24 Anova correspondiente a la regresión lineal de ETA6 frente a la edad.

Modelo		Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1,837	1	1,837	4,807	,036(a)
	Residual	11,462	30	,382		
	Total	13,299	31			

a Variables predictoras: (Constante), EDAD

b Variable dependiente: ETA6

En las tablas 5-25 y 5-26 se muestran la regresión lineal de ETA6 (K_{AB}), frente a la creatinina sérica. Se observa que la significación es inferior al 5%.

Tabla 5-25 Análisis de regresión lineal, de ETA6 frente a la Creatinina sérica.

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	,078	,262		,299	,767
	CRS	-,493	,230	-,364	-2,138	,041

a Variable dependiente: ETA6

Tabla 5-26 Anova correspondiente a la regresión lineal de ETA6 frente a la creatinina sérica

Modelo		Suma de cuadrados	GI	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1,759	1	1,759	4,572	,041(a)
	Residual	11,540	30	,385		
	Total	13,299	31			

a Variables predictoras: (Constante), CRS

b Variable dependiente: ETA6

El resto de regresiones lineales que no han demostrado ser significativas no se exponen.

A la vista de los resultados, se elaboran los modelos PK incorporando las variables candidatas, en librerías de control adecuadas para su análisis con el software NOMMEN.

En una primera fase, se ha buscado la covariable que mejoraba más el modelo, para posteriormente ir añadiendo el resto.

En la tabla 5-27 y 5-28 se muestra un resumen significativo de los modelos evaluados,

Tabla 5-27 . Modelos farmacostatísticos con una covariables analizada.

Modelo	ropivacaína	Bupivacaína	Comentario	función Objetivo
14	monocompartimental	bicompartmental	Variabilidad exponencial eta 1 y eta 2 covarian, eta 3 fijada a 0	-186,031
17	monocompartimental	bicompartmental	Clropi depende de edad	-186.07
53	monocompartimental	bicompartmental	VDbupi depende de peso	-194,74
54	monocompartimental	bicompartmental	VDbupi depende de edad	-186,95
56	monocompartimental	bicompartmental	VDbupi depende de peso	-188.034
64	monocompartimental	bicompartmental	Ka de bupivacaína depende de edad	-189.26
66	monocompartimental	bicompartmental	Ka de bupivacaína depende de talla	- 190.54
68	monocompartimental	bicompartmental	Ka de bupivacaína depende de creatinina sérica	-186.61

Tabla 5-28 . Modelos farmacostatísticos con más de una covariable analizada.

Modelo	ropivacaína	Bupivacaína	Comentario	función Objetivo
75	monocompartimental	bicompartmental	Exponencial eta 1 y eta 2 covarian, eta 3 fijada a 0 VD de bupivacaína depende de peso Ka de bupivacaína depende de edad	-203.41
76	monocompartimental	bicompartmental	eta 1 y eta 2 covarian, eta 3 estimada VD de bupivacaína depende de peso Ka de bupivacaína depende de edad	--203.27

ETA 1: aclaramiento de ropivacaína (CL_R); ETA 2 volumen de distribución de ropivacaína (VD_R); ETA 3 constante de absorción de ropivacaína (KA_R); ETA 4 aclaramiento de bupivacaína (CL_B); ETA 5 volumen de distribución de bupivacaína (VD_B) y ETA 6 constante de absorción de bupivacaína (KA_B).

A la vista de los modelos explorados, el modelo seleccionado es el modelo 75.

En la tabla 5-29 y 5-30 se muestran los valores de los parámetros farmacocinéticos del modelo seleccionado.

En dicho modelo los parámetros farmacocinéticos para la ropivacaína, no depende de ninguna de la covariables probadas, mientras que el volumen de distribución de la bupivacaína depende de la variable peso, según se describe en la ecuación 5-1, y la Ka depende de la covariable edad según se describe en la ecuación 5-2.

$$Vc_T = Vc_N + BVc_{\text{peso}} \cdot (\text{peso} - 70) \quad \text{Ecuación 5-2}$$

$$Ka_T = Ka_N + BKa_{\text{edad}} \cdot (\text{edad} - 75) \quad \text{Ecuación 5-3}$$

$$Cl_i = Cl_T \cdot e^{\text{eta}Cl} \quad \text{Ecuación 5-4}$$

$$Vd_i = Vd_T \cdot e^{\text{eta}Vd} \quad \text{Ecuación 5-5}$$

$$Ka = Ka_T \cdot e^{\text{eta}Ka} \quad \text{Ecuación 5-6}$$

$$Cp = Cp_{\text{pred}} \cdot e^{\text{epsilon}} \quad \text{Ecuación 5-7}$$

La variabilidad del aclaramiento interindividual para la ropivacaína y para la bupivacaína se describe según la ecuación 5-4.

La variabilidad del aclaramiento interindividual para la ropivacaína y para la bupivacaína se describe según la ecuación 5-4. La variabilidad del volumen

de distribución de ropivacaína y la variabilidad de la K_a para la ropivacaína se describen mediante las ecuaciones 5-5 y 5-6, respectivamente.

La variabilidad de la concentración plasmática para la ropivacaína y para la bupivacaína se ha considerado de la misma magnitud y se representa según la ecuación 5-6.

Tabla 5-29. Parámetros farmacocinéticos de la ropivacaína para el modelo 75.

Parámetros PK ropivacaína	Valor	Variabilidad interindividual expresada como coeficiente de variación en tanto por 1
Cl (L/h)	3.57	0.53
Vd (L)	62	0
Ka (h ⁻¹)	2.21	0
Varianza residual	0.25	

Tabla 5-30 Parámetros farmacocinéticas de la bupivacaína para el modelo 75

Parámetros PK bupivacaína	Valor	Variabilidad interindividual expresada como coeficiente de variación en tanto por 1
Cl (L/h)	5.47	0.62
Vc_N (L)	17.2	-
Ka_N (h ⁻¹)	1.56	-
K₁₂ (h ⁻¹)	9	NE
K₂₁ (h ⁻¹)	0.39	NE
B Vc_{peso}	0.148	-
B Ka_{edad}	0.0106	-
Varianza de Vc (L)	-	1.14
Varianza de Ka (h ⁻¹)	-	7.52
Varianza residual	0.25	

A partir de los datos resultantes, según el modelo 75 se ha representado las gráficas de bondad de ajuste, en las figuras 5.34, a la 5.45.

Se ha representado, por paciente, las concentraciones de ropivacaína y de bupivacaína frente al tiempo, las concentraciones predichas (PRED) frente al tiempo.

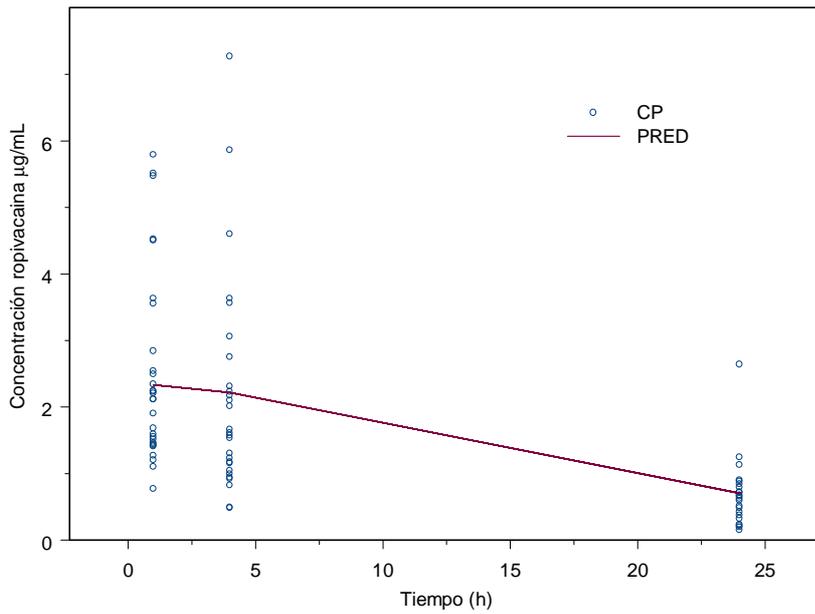


Figura 5.34 Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas obtenidas de ropivacaína y de las predicciones poblacionales obtenidas por el modelo 75

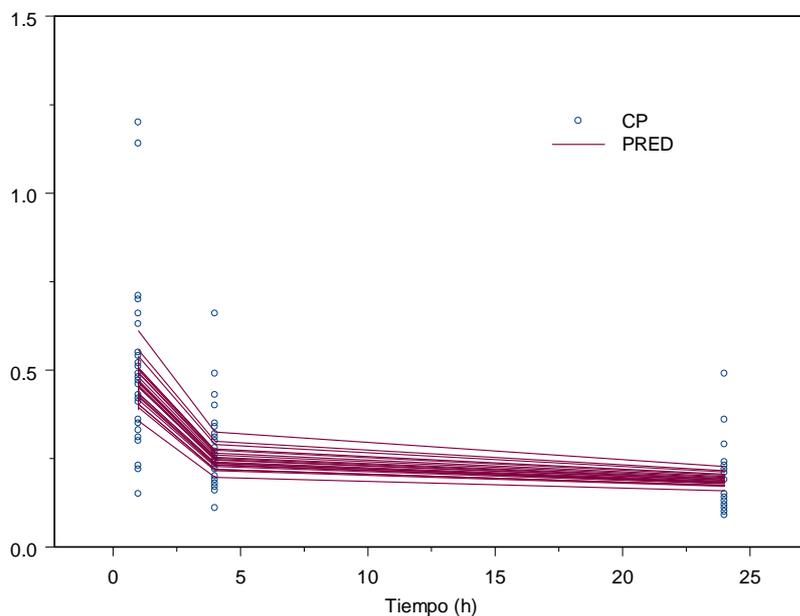


Figura 5.35 Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas obtenidas de bupivacaína y de las predicciones poblaciones obtenidas por el modelo 75

Del modelo 75 se han realizado las gráficas de bondad de ajuste para el conjunto de los pacientes estudiados.

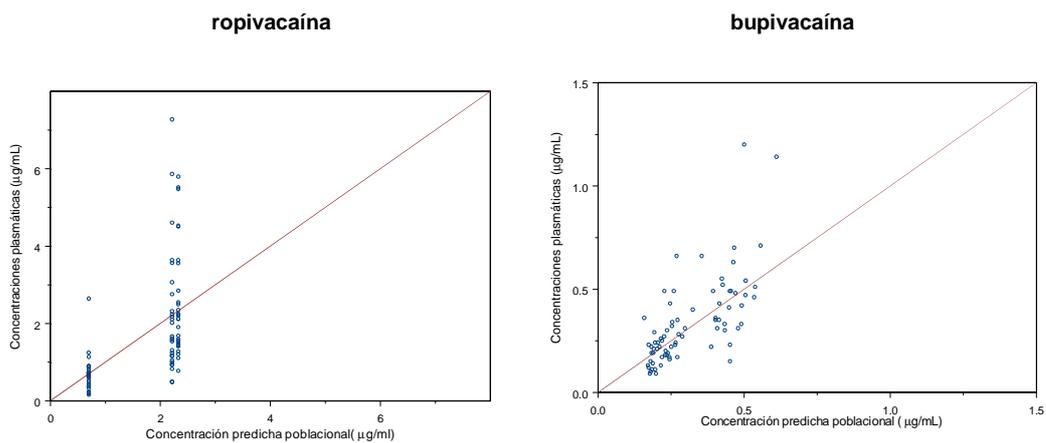


Figura 5.36 Relación entre las concentraciones plasmáticas obtenidas y las predicciones poblacionales por el modelo 75

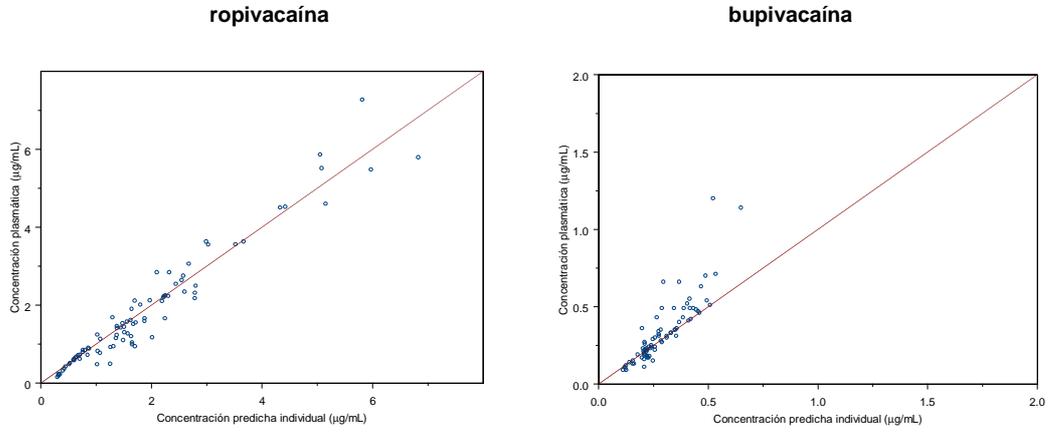


Figura 5.37 Relación entre las concentraciones plasmáticas obtenidas y las predicciones individuales por el modelo 75.

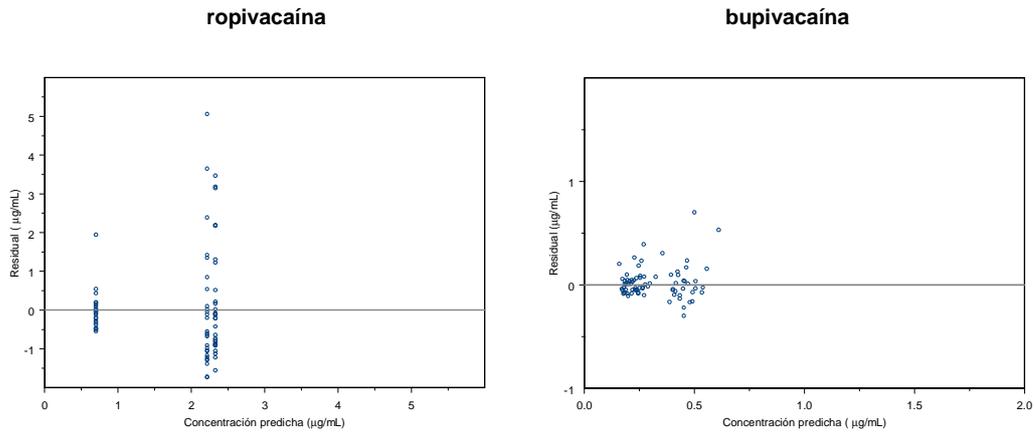


Figura 5.38 Relación entre los residuales poblacionales y las concentraciones predichas por el modelo 75.

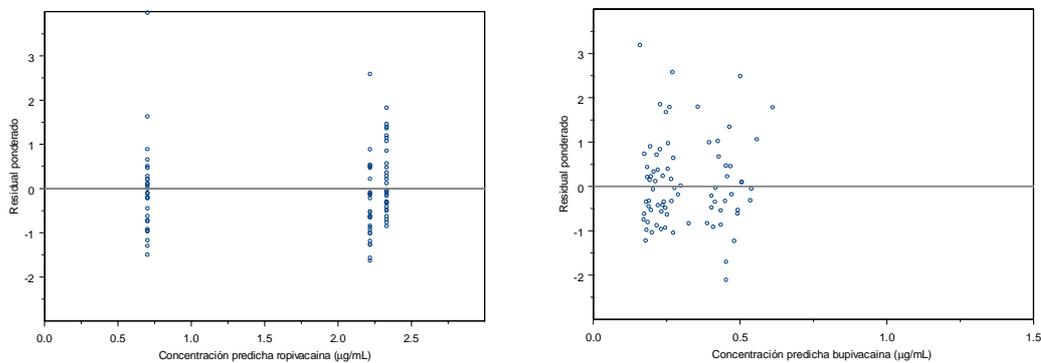


Figura 5.39 Relación entre los residuales ponderados poblacionales, y las concentración predichas obtenidas por el modelo 75.

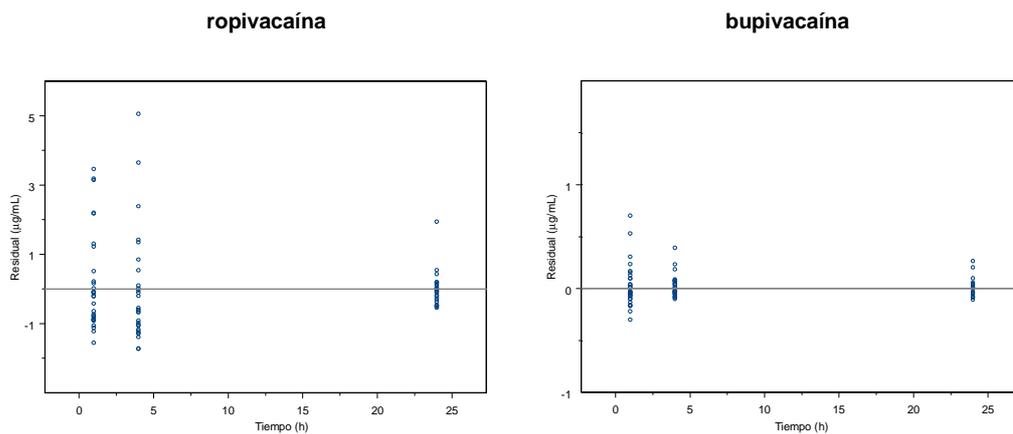


Figura 5.40 Evolución temporal de los residuales poblacionales según el modelo 75.

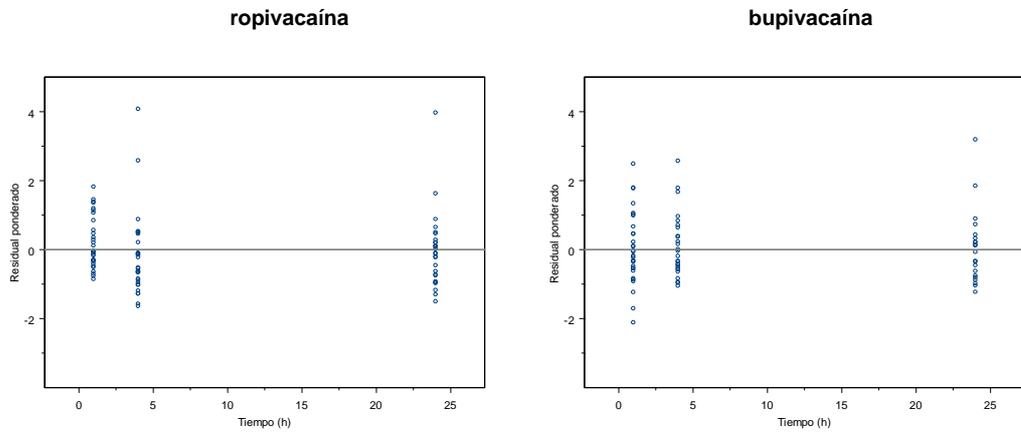


Figura 5.41 Evolución temporal de los residuales ponderados poblacionales según el modelo 75.

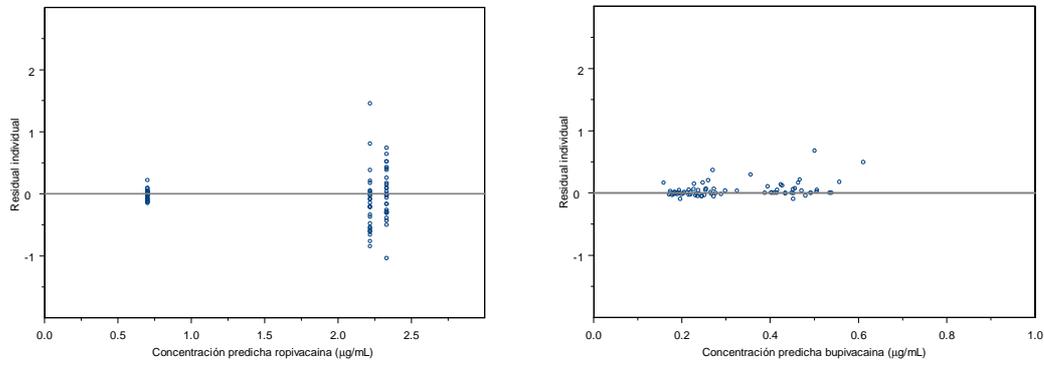


Figura 5.42 Relación entre los residuales individuales, y la concentración predicha poblacional por el modelo 75

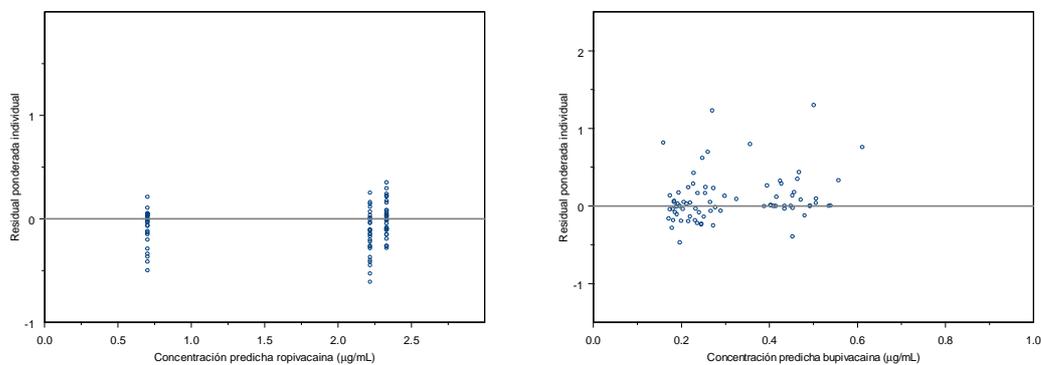


Figura 5.43 Relación entre los residuales ponderados individuales y la concentración predicha poblacional por el modelo 75.

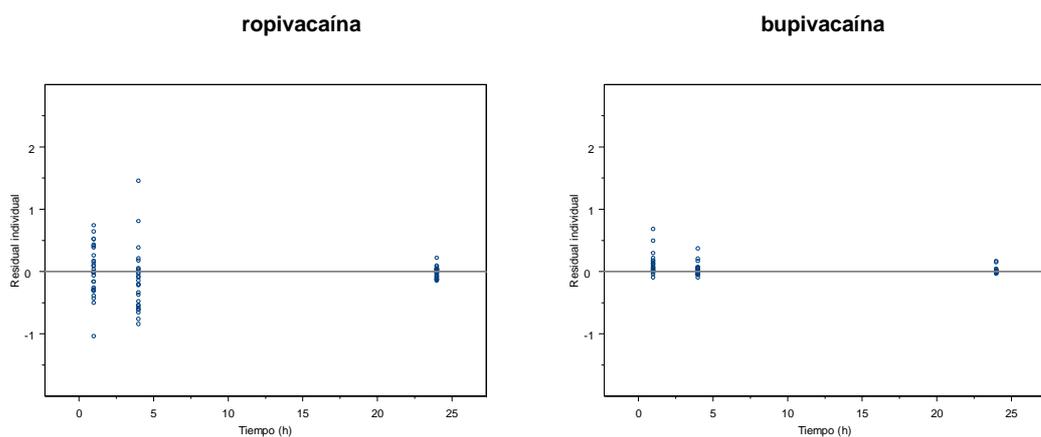


Figura 5.44 Evolución temporal de los residuales individuales obtenidos por el modelo 75.

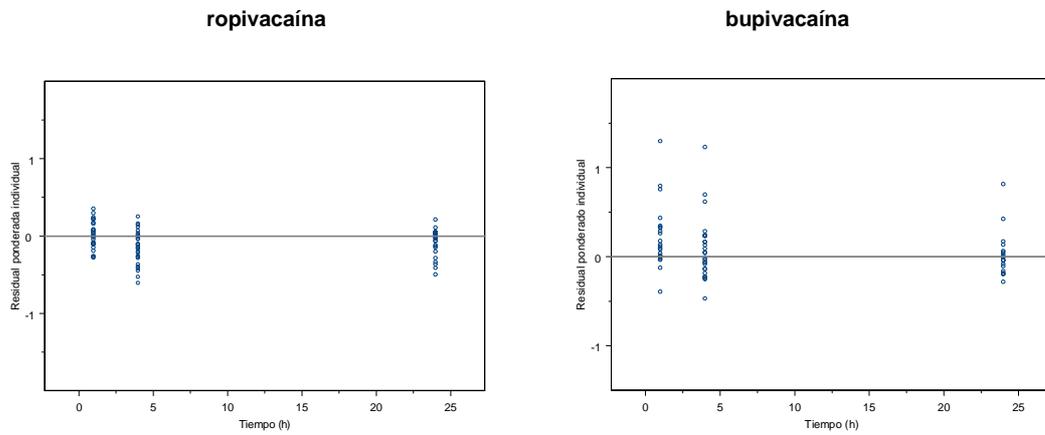


Figura 5.45 Evolución temporal de los residuales ponderados individuales según el modelo 75.

5.4.4. Validación del modelo farmacocinético

Los percentiles del 5, 10, 50 (mediana), 90, y 95 % de las observaciones obtenidas después de la simulación de 1000 pacientes se han representado gráficamente. Como se puede observar en la figura 5.46, y 5.47, la mayoría de las observaciones plasmáticas de ropivacaína y bupivacaína se encuentra en el intervalo de confianza del 95%.

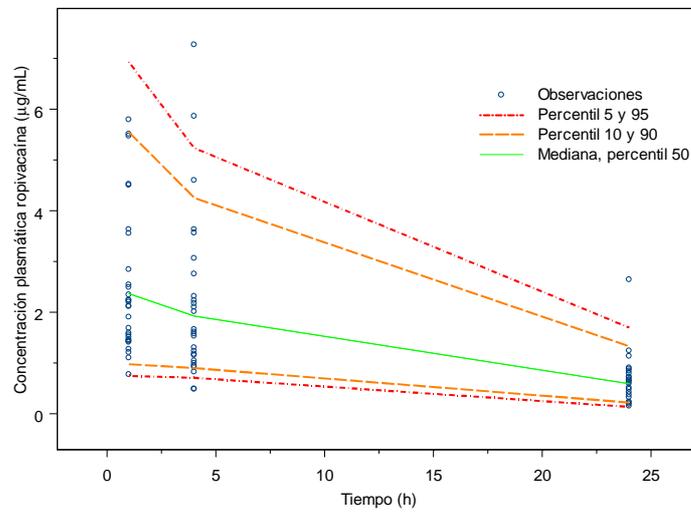


Figura 5.46. Comprobación visual predictiva (“Visual Predictive Check”) percentil 5%, 10%, mediana (percentil 50%), percentil 90% y 95% para la ropivacaína.

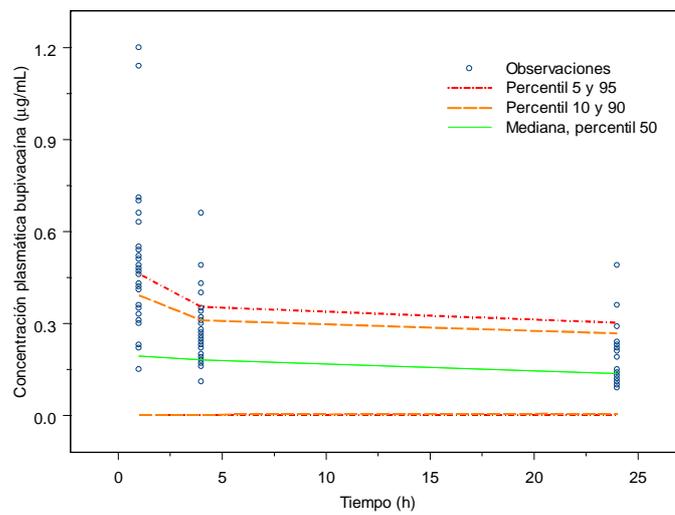


Figura 5.47 Comprobación visual predictiva (“Visual Predictive Check”) percentil 5%, 10%, mediana (percentil 50%), percentil 90% y 95% para la bupivacaína

5.5. ANÁLISIS FARMACODINÁMICO.

La administración de la ropivacaína y de la bupivacaína se realiza en el plexo lumbar y nervio ciático, biofase donde se va a producir el bloqueo motor y sensorial de los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas de prótesis total de rodilla y prótesis total de cadera.

No obstante no disponemos de datos experimentales de cantidades de fármaco en el lugar de inyección, pero con el modelo farmacostatístico seleccionado, podemos estimar las cantidades de ropivacaína y bupivacaína remanentes en los plexos.

Esta predicción se realiza con el objetivo de valorar si hay alguna relación entre las cantidades de fármaco en el plexo y la respuesta del paciente, valorado como presencia y ausencia de dolor.

En la figura 5.48, y 5.49 se representan las cantidades remanentes en los plexos de la bupivacaína y de la ropivacaína, para el conjunto de la población.

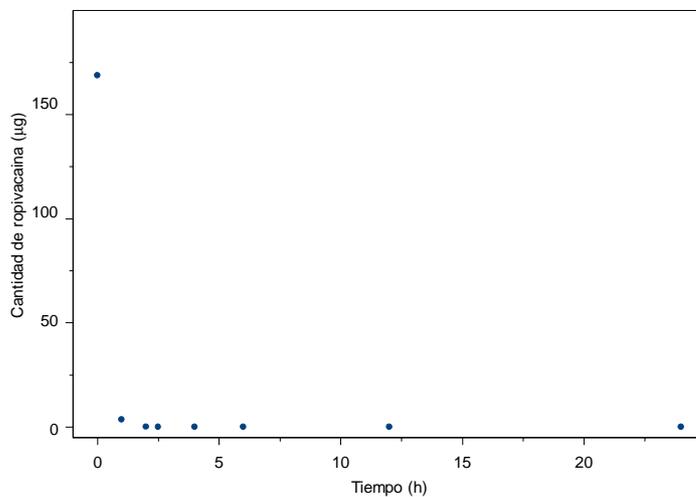


Figura 5.48 Cantidades remanentes en los plexos de ropivacaína a diferentes tiempos, estimadas con el modelo 75.

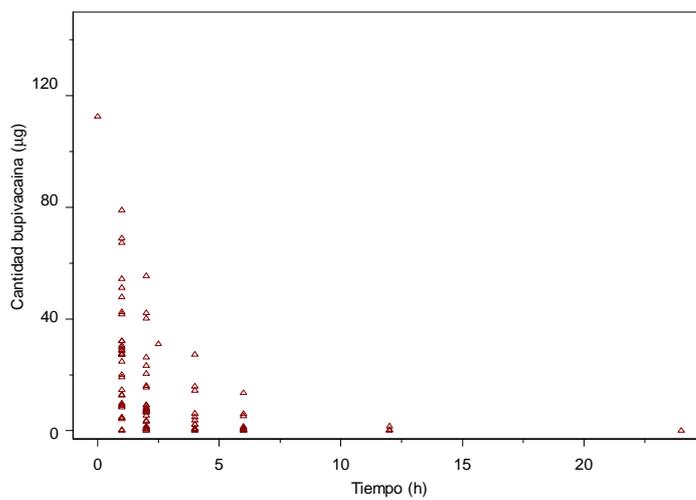


Figura 5.49 Cantidades de bupivacaína remanentes en los plexos a diferentes tiempos, estimadas con el modelo 75

En las figuras del ANEXO 7 se representa la evolución temporal de las cantidades de anestésico remanente en los plexos, para cada uno de los pacientes.

Los datos de analgesia según escala analógica visual para la valoración de la intensidad de dolor fueron recogidos a las 2h, 6h, 12h y 24 horas. En la tabla 5-31 se detalla el análisis descriptivo estos valores.

Tabla 5-31 Análisis descriptivo de los datos referidos a la Escala Analógica Visual a diferente tiempos.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
eav2	0	2	0,12	0,43
eav6	0	7	0,80	2,08
eav12	0	8	1,00	1,98
eav24	0	3	1,28	1,18

En la figuras 5-50 y 5-51 se representa gráficamente los valores de EAV en función del tiempo.

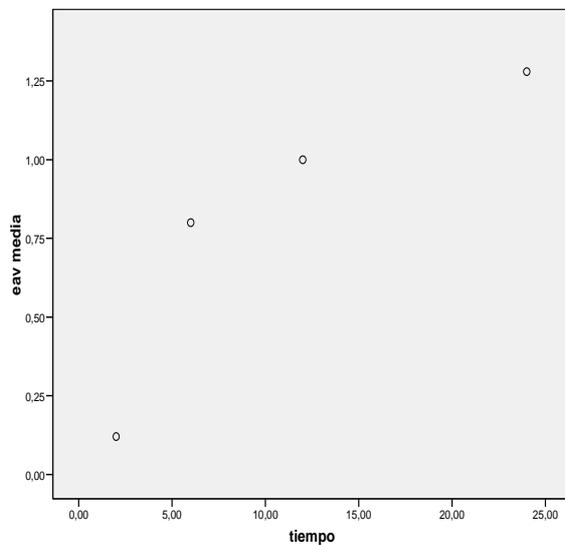


Figura 5.50 Representación gráfica de la media de valores de EAV, en función del tiempo.

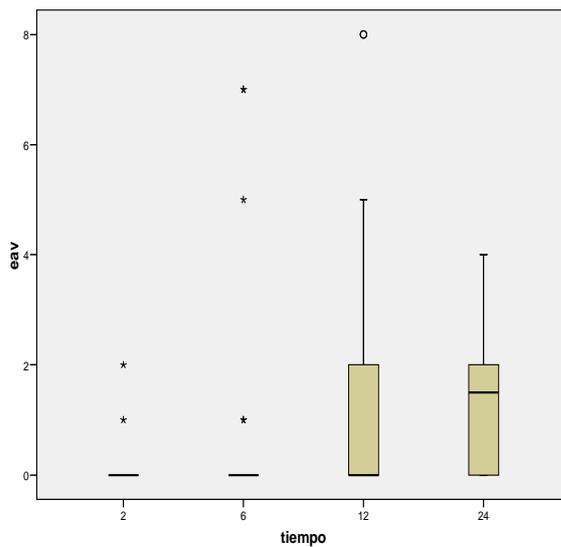


Figura 5.51 Diagrama de cajas correspondientes a los valores de la Escala Analógica Visual en función del tiempo.

En la tabla 5-32, 5-33, 5-34 y 5-35 se detallan las cantidades remanentes estimadas de ropivacaína (QA1), las cantidades remanentes estimadas de bupivacaína, los valores referentes a la Escala Analógica Visual, para cada uno de los pacientes, y para cada uno de los tiempos observados

ID	TIME	QA1	QA2	EAV	ID	TIME	QA1	QA2	EAV
1	0	168,75	112,50	0	6	0	168,75	112,50	0
1	1	35,66	89,64	0	6	1	35,69	68,89	0
1	2	0,08	0,72	0	6	2	0,08	42,18	0
1	4	0,25	0,00	0	6	4	0,02	15,81	0
1	6	0,00	0,28	0	6	6	0,00	5,93	0
1	12	0,00	0,00	0	6	12	0,00	0,31	0
1	24	0,00	0,00	0	6	24	0,00	0,00	0
2	0	168,75	112,50	0	7	0	168,75	112,50	0
2	1	35,68	67,24	0	7	1	35,66	41,71	0
2	2	0,08	40,19	0	7	2	0,08	15,47	0
2	2,5	0,01	31,07	0	7	4	0,22	21,26	0
2	4	0,31	14,36	0	7	6	0,00	0,29	0
2	6	0,00	51,30	0	7	12	0,00	0,00	0
2	12	0,00	0,23	0	7	24	0,00	0,00	0
2	24	0,00	0,00	3	8	0	168,75	112,50	0
3	0	168,75	112,50	0	8	1	35,67	20,00	0
3	1	3,57	42,49	0	8	2	0,08	35,56	0
3	2	0,08	16,05	0	8	4	0,23	0,11	0
3	4	0,02	22,90	0	8	6	0,00	0,00	0
3	6	0,00	0,33	0	8	12	0,00	0,00	8
3	12	0,00	0,00	0	8	24	0,00	0,00	4
3	24	0,00	0,00	2	9	0	168,75	112,50	0
4	0	168,75	112,50	0	9	1	35,66	51,20	0
4	1	3567,00	78,97	0	9	2	0,08	23,31	0
4	2	0,08	55,43	0	9	4	0,22	48,27	0
4	4	0,22	27,32	0	9	6	0,00	1,00	0
4	6	0,00	13,46	0	9	12	0,00	0,01	0
4	12	0,00	16,10	0	9	24	0,00	0,00	2
4	24	0,00	0,02	0	10	0	168,75	112,50	0
5	0	168,75	112,50	0	10	1	35,66	28,60	0
5	1	35,68	12,86	0	10	2	0,08	72,71	0
5	2	0,08	14,72	0	10	4	0,22	0,47	0
5	4	0,25	0,02	0	10	6	0,00	0,03	0
5	6	0,00	0,00	1	10	12	0,00	0,06	1
5	12	0,00	0,00	2	10	24	0,00	0,00	1
5	24	0,00	0,00	2					

Tabla 5-32 Datos referidos a las cantidades remanentes de ropivacaína y bupivacaína, y a los datos de analgesia por paciente (I).

ID	TIME	QA1	QA2	EAV	ID	TIME	QA1	QA2	EAV
11	0	168,75	112,50	0	16	0	168,75	112,50	0
11	1	35,67	30,49	0	16	1	35,74	0,31	0
11	2	0,08	82,62	0	16	2	0,08	0,00	0
11	4	0,22	0,61	0	16	4	0,28	0,00	0
11	6	0,00	0,04	7	16	6	0,00	0,00	0
11	12	0,00	0,14	3	16	12	0,00	0,00	0
11	24	0,00	0,00	3	16	24	0,00	0,00	2
12	0	168,75	112,50	0	17	0	168,75	112,50	0
12	1	35,67	27,17	0	17	1	35,67	28,93	0
12	2	0,07	65,60	0	17	2	0,08	74,40	0
12	4	0,25	0,38	0	17	4	0,22	0,49	0
12	6	0,00	0,02	0	17	6	0,00	0,03	0
12	12	0,00	0,03	8	17	12	0,00	0,07	0
12	24	0,00	0,00	3	17	24	0,00	0,00	0
13	0	168,75	112,50	0	18	0	168,75	112,50	0
13	1	35,69	41,91	0	18	1	35,67	27,62	0
13	2	0,08	0,16	0	18	2	0,08	67,83	0
13	4	0,26	0,00	0	18	4	0,22	0,41	0
13	6	0,00	0,00	0	18	6	0,00	0,02	0
13	12	0,00	0,00	0	18	12	0,00	0,04	0
13	24	0,00	0,00	2	18	24	0,00	0,00	0
14	0	168,75	112,50	0	19	0	168,75	112,50	0
14	1	35,67	32,08	0	19	1	35,66	83,64	0
14	2	0,08	9,15	0	19	2	0,08	0,62	2
14	4	0,22	0,74	0	19	4	0,25	0,00	0
14	6	0,00	0,06	0	19	6	0,00	0,18	5
14	12	0,00	0,27	0	19	12	0,00	0,00	0
14	24	0,00	0,00	1	19	24	0,00	0,00	2
15	0	168,75	112,50	0	20	0	168,75	112,50	0
15	1	35,67	12,61	0	20	1	35,66	27,28	0
15	2	0,08	14151,00	0	20	2	0,08	6,61	0
15	4	0,25	0,02	0	20	4	0,22	0,39	0
15	6	0,00	0,00	7	20	6	0,00	0,02	0
15	12	0,00	0,00	4	20	12	0,00	0,03	0
15	24	0,00	0,00	2	20	24	0,00	0,00	2

Tabla 5-33. Datos referidos a las cantidades remanentes de ropivacaína y bupivacaína, y a los datos de analgesia por paciente (II).

ID	TIME	QA1	QA2	EAV	ID	TIME	QA1	QA2	EAV
21	0	168,75	112,50	0	26	0	168,75	112,50	0
21	1	35,68	92,52	0	26	1	35,66	54,32	0
21	2	0,08	0,76	1	26	2	0,08	26,23	0
21	4	0,25	0,01	0	26	4	0,23	61,15	0
21	6	0,00	0,34	1	26	6	0,00	14,26	0
21	12	0,00	0,00	2	26	12	0,00	0,02	0
21	24	0,00	0,00	3	26	24	0,00	0,02	0
22	0	168,75	112,50	0	27	0	168,75	112,50	0
22	1	35,67	98,26	0	27	1	35,68	47,22	0
22	2	0,08	0,86	0	27	2	0,08	0,20	0
22	4	0,02	0,01	0	27	4	0,23	0,00	0
22	6	0,00	0,48	0	27	6	0,00	0,01	0
22	12	0,00	0,00	3	27	12	0,00	0,00	0
22	24	0,00	0,00	3	27	24	0,00	0,00	3
23	0	168,75	112,50	0	28	0	168,75	112,50	0
23	1	35,68	46,63	0	28	1	35,70	0,01	0
23	2	0,08	0,19	0	28	2	0,08	0,01	0
23	4	0,22	0,00	0	28	4	0,30	0,00	0
23	6	0,00	0,00	0	28	6	0,00	0,00	0
23	12	0,00	0,00	0	28	12	0,00	0,00	5
23	24	0,00	0,00	0	28	24	0,00	0,00	2
24	0	168,75	112,50	0	29	0	168,75	112,50	0
24	1	35,67	29,81	0	29	1	35,66	24,76	0
24	2	0,08	79,01	0	29	2	0,08	54,52	0
24	4	0,22	0,55	0	29	4	0,23	0,26	0
24	6	0,00	0,04	0	29	6	0,00	0,01	0
24	12	0,00	0,11	0	29	12	0,00	0,01	2
24	24	0,00	0,00	0	29	24	0,00	0,00	1
25	0	168,75	112,50	0	30	0	168,75	112,50	0
25	1	35,66	47,88	0	30	1	35,68	19,08	0
25	2	0,08	20,38	0	30	2	0,08	32,36	0
25	4	0,25	36,92	0	30	4	0,23	0,09	0
25	6	0,00	0,67	0	30	6	0,00	0,00	0
25	12	0,00	0,00	0	30	12	0,00	0,00	0
25	24	0,00	0,00	0	30	24	0,00	0,00	0

Tabla 5-34. Datos referidos a las cantidades remanentes de ropivacaína y bupivacaína, y a los datos de analgesia por paciente (III).

ID	TIME	QA1	QA2	EAV
31	0	168,75	112,50	0
31	1	35,67	32,13	0
31	2	0,08	91,79	0
31	4	0,22	0,75	0
31	6	0,00	0,06	0
31	12	0,00	0,29	0
31	24	0,00	0,00	0
32	0	168,75	112,50	0
32	1	35,68	14,54	0
32	4	0,00	0,03	0
32	24	0,00	0,00	0

Tabla 5-35. Datos referidos a las cantidades remanentes de ropivacaína y bupivacaína, y a los datos de analgesia por paciente (IV).

Para la transformación de los valores de EAV en una variable dicotómica, se ha realizado un análisis gráfico exploratorio, con diferentes valores de EAV considerados el umbral de dolor.

En la figura 5.52 se representa el diagrama de barras con el número de pacientes que presentan dolor en el tiempo, considerando dolor cualquier valor en la escala analógica visual superior a 0.

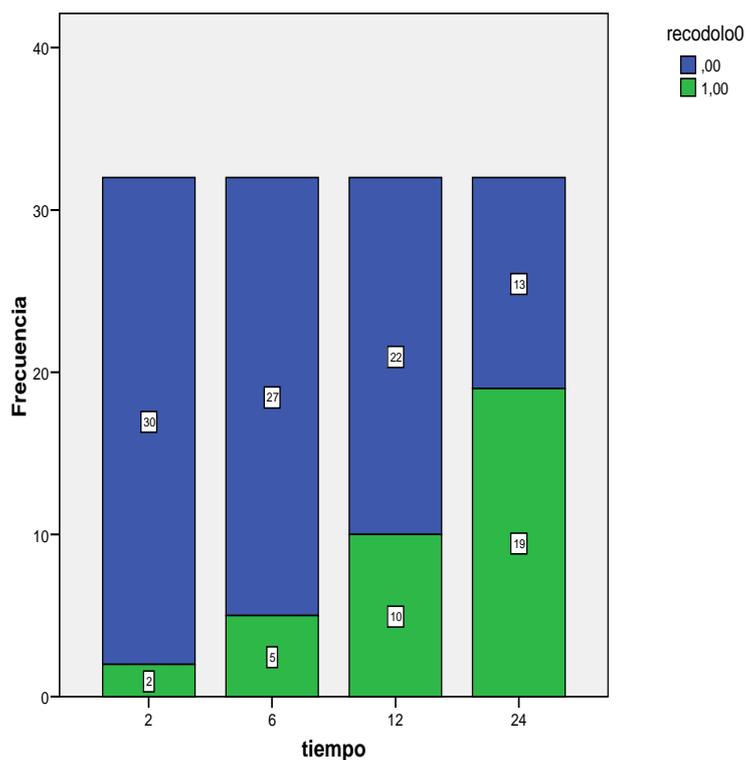


Figura 5.52. Diagrama de barras, con el número de pacientes que presentan dolor en el tiempo, considerando dolor cualquier valor > 0.

En la figura 5.53 se representa el diagrama de barras con el número de pacientes que presentan dolor en el tiempo, considerando dolor cualquier valor en la escala analógica visual superior a 1.

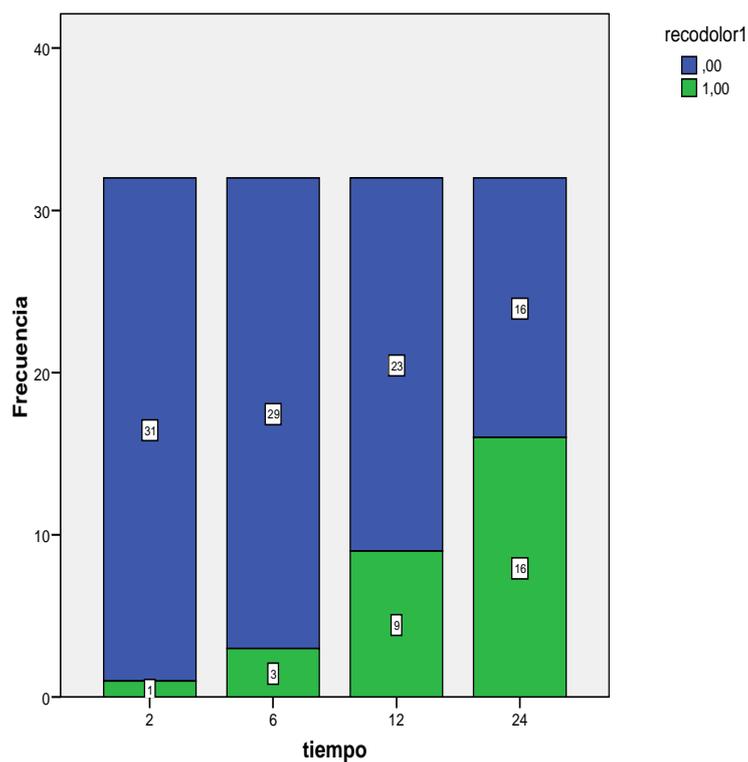


Figura 5.53 Diagrama de barras, con el número de pacientes que presentan dolor en el tiempo, considerando dolor cualquier valor >1 .

En la figura 5.54 se representa el diagrama de barras con el número de pacientes que presentan dolor en el tiempo, considerando dolor cualquier valor en la escala analógica visual superior a 2.

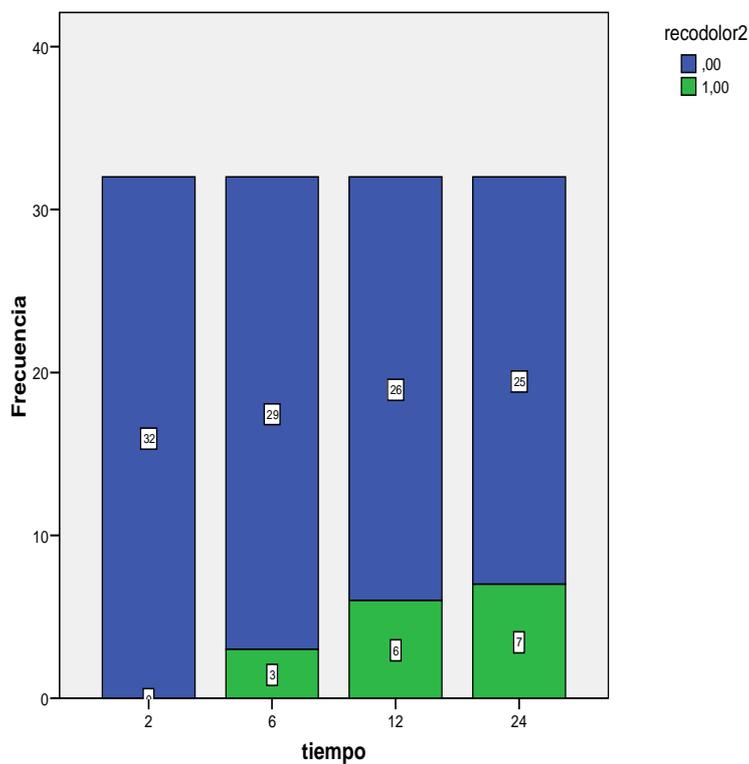


Figura 5.54 Diagrama de barras, con el número de pacientes que presentan dolor en el tiempo, considerando dolor cualquier valor >2

En la figura 5.55 se representa el diagrama de barras con el número de pacientes que presentan dolor en el tiempo, considerando dolor cualquier valor en la escala analógica visual superior a 3.

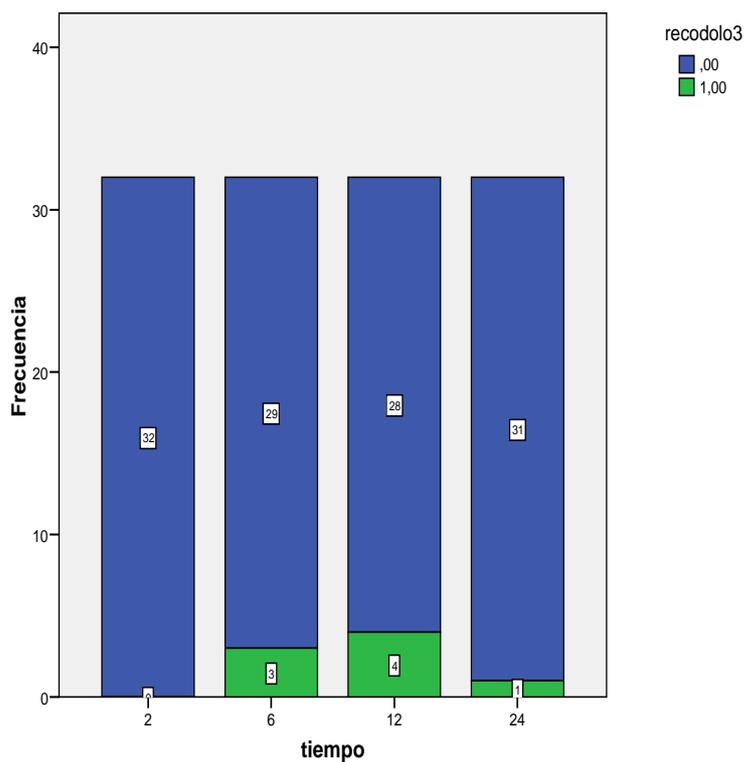


Figura 5.55 Diagrama de barras, con el número de pacientes que presentan dolor en el tiempo, considerando dolor cualquier valor >3

A partir del fichero **datospd.csv**, y a la vista de los resultados, se elaboran los modelos farmacodinámicos incorporando las variables candidatas, en librerías de control adecuadas para su análisis con el software NOMMEN.

Se han explorado diferentes modelos, de modo que se ha considerado que la probabilidad de dolor dependa del efecto basal, de la cantidad de ropivacaína, de la cantidad de bupivacaína, considerando que el efecto basal varíe con el tiempo y sus diferentes posibles combinaciones combinaciones

En la tabla 5-36 se muestran los principales modelos farmacodinámicos explorados y sus características.

Tabla 5-36 Resumen de los modelos farmacodinámicos probados

Modelo	Probabilidad de dolor	Relación respuesta ropivacaína	Relación respuesta bupivacaína	Comentario	función Objetivo
107	Efecto basal	Ninguna	Ninguna	Modelo FD base	90,30
108	Efecto basal y cantidad de ropivacaína	Lineal	Ninguna	Variabilidad aditiva Eta 2 y eta 3 fijada a 0	78,23
109	Efecto basal, y cantidad de bupivacaína	Ninguna	Lineal	Variabilidad aditiva Eta 2 y eta 3 fijada a 0	74,28
116	Efecto basal, y cantidad de bupivacaína	Ninguna	Lineal	Variabilidad aditiva Eta 2 fijada a 0	74,28
124	Efecto basal, cantidad, ropivacaína, y cantidad de bupivacaína	Lineal	Lineal	Variabilidad aditiva Eta 2 y eta 3 fijada a 0	73,53
126	Efecto basal que varía con el tiempo y cantidad bupivacaína	Ninguna	Lineal	Variabilidad aditiva Eta1, eta 2, eta 3, eta 4 fijada a 0	80,64
128	Efecto basal que varía con el tiempo, cantidad ropivacaína y cantidad bupivacaína	Lineal	E _{max} sigmoide	Variabilidad aditiva Eta1, eta 2, eta 3, eta 4 fijada a 0	79,76
132	Efecto basal que varía con el tiempo y cantidad bupivacaína	Ninguna	E _{max}	Variabilidad aditiva Eta 2, eta 3, eta 4 fijada a 0	73,40
141	Efecto basal que varía con el tiempo y cantidad bupivacaína	Ninguna	E _{max} sigmoide	Variabilidad aditiva Eta 2, eta 3, eta 4 fijada a 0	72,36
149	Efecto basal que varía con el tiempo, cantidad ropivacaína y cantidad bupivacaína	Lineal	E _{max} sigmoide	Variabilidad aditiva Eta1, eta 2, eta 3, eta 4 fijada a 0	77,93
157	Efecto basal que varía con el tiempo, cantidad ropivacaína y cantidad bupivacaína	Lineal	E _{max}	Variabilidad aditiva Eta 2, eta 3, eta 4 fijada a 0	71,81
160	Efecto basal que varía con el tiempo, cantidad ropivacaína, y cantidad bupivacaína	Lineal	E _{max} sigmoide	Variabilidad aditiva Eta 2, eta 3, eta 4 fijada a 0	69,76
165	Efecto basal, cantidad ropivacaína y cantidad bupivacaína	Lineal	E _{max} sigmoide	Variabilidad aditiva Eta 2, eta 3, eta 4 fijada a 0	70,23

El hecho de añadir la cantidad de ropivacaína al efecto basal, mejora el modelo, pero mejora más cuando se añade la dependencia a la bupivacaína, no mejorando sustancialmente el modelo el hecho de añadir la dependencia de ambos fármacos la probabilidad de dolor, ni el hecho de añadir más parámetros como la relación de la bupivacaína con el dolor mediante el modelo Emax o Emax sigmoideo.

A la vista de los modelos explorados, el modelo seleccionado es el modelo 109.

En la tabla 5-36 se muestran los valores de los parámetros farmacodinámicos del modelo seleccionado.

Tabla 5-37 Valores del modelos farmacodinámico seleccionado

Parámetros PK bupivacaína	Valor	Variabilidad interindividual expresada como coeficiente de variación en tanto por 1
β_0	-2.58	2.36
β_{ropi}	0	0
β_{bupi}	39.8	0

En la figura 5-56 se ha realizado la representación gráfica del dolor frente a la cantidad de ropivacaína, y los valores predichos del modelo 105 frente a la cantidad de ropivacaína.

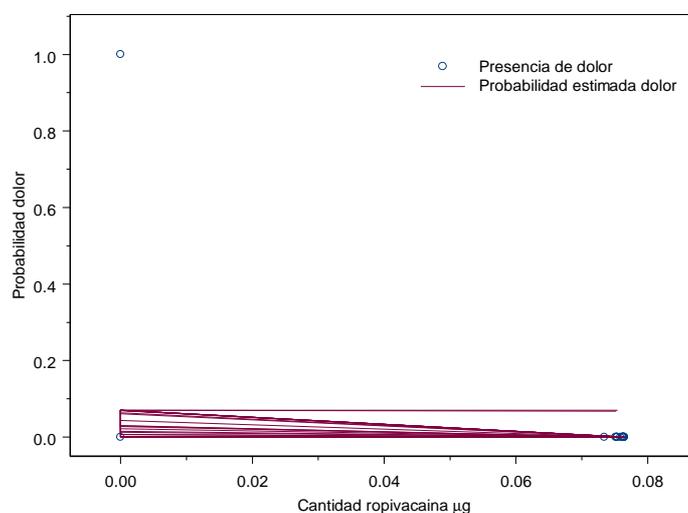


Figura 5.56 Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de ropivacaína.

En la figura 5-57 se ha realizado la representación gráfica del dolor frente a la cantidad de ropivacaína, y los valores predichos del modelo 105 frente a la cantidad de ropivacaína.

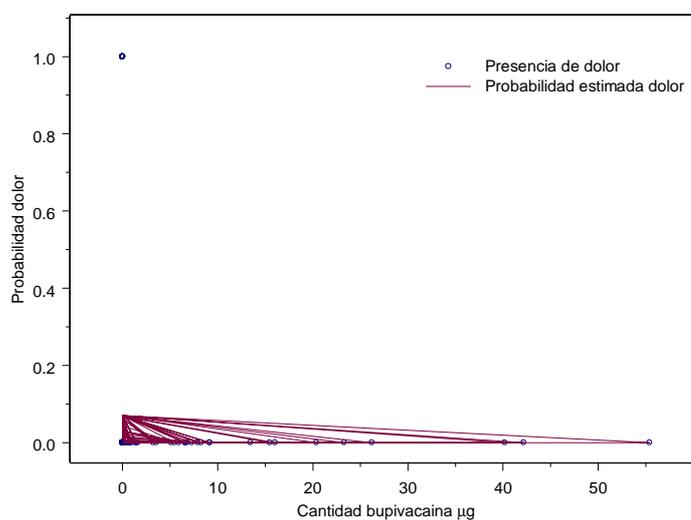


Figura 5.57 Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de bupivacaína.

En el anexo 8 se encuentran las representaciones gráficas del dolor y los valores predichos frente a la cantidad de ropivacaína y bupivacaína para cada uno de los pacientes

Del total de pacientes (32), 12 pacientes (37%) fueron sometidos a una intervención quirúrgica de prótesis total rodilla, mientras que 20 (63%) fueron sometidos a una intervención quirúrgica de prótesis total o parcial de cadera.

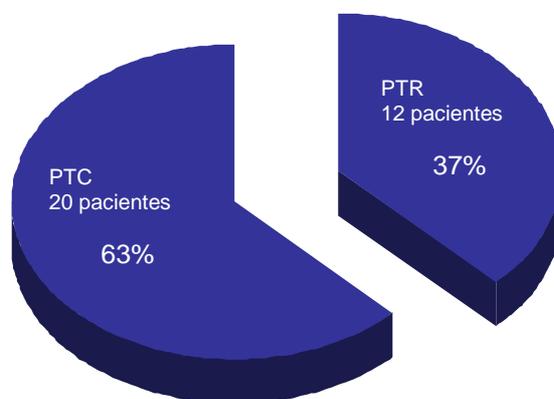


Figura 5.58. Representación gráfica de porcentaje de pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla y de cadera.

Respecto al dolor presentado en los pacientes tras las intervenciones quirúrgicas, el 93,8% de los pacientes no presentó dolor a las 2 horas según la EAV, considerando dolor cualquier valor superior a 0.

A las 6 horas, 27 pacientes (84,7%), no presentaron dolor según la EAV, mientras que 5 (15,6%), tuvieron dolor.

A las 12 horas, 22 pacientes (68,8%) no presentaron dolor según la EAV, mientras que 10 (31,2%) tuvieron dolor.

A las 24 horas, 13 pacientes (40,6%) no presentaron dolor según la EAV, mientras que 19 (59,4%) tuvieron dolor.

En el análisis de supervivencia global, se observa que a las 6 horas el 93,8% de los pacientes no requieren de analgesia tras la intervención quirúrgica.

A las 12 horas los pacientes que no han requerido analgesia disminuye al 87,5%, mientras que a las 24 horas se observa que el 75,0% de los pacientes, no requieren de analgesia de rescate. Ver figura 5.59.

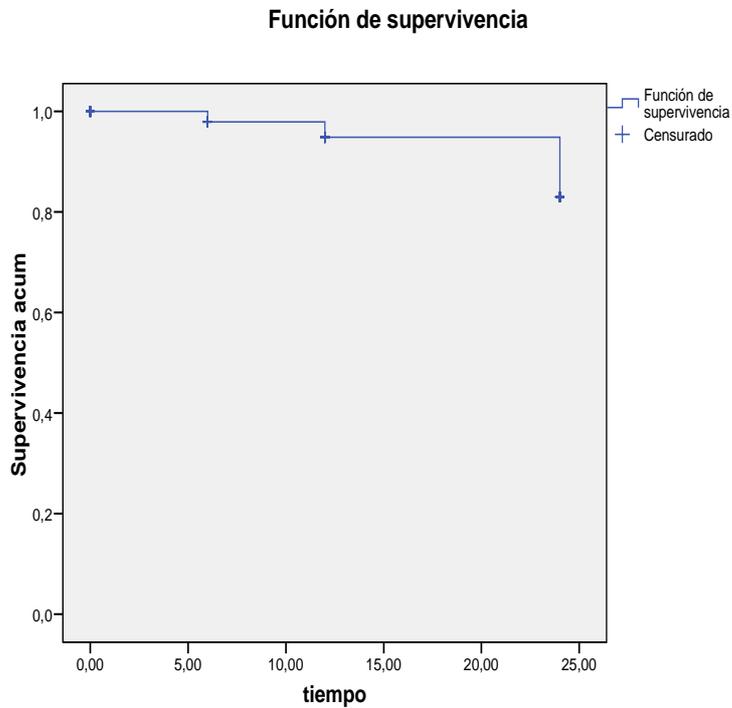


Figura 5.59. Análisis de supervivencia según método Kaplan Meier.

Cuando realizamos un análisis de supervivencia, en el que se tiene en cuenta el sexo del paciente, observamos que a las 24h, el porcentaje de mujeres que no requieren de analgesia es del 66,7%, y el porcentaje de hombres del 92,3% ($p=0,096$). Ver figura 5.60.

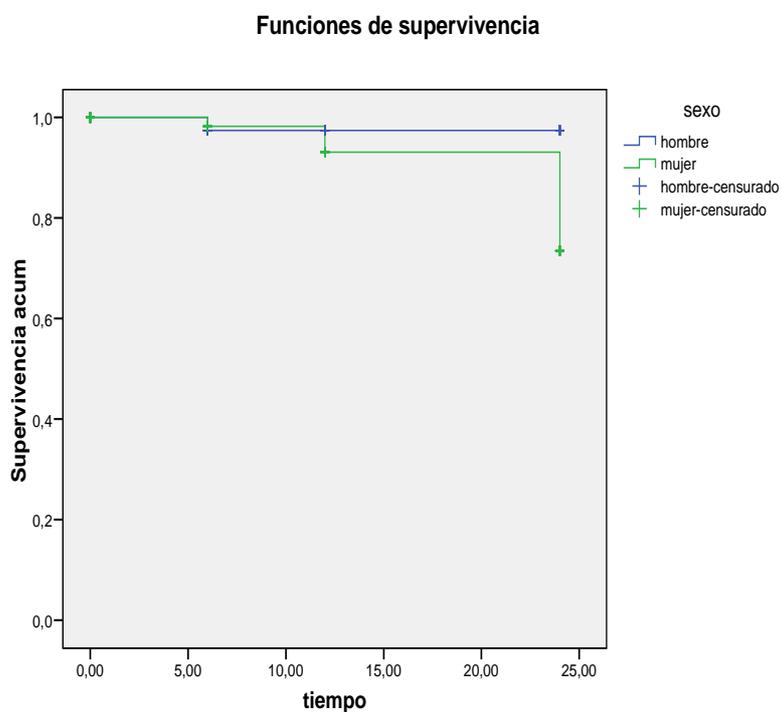


Figura 5.60. Análisis de supervivencia Kaplan Meier, estratificado por sexo

Posteriormente se ha explorado la posible influencia de las variables antropométricas, bioquímicas y hematológicas sobre la supervivencia acumulada hasta el rescate analgésico, mediante una regresión de Cox, no obstante ninguna de estas variables influyen de manera significativa sobre supervivencia. Las representaciones gráficas se encuentran en ANEXO 9.

6. DISCUSIÓN

Actualmente, se impone la anestesia locorregional para la mayoría de intervenciones ortotraumáticas de extremidades tanto superiores como inferiores, así como en muchos procedimientos quirúrgicos abdominales bajos. Con esta técnica anestésica locorregional se intenta reducir la utilización de anestésicos generales, en su mayoría cardiodepresores, evitar el manejo de la vía aérea y disminuir los efectos adversos como náuseas y vómitos postoperatorios.

Las técnicas que menos repercusión tienen sobre la estabilidad clínico-hemodinámica del paciente son los bloqueos periféricos. Su repercusión hemodinámica se circunscribe a la zona anestesiada, que presentará vasodilatación, calor y bloqueo sensitivo, motor y táctil. Las reacciones a nivel general se producen excepcionalmente en caso de sobrepasar la dosis tóxica de anestésico local o en caso de inyección intravascular accidental.

La mayoría de estudios disponibles hasta el momento en anestesia locorregional, han sido realizados para evaluar los diferentes anestésicos locales entre ellos.

El interés de la presente Tesis doctoral, viene dado por al aportación de datos referentes al comportamiento cinético y dinámico de la bupivacaína y de la ropivacaína cuando se administran concomitantemente.

Para ello, primeramente se ha tenido que evaluar la estabilidad de la mezcla de dichos anestésico, y posteriormente ha sido necesario poner a punto una técnica analítica que permita determinar las concentraciones de bupivacaína y ropivacaína en plasma para poder observar la evolución de cada fármaco tras su administración en el plexo lumbar y ciático según las técnicas descritas por Labat y Winnie.

La técnica analítica utilizada para la determinación de ropivacaína y bupivacaína ha conseguido separar adecuadamente los picos correspondientes a ambos fármacos, con unos tiempos de retención de 2.49 y 4.06 minutos para ropivacaína y bupivacaína, respectivamente. Asimismo, la técnica mostró una adecuada linealidad en el intervalo de concentraciones de ambos fármacos a estudio.

Cada día se preparó una recta de calibración de bupivacaína y ropivacaína, obteniéndose coeficientes de correlación (r) adecuados en todas ellas. Se utilizaron 6 calibradores con un intervalo de concentraciones entre 0 y 10 µg/mL para bupivacaína y entre 0 y 8 µg/mL para ropivacaína.

De las rectas de calibración obtenidas cada día se obtuvo la suma de cuadrados de los residuales, dato que permite, mediante el criterio F de

Snedecor, demostrar la existencia o no de diferencias significativas entre la recta de calibración con constante y la recta de calibración que pasa por el origen.

Según el criterio F de Snedecor, para las rectas de calibración 1, 2, 3, y 4 de ropivacaína y bupivacaína, no se obtuvieron diferencias significativas entre los modelos de ecuación con y sin ordenada en origen.

Con el objetivo de establecer la mínima concentración de bupivacaína y ropivacaína que la técnica permite determinar, se calcularon los límites de cuantificación de ambos anestésicos cada día, según se explica en el apartado 4.3.7.3 de material y métodos.

Las concentraciones de bupivacaína y ropivacaína ensayadas determinadas, durante el periodo de estudio, fueron superiores a los límites de cuantificación calculados para cada caso, asegurando así la validez de las concentraciones obtenidas.

La técnica analítica ha demostrado ser una técnica adecuada para la determinación de bupivacaína y ropivacaína en muestras séricas.

Varios estudios han demostrado que los niveles plasmáticos de los anestésicos locales están influenciados por el lugar de administración, la administración concomitante de epinefrina y las condiciones de obtención de las muestras (Kaloul et al. 2004; Mather et al. 2005).

Cuando el bloqueo se realiza en las extremidades inferiores, se ha demostrado que la concentración máxima en plasma aparece durante los primeros 60 minutos (Kaloul et al. 2004; Vanterpool et al. 2006).

No se ha establecido un intervalo terapéutico para la bupivacaína, y las concentraciones plasmáticas dependen del lugar de administración y de la cantidad de anestésico administrado. No obstante se ha aceptado que las concentraciones plasmáticas de bupivacaína superiores a 4 µg/mL, pueden estar relacionadas con las (Moore et al. 1971; Reynolds 1971). Si bien es cierto, que según la literatura disponible, la Tmax se sitúa en un intervalo entre 10-45 minutos tras la administración de la bupivacaína, tras el bloqueo lumbar (Wulf et al. 1994), la concentración media de bupivacaína que se obtuvo a la 1 hora, en nuestro estudio fue de 0,48 µg/mL (SD 0,23 µg/mL).

En el caso de la ropivacaína, el intervalo terapéutico tampoco queda bien establecido, aunque algunos autores han sugerido, que la concentración máxima tolerada en pacientes pediátricos es de 2,2 µg/mL (Paut et al. 2004). En nuestro estudio las mayores concentraciones de ropivacaína se observaron a la 1 hora, 2,51 µg/mL (SD 1,39 µg/mL).

Vanterpool et al (Vanterpool et al. 2006) analizaron concentraciones plasmáticas de ropivacaína tras un bloqueo combinado ciático femoral. Con 300mg de ropivacaína la Cmax fue de 1560 ± 351 ng/mL (1118-2346 ng/dL).

En nuestro estudio, no se observaron signos de toxicidad neurológica o cardiaca en ningún paciente.

Se ha realizado un modelo para la caracterización farmacocinética de la bupivacaína y ropivacaína administrados en plexo lumbar y nervio ciático.

El modelo seleccionado farmacocinético básico corresponde a un modelo monocompartimental con cinética de incorporación de orden 1 para ropivacaína y bicompartimental con cinética de incorporación de orden 1 para bupivacaína, y eliminación de orden 1 para los dos fármacos.

En nuestro estudio, los dos lugares de administración de los anestésicos locales, el plexo lumbar y el nervio ciático, se comportan cinéticamente como un único compartimento.

El volumen de distribución de la ropivacaína que se ha obtenido es de 63,2L, dato concordante con la literatura publicada que sitúa a este parámetro en un valor de 36-60 L (Lee et al. 1989; Emanuelsson et al. 1997; Thomas and Schug 1999). Para el parámetro T_{max} algunos autores, sugieren que tras el bloqueo en plexo braquial, el valor se sitúa en 0,9horas (Hickey et al. 1990).

Los valores de aclaramiento obtenidos a partir del modelo farmacocinético seleccionado, son 3,61L/h para la ropivacaína son, y 4,42 L/h para la bupivacaína.

La constante de transferencia del plexo al torrente sanguíneo es de Ka 2,21 h⁻¹ para la ropivacaína y de Ka 1,36 h⁻¹ para la bupivacaína. Esto sería compatible con los datos de Fanelli et al (Fanelli et al. 1998), que sugieren que la ropivacaína es el anestésico con mayor rapidez en el inicio del bloqueo mientras que la bupivacaína provee al paciente de una analgesia más duradera.

El modelo ha permitido calcular las cantidades del anestésico local remanentes en los plexos.

Se han explorado diferentes modelos farmacodinámicos para tratar de explicar la presencia o ausencia de dolor en función de las cantidades remanentes de la bupivacaína y de la ropivacaína.

El modelo FD que ha podido establecer una relación entre la probabilidad de dolor y el efecto de los anestésicos, es aquel que relacionaba la probabilidad de dolor con la cantidad de bupivacaína de manera lineal.

En nuestro estudio se ha observado, que del total de pacientes sometidos a la cirugía ortotraumática, y a los que se les realizaba el bloqueo combinado del plexo lumbar y del nervio ciático, con la mezcla de bupivacaína y ropivacaína, un 75% a las 24 horas, no había precisado de analgesia de rescate.

El porcentaje de mujeres que no han requerido de analgesia de rescate a las 24 horas es del 66,7%, y el de hombres es del 92,3%, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,096$).

Posteriormente se ha explorado la posible influencia de las variables antropométricas, bioquímicas y hematológicas sobre la supervivencia acumulada hasta el rescate analgésico, mediante una regresión de Cox, no obstante ninguna de estas variables influyen de manera significativa sobre la supervivencia.

7. CONCLUSIONES

1. La técnica cromatográfica empleada permite separar y cuantificar bupivacaína y ropivacaína en muestras séricas, mostrando una buena linealidad y un adecuado límite de cuantificación.
2. La mezcla de los dos anestésicos locales se considera una opción adecuada para realizar el bloqueo en pacientes sometidos a cirugías ortopédicas y traumáticas, debido a que se combina la mayor rapidez del inicio del bloqueo inducido por la ropivacaína y la analgesia más duradera provocada por la bupivacaína.
3. El modelo farmacocinético seleccionado, corresponde a un modelo monocompartimental con cinética de transferencia del plexo a la sangre de orden 1 para la ropivacaína y bicompartimental con cinética de transferencia del plexo a la sangre de orden 1 para la bupivacaína. La eliminación es de orden 1 para los dos fármacos
4. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos, a partir del modelo farmacocinético seleccionado para la ropivacaína son volumen de distribución 63,2 L y aclaramiento 3,61L/h. Para la bupivacaína el volumen de distribución es de 417,2 L, y aclaramiento de 4,42 L/h. La constante de transferencia del plexo al torrente sanguíneo es de K_a 2,21 h^{-1} para la ropivacaína y de K_a 1,36 h^{-1} para la bupivacaína. Los dos lugares de administración de los anestésicos locales, el plexo lumbar y el nervio ciático, se comportan cinéticamente como un único compartimento.

5. En nuestras condiciones de ensayo, el análisis Farmacocinético ha permitido la inclusión del peso, como variable predictora del Volumen de distribución de bupivacaína, así como la edad como variable predictora de la constante de transferencia del plexo a la sangre de bupivacaína.
6. El modelo Farmacocinético ha permitido calcular las cantidades del anestésico local remanentes en los plexos. Tanto la bupivacaína, como la ropivacaína desaparecen a una velocidad elevada de los lugares de administración, el plexo lumbar y el nervio ciático. Siendo la constante de velocidad de transferencia de plexo a sangre mayor para la ropivacaína que para la bupivacaína.
7. El modelo Farmacodinámico que ha podido establecer una relación entre la probabilidad de dolor y la cantidad remanente en el plexo de los anestésicos, es aquel que relacionaba la probabilidad de dolor con la cantidad de bupivacaína de manera lineal.
8. A las 24 horas, el 76,5% de los pacientes sometidos a cirugía ortotraumática no habían demandado analgesia de rescate, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.
9. No se ha encontrado ninguna variable predictora del tiempo hasta el rescate analgésico, en los pacientes sometidos a cirugía ortotraumática.

8. ANEXOS

ANEXO 1

Informe del Comité Ético de Investigación Clínica


GENERALITAT VALENCIANA
 CONSELLERIA DE SANITAT
 SUBSECRETARIA PER A L'ÀGÈNCIA VALENCIANA DE LA SALUT
 DIRECCIÓ GENERAL PER A LA PRESTACIÓ ASSISTENCIAL
HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓ

Avda. Benicassim, s/
 12004 CASTELLÓ
 Tel. 964 34 42 00 / 21 10 0
 Fax 964 25 28 45 / 34 42 4

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

Don/Doña ...ANTONIO GARCÍA BOLUFER, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del... HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN (AREAS SANITARIAS 01 Y 02 DE LA COMUNIDAD VALENCIANA).

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado , en su reunión del día 30 de septiembre de 2004 , el Proyecto de Investigación titulado **“ EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE BUPIVACAINA Y ROPIVACAINA EN EL PLEXO LUMBAR Y NERVIU CIÁTICO EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATICA ”**.

y considera que:

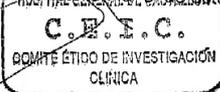
Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio,

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Centro, Hospital General de Castellón por los Dres D. Rafael Ferriols Lisart, D. Francisco Ramírez Montero y D. Enrique Falcó Molmenau.

Lo que firmo en Castellón a 5 de octubre de 2004..

Firmado



Don/Doña.....Antonio García Bolufer.

ANEXO 2

Consentimiento Informado del Paciente

INFORMACIÓN AL PACIENTE

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS Y TERAPÉUTICOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE BUPIVACAÍNA Y ROPIVACAÍNA EN EL PLEXO CIÁTICO Y LUMBAR EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMÁTICA

Su médico le ha invitado a participar en un estudio de investigación de la farmacocinética y farmacodinamia de dos anestésicos utilizados en técnicas de bloqueo nervioso a nivel local.

El objetivo de este estudio es estudiar la farmacocinética de la bupivacaína y de la ropivacaína en pacientes sometidos a cirugía ortotraumatológica, en los que la modalidad anestésica utilizada es el bloqueo combinado del plexo lumbar y del nervio ciático.

Así mismo también se quiere comprobar si mediante esta técnica anestésica, existe un mayor control del dolor en el postoperatorio inmediato.

Se le administrarán los anestésicos previamente a la intervención.

Para el bloqueo del plexo lumbar se administran 15 ml de ropivacaína al 0,75% y 15 ml de bupivacaína al 0,5% con vasoconstrictor (epinefrina 5 µg/ml).

Para el bloqueo del plexo ciático se administran 7,5 ml de ropivacaína al 0,75% y 7,5 ml de bupivacaína al 0,5% con vasoconstrictor (epinefrina 5 µg/ml).

Durante el periodo del estudio se le realizarán las siguientes tomas de muestras:

Toma de muestras de sangre:

1. A la 1ª hora de terminar la administración de la mezcla de los anestésicos en el plexo lumbar y nervio ciático.
2. A las 4 horas

3. A las 24horas

Evaluación de la respuesta al dolor:

1. A las 2 horas
2. A las 6 horas
3. A las 12 horas
4. A las 24 horas

Si no desea participar en el estudio o decide interrumpir su participación en el mismo en cualquier momento, seguirá recibiendo exactamente la misma calidad de asistencia médica. Sus datos personales así como los resultados de las pruebas que se efectúen, serán tratados de forma confidencial.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: *Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la administración de bupivacaína y ropivacaína en el plexo lumbar y nervio ciático en cirugía ortopédica y traumática*

Yo,

_____ (nombre y apellidos del participante del estudio).

declaro bajo mi responsabilidad que:

- He recibido la hoja de información sobre el estudio
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He sido informado por _____

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

y expreso libremente mi conformidad para participar en el estudio

_____ / _____ / _____

ANEXO 3

Hoja de Recogida de Datos



 GENERALITAT VALENCIANA
 CONSELLERIA DE SANITAT
 AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT
HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓ

NOMBRE:		NH:		FECHA:		HORA BLOQUEO:		
EDAD:	SEXO:	H M	PESO:	TALLA:	BMI:	ASA: 1 2 3 4 U		
ANTECEDENTES <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> C. ISQUEMICA <input type="checkbox"/> VALVULOPATIA <input type="checkbox"/> ARTERIOPATIA <input type="checkbox"/> ICC <input type="checkbox"/> DMID <input type="checkbox"/> DMNID <input type="checkbox"/> OBESIDAD <input type="checkbox"/> HIPOTIROIDISMO <input type="checkbox"/> HIPERTIROIDISMO <input type="checkbox"/> ASMA <input type="checkbox"/> EPOC <input type="checkbox"/> NEUMONIA <input type="checkbox"/> I. RESPIRATORIA <input type="checkbox"/> I. RENAL <input type="checkbox"/> I. HEPATICA <input type="checkbox"/> INFECCIÓN LOCAL <input type="checkbox"/> SEPSIS <input type="checkbox"/> ALCOHOL <input type="checkbox"/> TABACO			INTERVENCIÓN <input type="checkbox"/> PTC <input type="checkbox"/> PPC <input type="checkbox"/> REPROTESIS C <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> OSTEOSINT <input type="checkbox"/> PTR <input type="checkbox"/> REPROTESIS R <input type="checkbox"/> ARTROSC R <input type="checkbox"/> OTROS			ANALGESIA POSTOPERATORIA <input type="checkbox"/> PROTOCOLO <input type="checkbox"/> RESCATE <input type="checkbox"/> DOSIS =		
ANALITICA Hb: CREATININA: TP: TC: PLAQUETAS:			TIPO DE BLOQUEO <input type="checkbox"/> P. LUMBAR <input type="checkbox"/> CIATICO VP			EAV EAV2= EAV4= EAV12= EAV24=		
			ANESTESICO LOCAL <input type="checkbox"/> BUPI 0.5% + ROPI 0.75% <input type="checkbox"/> P. LUMBAR ML = <input type="checkbox"/> CIATICO ML = <input type="checkbox"/> TOTAL ML =			CONCENTRACION PLASMATICA CP1= CP2= CP3= CP4 =		
			ELECTROESTIMULACION <input type="checkbox"/> MA= 0,5 <input type="checkbox"/> Ms=0.3 <input type="checkbox"/> HZ = 2			INCIDENTES		
			RESPUESTA <input type="checkbox"/> CUADRICEPS <input type="checkbox"/> FLEXIO P <input type="checkbox"/> FLEXIO D <input type="checkbox"/> FLEXIO LATERAL PIE			COMPLICACIONES ANESTESIOLOGO: FARMACEUTICO:		

ANEXO 4

En las tablas A-4 se muestran las concentraciones plasmáticas de ropivacaína y bupivacaína a diferentes tiempos de cada uno de los pacientes.

paciente	tiempo (h)	concentración ropivacaína µg/ml	concentración bupivacaína µg/ml
1,00	1,00	2,24	0,46
1,00	4,00		
1,00	24,00		
2,00	1,00	4,50	0,31
2,00	4,00	3,63	0,49
2,00	24,00	0,48	0,24
3,00	1,00	1,41	0,54
3,00	4,00	0,92	0,35
3,00	24,00	0,15	0,21
4,00	1,00	2,20	0,22
4,00	4,00		
4,00	24,00		
5,00	1,00	1,55	0,41
5,00	4,00		
5,00	24,00		
6,00	1,00	1,10	0,30
6,00	4,00	1,53	0,30
6,00	24,00	0,65	0,22
7,00	1,00	1,44	0,43
7,00	4,00	1,23	0,27
7,00	24,00	0,19	0,09
8,00	4,00	0,48	0,28
8,00	24,00	0,21	0,24
9,00	1,00	1,42	0,49
9,00	4,00	1,15	0,43
9,00	24,00	0,32	0,19
10,00	1,00	0,77	0,52
10,00	4,00	0,82	0,20
10,00	24,00	0,23	0,10

Tabla A-4. –Concentraciones plasmáticas de bupivacaína y ropivacaína por paciente (I)

paciente	tiempo (h)	concentración ropivacaína mcg/ml	Concentración bupivacaína mcg/ml
11,00	1,00	2,11	0,71
11,00	4,00	1,04	0,31
11,00	24,00	0,62	0,13
12,00	1,00	1,20	0,66
12,00	4,00	0,94	0,11
12,00	24,00	1,24	0,36
13,00	1,00	1,46	0,33
13,00	4,00	0,94	0,23
13,00	24,00	0,37	0,09
14,00	1,00	2,49	0,49
14,00	4,00	3,06	0,26
14,00	24,00	0,88	0,13
15,00	1,00	1,27	0,35
15,00	4,00	1,57	0,17
15,00	24,00	0,67	0,12
16,00	1,00	2,54	0,23
16,00	4,00	2,23	0,16
16,00	24,00		
17,00	1,00	3,63	1,14
17,00	4,00	2,17	0,40
17,00	24,00	0,79	0,49
18,00	1,00	4,52	0,63
18,00	4,00	3,56	0,22
18,00	24,00	0,23	0,21
19,00	1,00	5,47	0,35
19,00	4,00	5,86	
19,00	24,00	0,62	
20,00	1,00	1,68	0,55
20,00	4,00	0,49	0,18
20,00	24,00	0,42	0,15
21,00	1,00	5,79	0,42
21,00	4,00	7,27	0,24
21,00	24,00	0,72	0,00

Tabla A-4. –Concentraciones plasmáticas de bupivacaína y ropivacaína por paciente (II)

paciente	tiempo (h)	concentración ropivacaína mcg/ml	concentración bupivacaína mcg/ml
22,00	1,00		
22,00	4,00	1,30	0,19
22,00	24,00	0,51	0,11
23,00	1,00	1,59	0,31
23,00	4,00	2,01	0,00
23,00	24,00	0,59	0,00
24,00	1,00	2,84	0,70
24,00	4,00	1,17	0,32
24,00	24,00	0,71	0,29
25,00	1,00	2,23	0,48
25,00	4,00	2,10	0,34
25,00	24,00	0,90	0,00
26,00	1,00	2,34	0,36
26,00	4,00	2,75	0,25
26,00	24,00	1,13	0,23
27,00	1,00	5,51	0,33
27,00	4,00	4,60	0,18
27,00	24,00	2,64	0,19
28,00	1,00	1,90	0,15
28,00	4,00	0,99	0,00
28,00	24,00	0,84	0,00
29,00	1,00	2,84	0,49
29,00	4,00	1,66	0,17
29,00	24,00	0,84	0,14
30,00	0,00	0,00	0,00
30,00	1,00	1,51	0,47
30,00	4,00	1,61	0,17
30,00	24,00	0,59	0,00
31,00	1,00	3,55	1,20
31,00	4,00	2,31	0,66
31,00	24,00	0,72	0,00
32,00	1,00	2,12	0,51
32,00	4,00	1,66	0,27
32,00	24,00	0,59	0,22

Tabla A-4. –Concentraciones plasmáticas de bupivacaína y ropivacaína por paciente (III)

ANEXO 5

En las figuras A.5, se muestran la relación de concentraciones plasmáticas tiempo, concentraciones predichas (PRED) tiempo y concentraciones predichas individuales (IPRED) tiempo para cada paciente, y para cada fármaco.

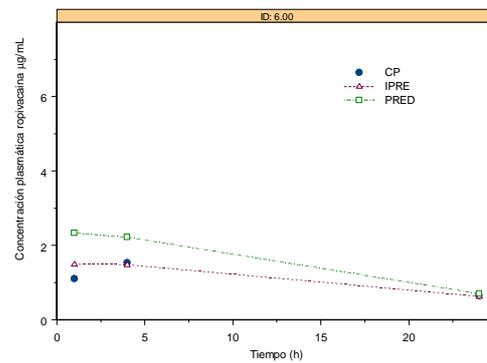
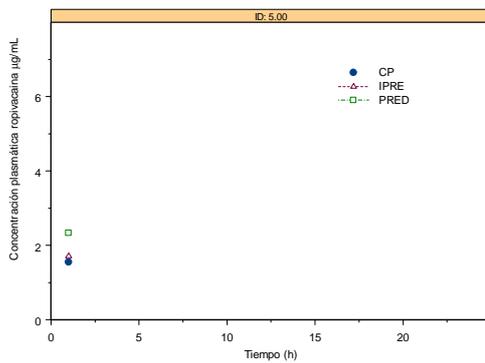
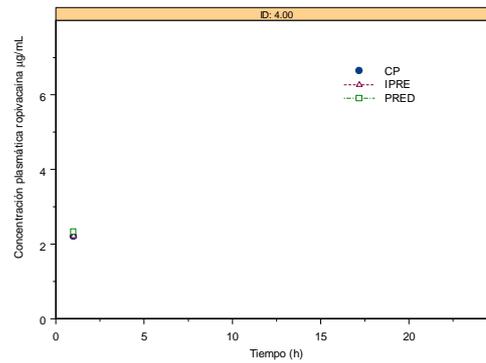
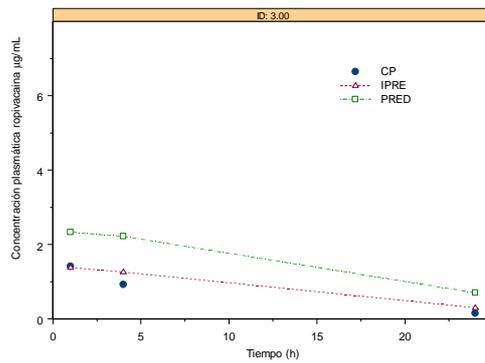
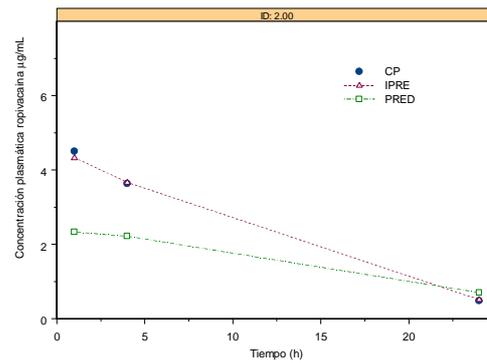
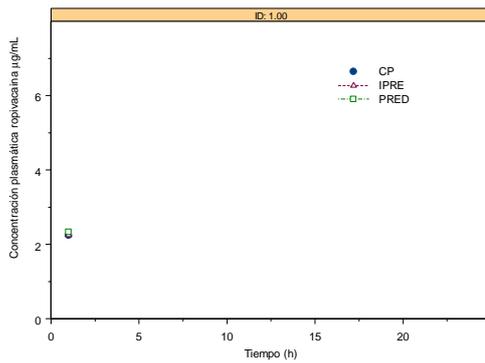


Figura A.5. Relación de concentraciones plasmáticas de ropivacaína tiempo, concentración predicha (PRED) tiempo y concentración predicha individual tiempo (IPRED) para cada paciente (I).

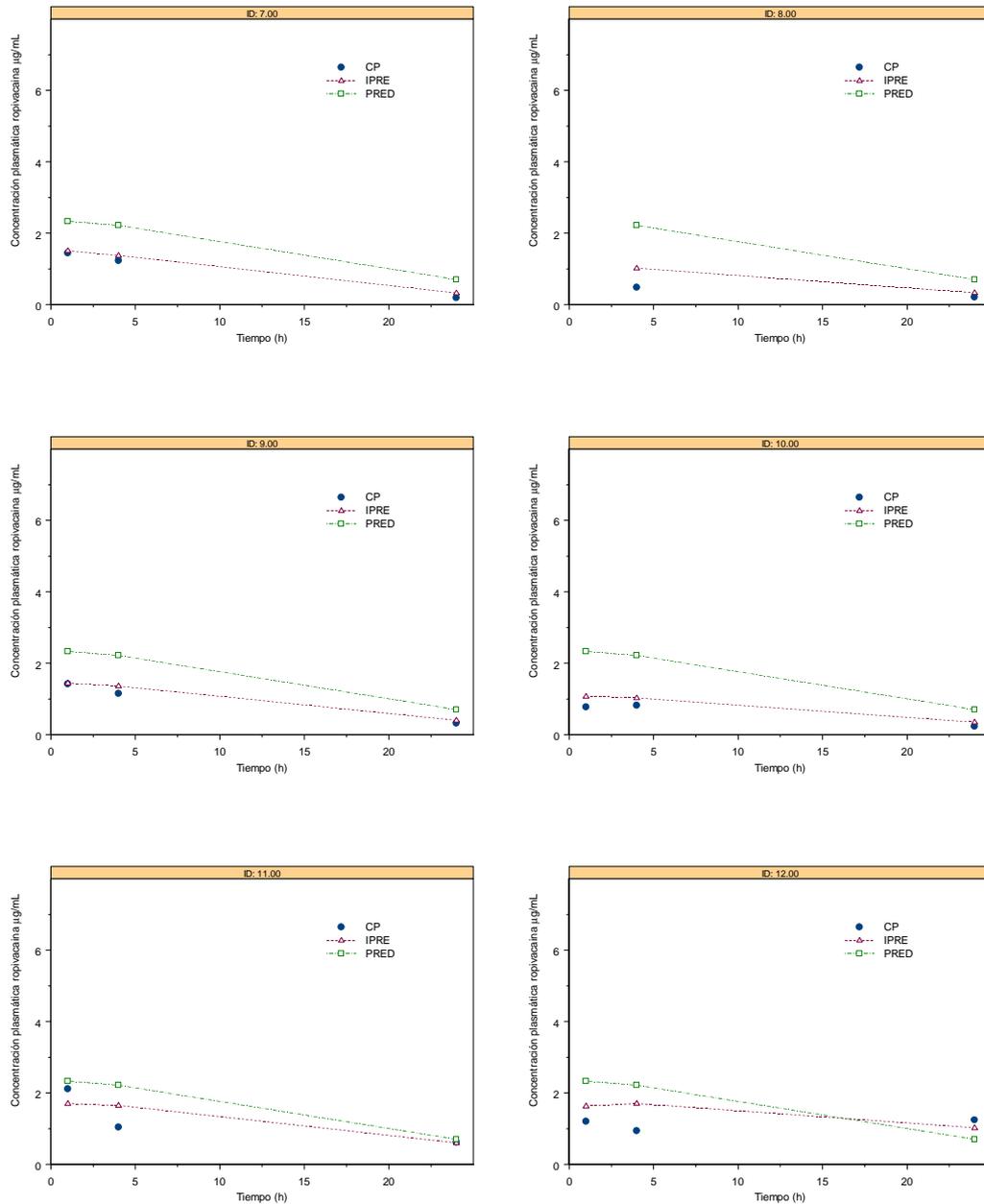


Figura A.5. Relación de concentraciones plasmáticas de ropivacaína tiempo, concentración predicha (PRED) tiempo y concentración predicha individual tiempo (IPRED) para cada paciente (II).

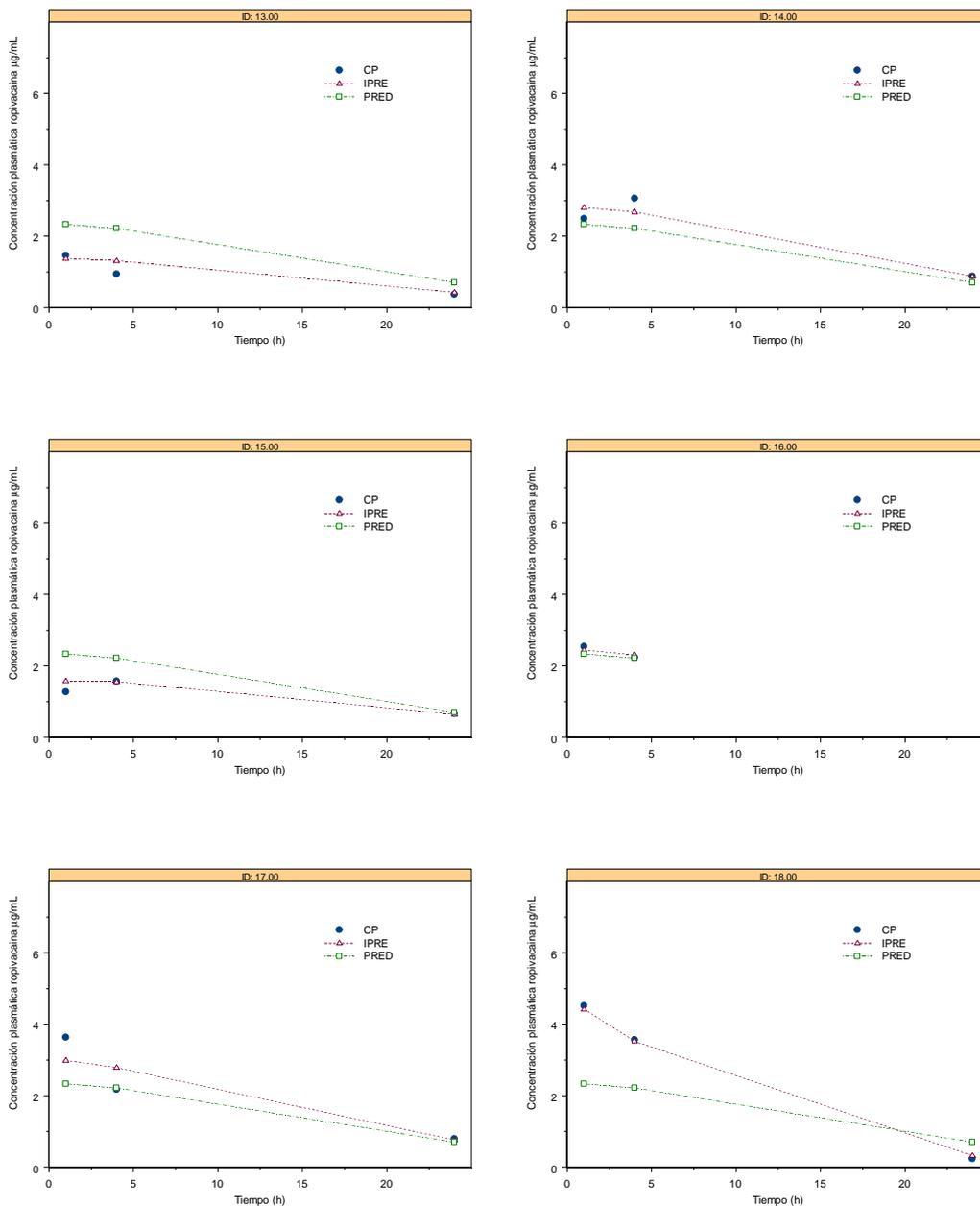


Figura A.5. Relación de concentraciones plasmáticas de ropivacaína tiempo, concentración predicha (PRED) tiempo y concentración predicha individual tiempo (IPRED) para cada paciente (III).

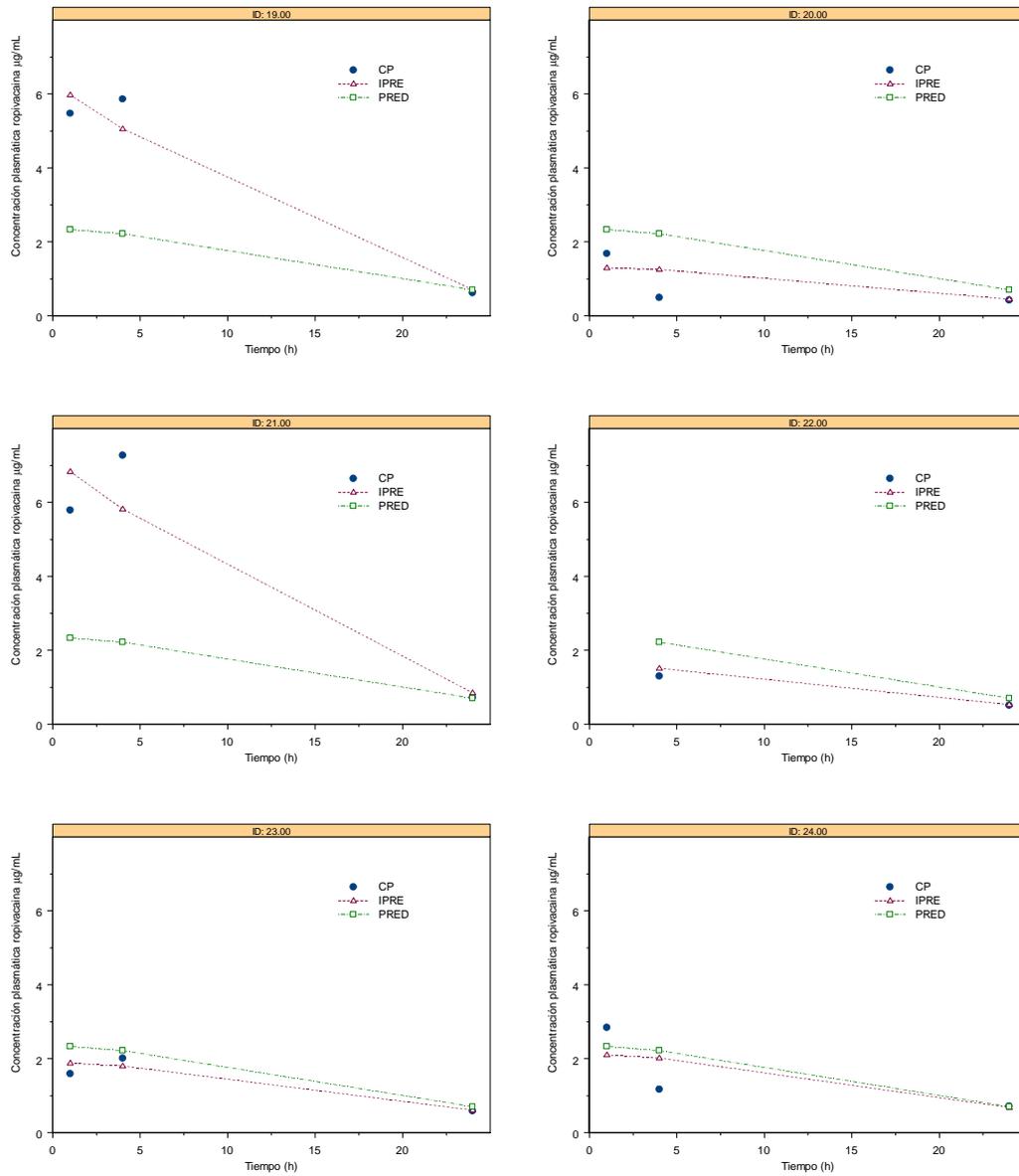


Figura A.5. Relación de concentraciones plasmáticas de ropivacaína tiempo, concentración predicha (PRED) tiempo y concentración predicha individual tiempo (IPRED) para cada paciente (IV).

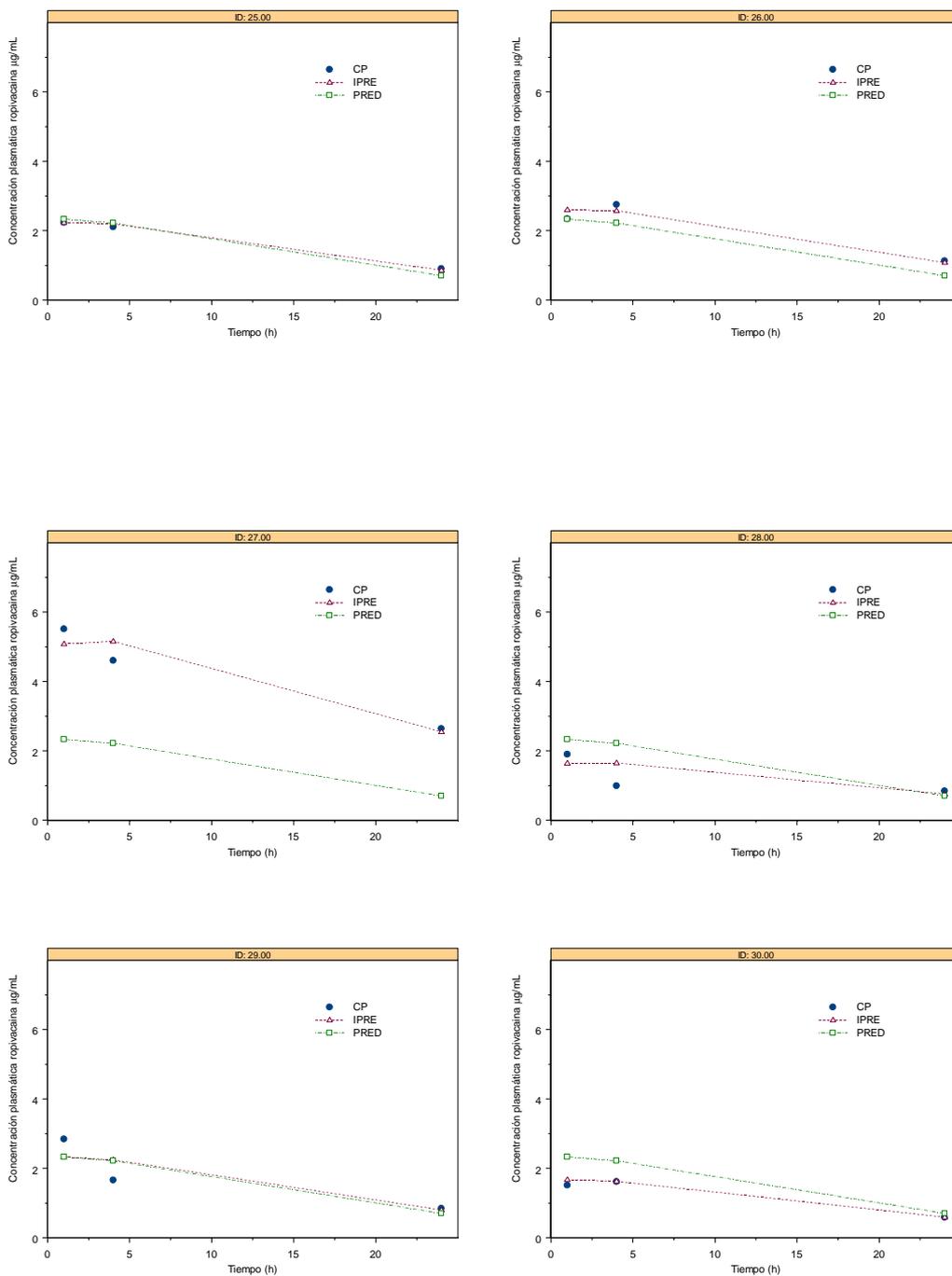


Figura A.5. Relación de concentraciones plasmáticas de ropivacaína tiempo, concentración predicha (PRED) tiempo y concentración predicha individual tiempo (IPRED) para cada paciente (V).

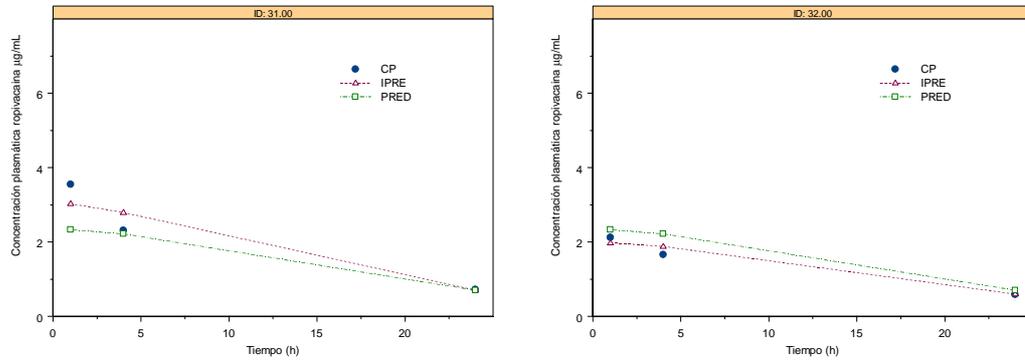


Figura A.5. Relación de concentraciones plasmáticas de ropivacaína tiempo, concentración predicha (PRED) tiempo y concentración predicha individual tiempo (IPRED) para cada paciente (VI).

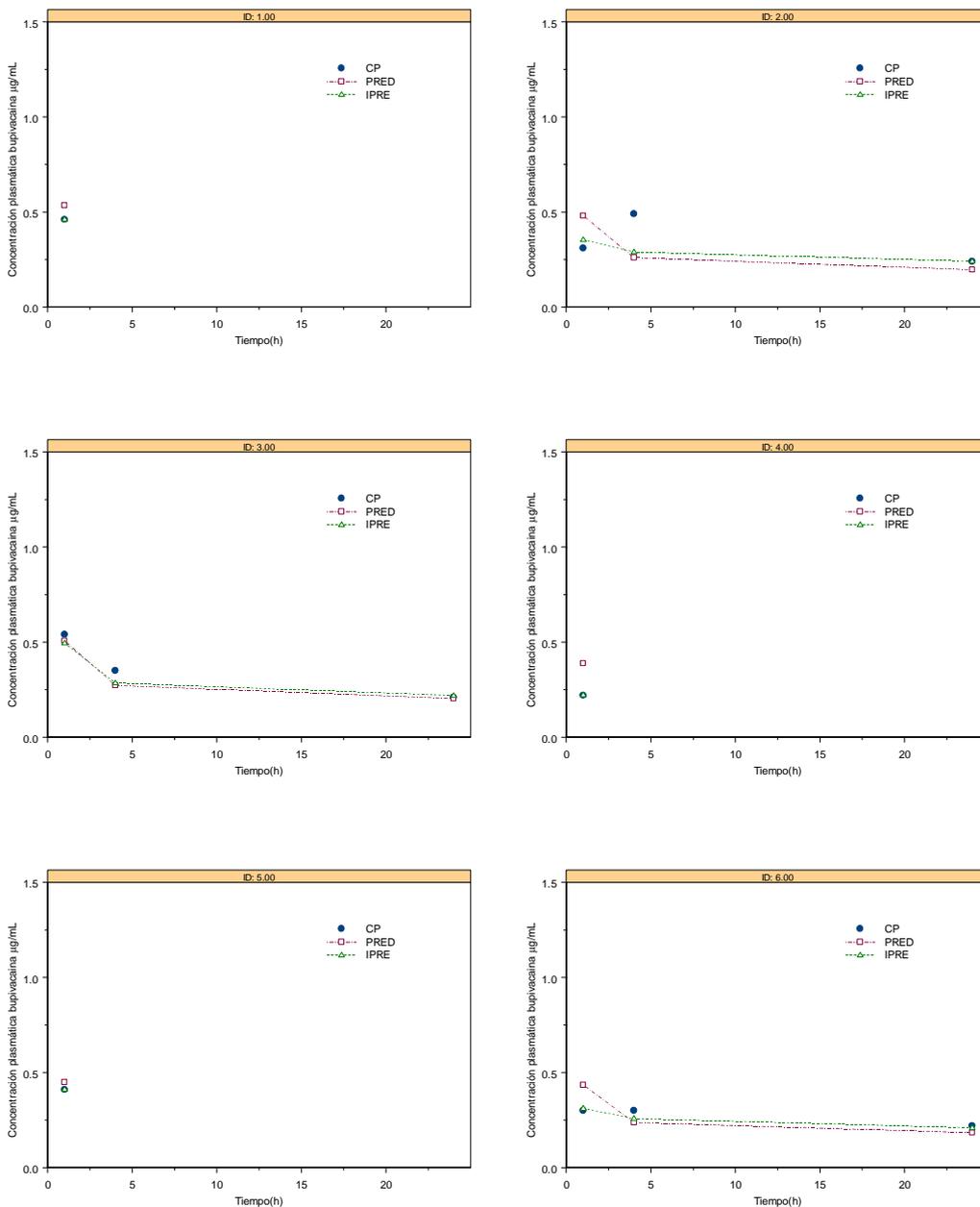
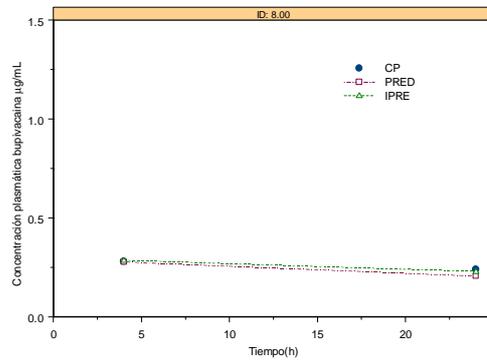
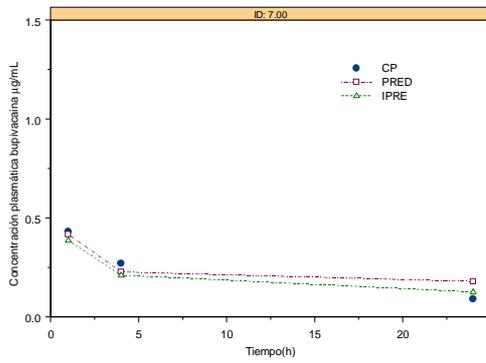


Figura A.5. Relación de concentraciones plasmáticas de bupivacaína tiempo, concentración predicha (PRED) tiempo y concentración predicha individual tiempo (IPRED) para cada paciente (VII).



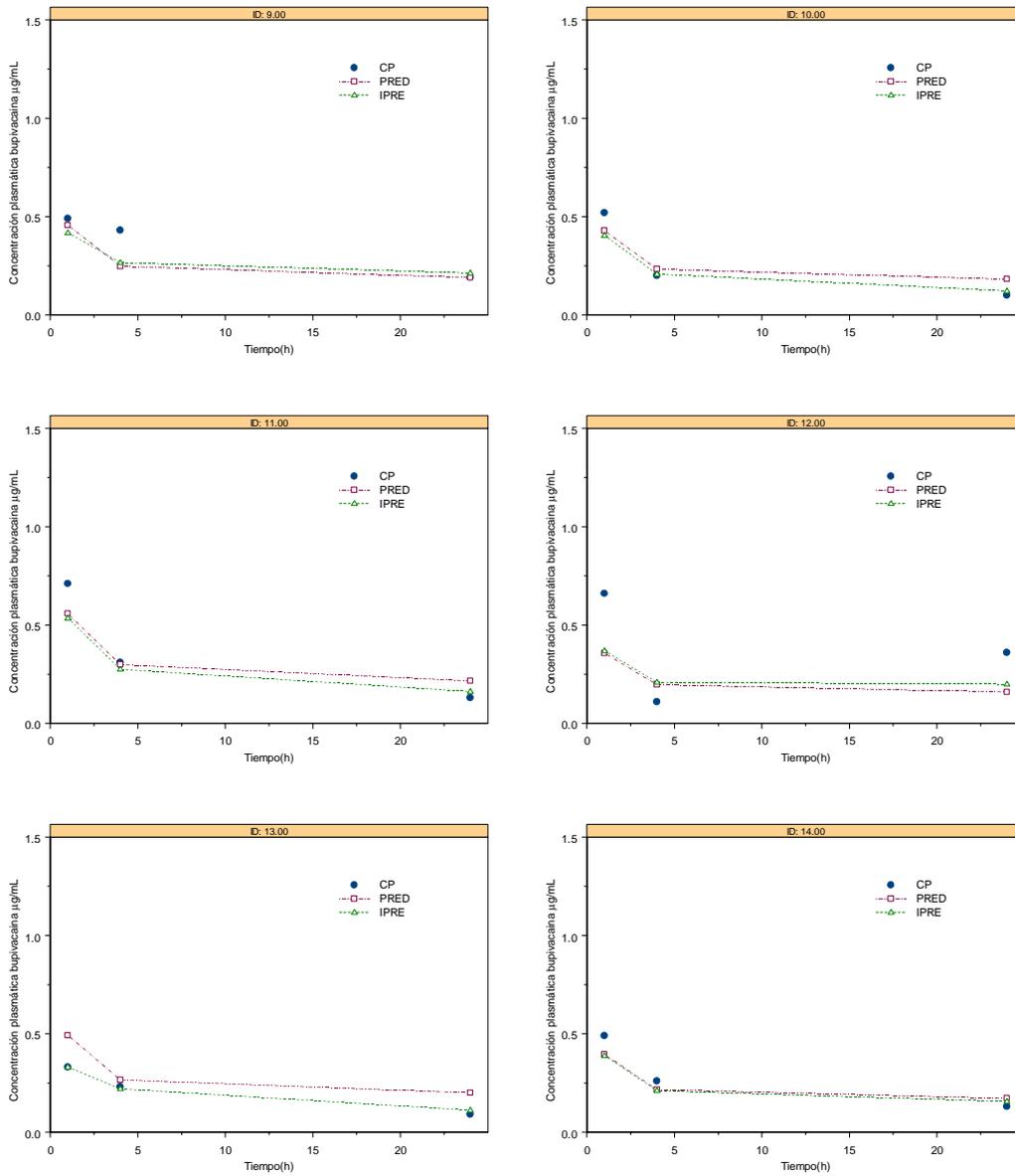


Figura A.5. Relación de concentraciones plasmáticas de bupivacaína tiempo, concentración predicha (PRED) tiempo y concentración predicha individual tiempo (IPRED) para cada paciente (VIII).

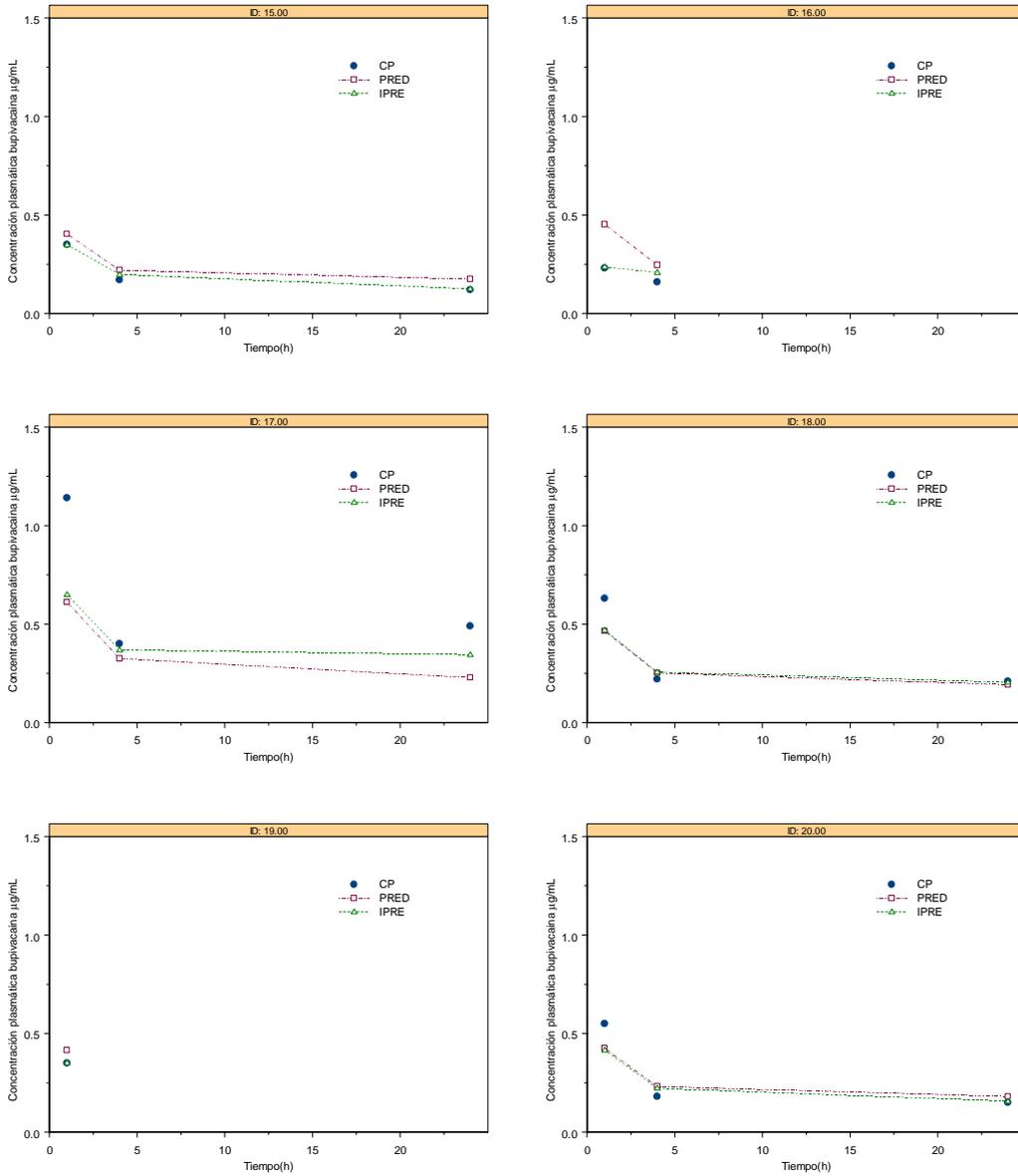


Figura A.5. Relación de concentraciones plasmáticas de bupivacaína tiempo, concentración predicha (PRED) tiempo y concentración predicha individual tiempo (IPRED) para cada paciente (IX).

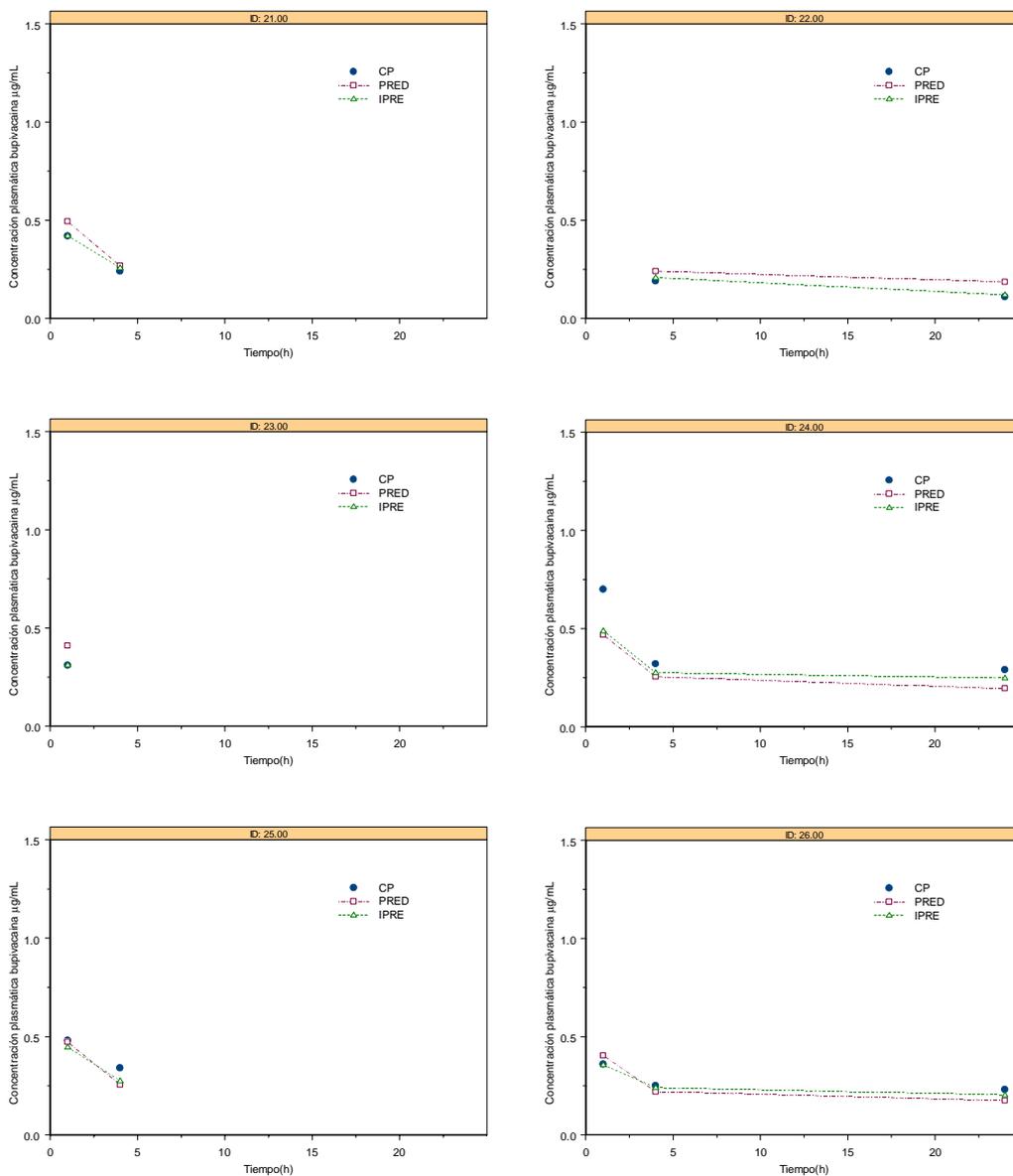


Figura A.5. Relación de concentraciones plasmáticas de bupivacaína tiempo, concentración predicha (PRED) tiempo y concentración predicha individual tiempo (IPRED) para cada paciente (X)

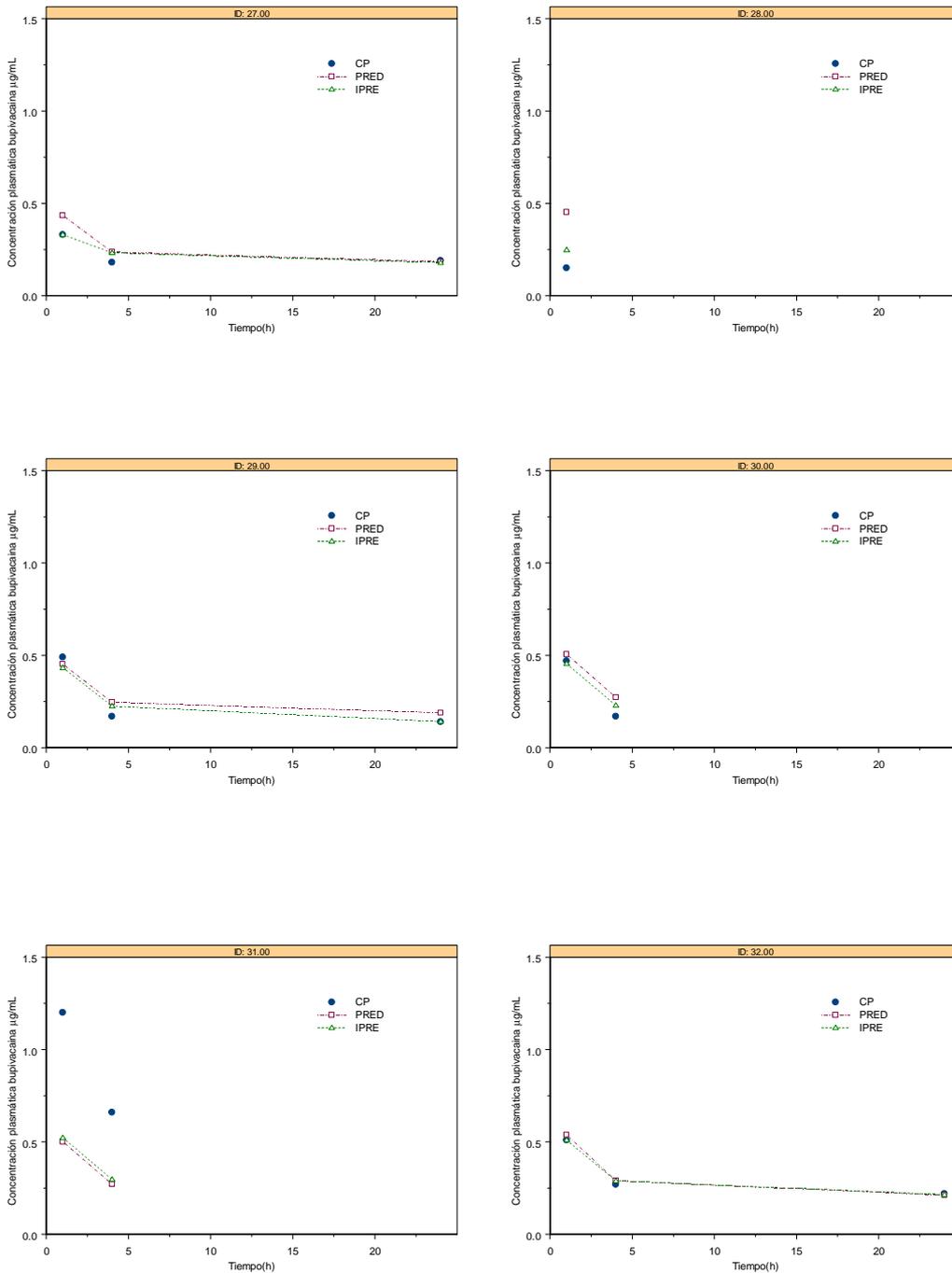


Figura A.5. Relación de concentraciones plasmáticas de bupivacaína tiempo, concentración predicha (PRED) tiempo y concentración predicha individual tiempo (IPRED) para cada paciente (XI).

ANEXO 6

En las siguientes figuras, se muestran gráficas resultantes del análisis exploratorio de las diferentes covariables como posible influencia de variables predictoras, de los parámetros farmacocinéticos.

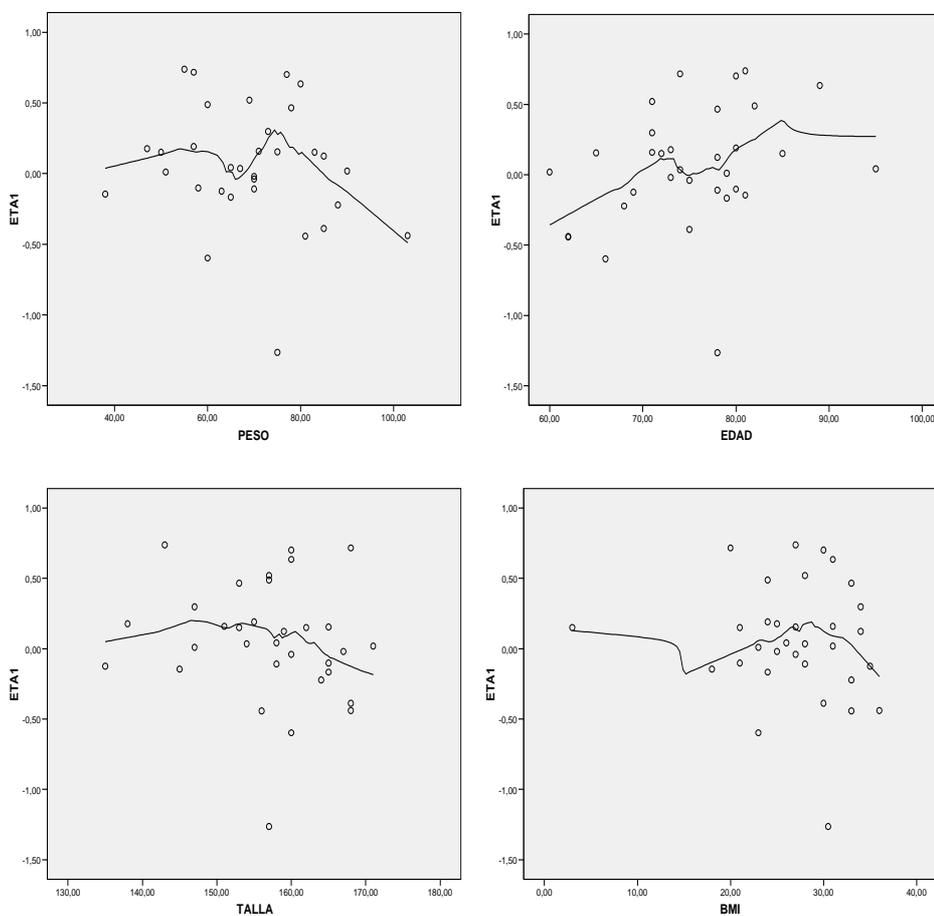


Figura A.6. Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro CL_R frente a las covariables PESO, EDAD, TALLA y BMI para el modelo 14 (I).

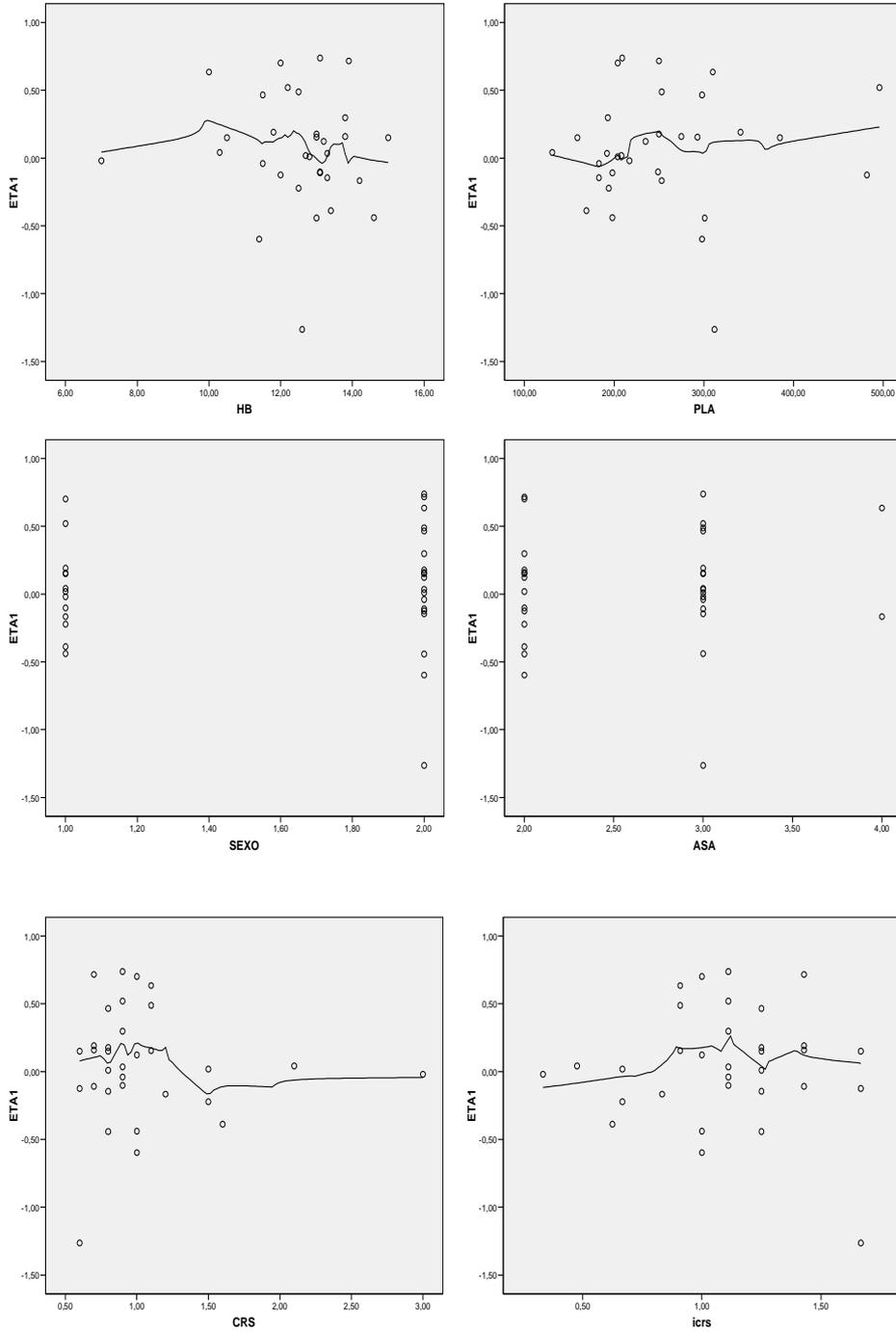


Figura A.6. Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro CL_R frente a las covariables HB, PLA, SEXO, ASA, CRS e icrs para el modelo 14(II).

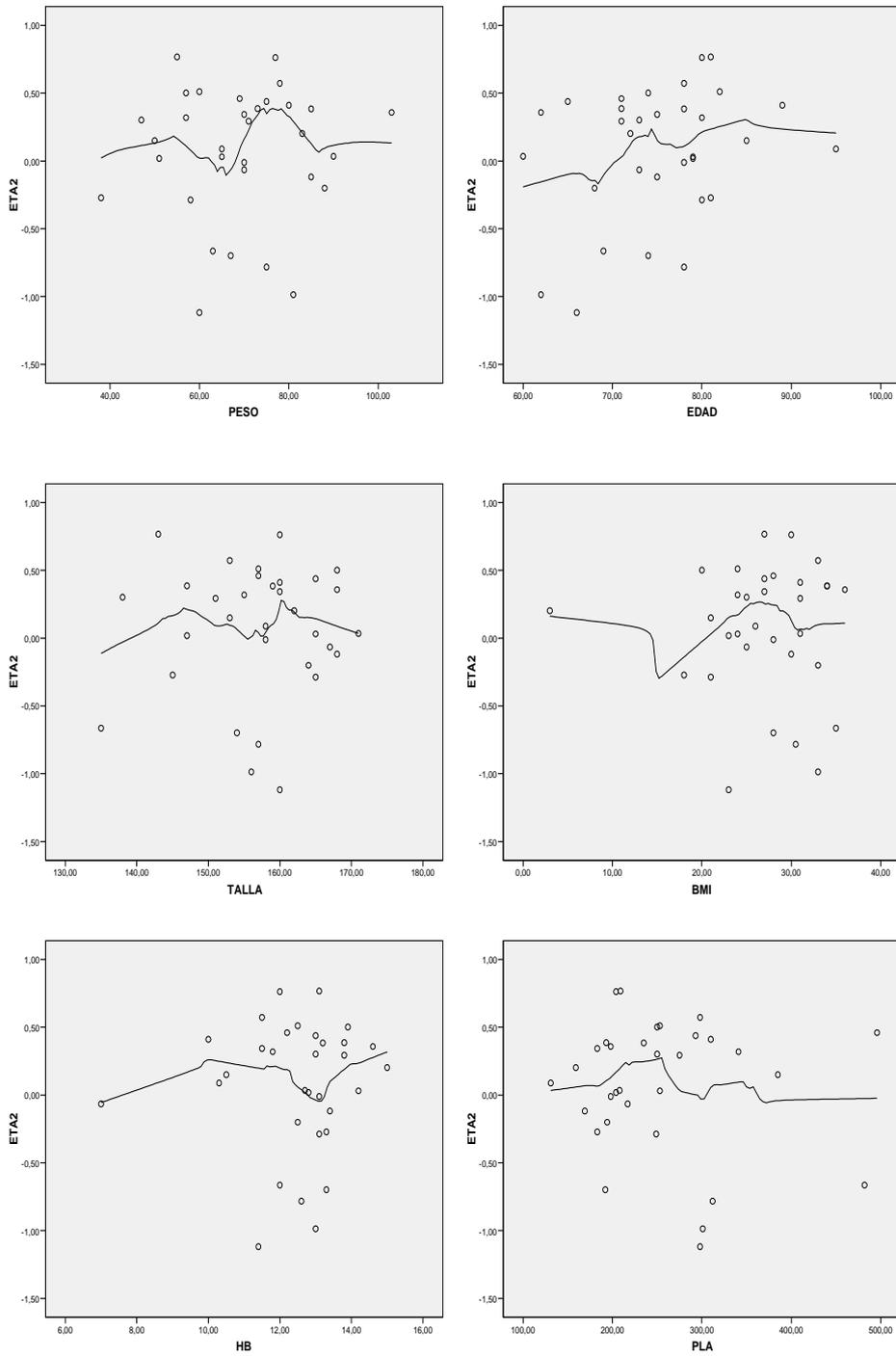


Figura A.6. Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro VD_R frente a las covariables PESO, EDAD, TALLA, BMI, HB y PLA para el modelo 14 (III).

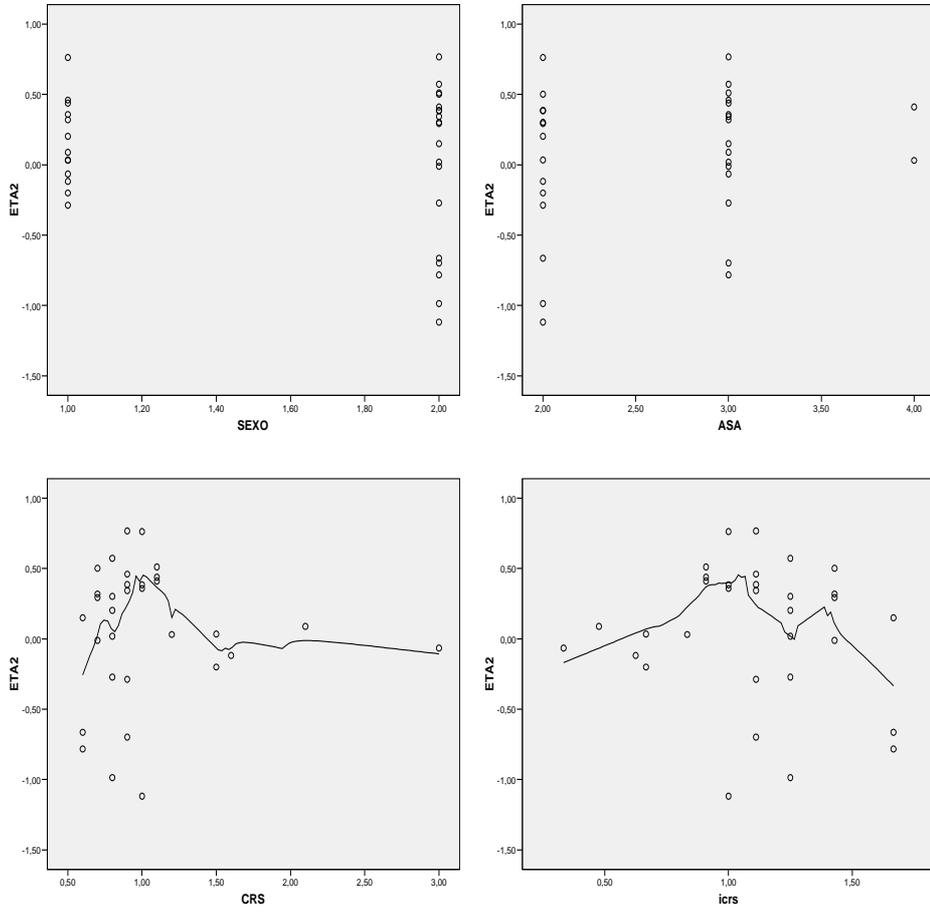


Figura A.6. Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro VD_R frente a las covariables SEXO, ASA, CRS e iCRS para el modelo 14 (IV).

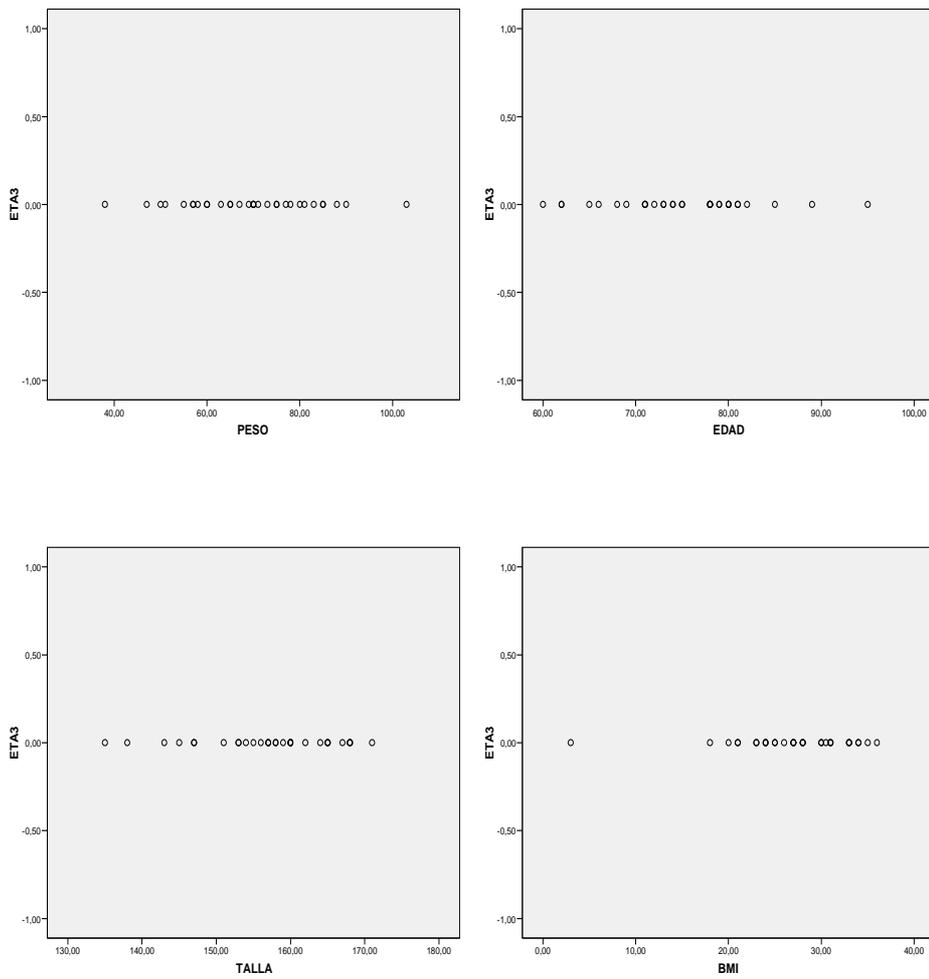


Figura A.6. Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro KA_R frente a las covariables PESO, EDAD, TALLA, BMI para el modelo 14 (V).

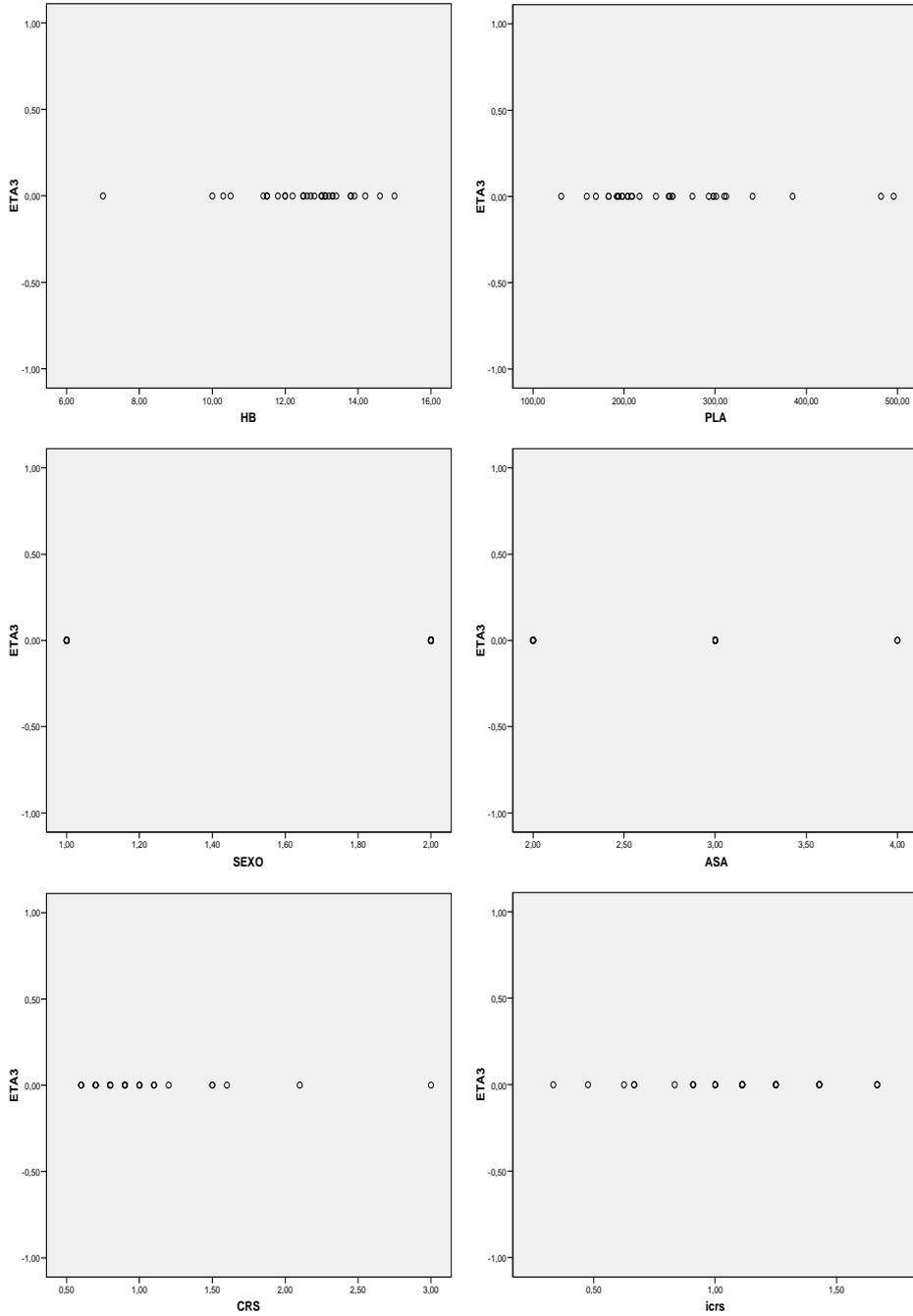


Figura A.6. Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro KA_R frente a las covariables HB, PLA, SEXO, ASA, CRS e icrs para el modelo 14 (VI).

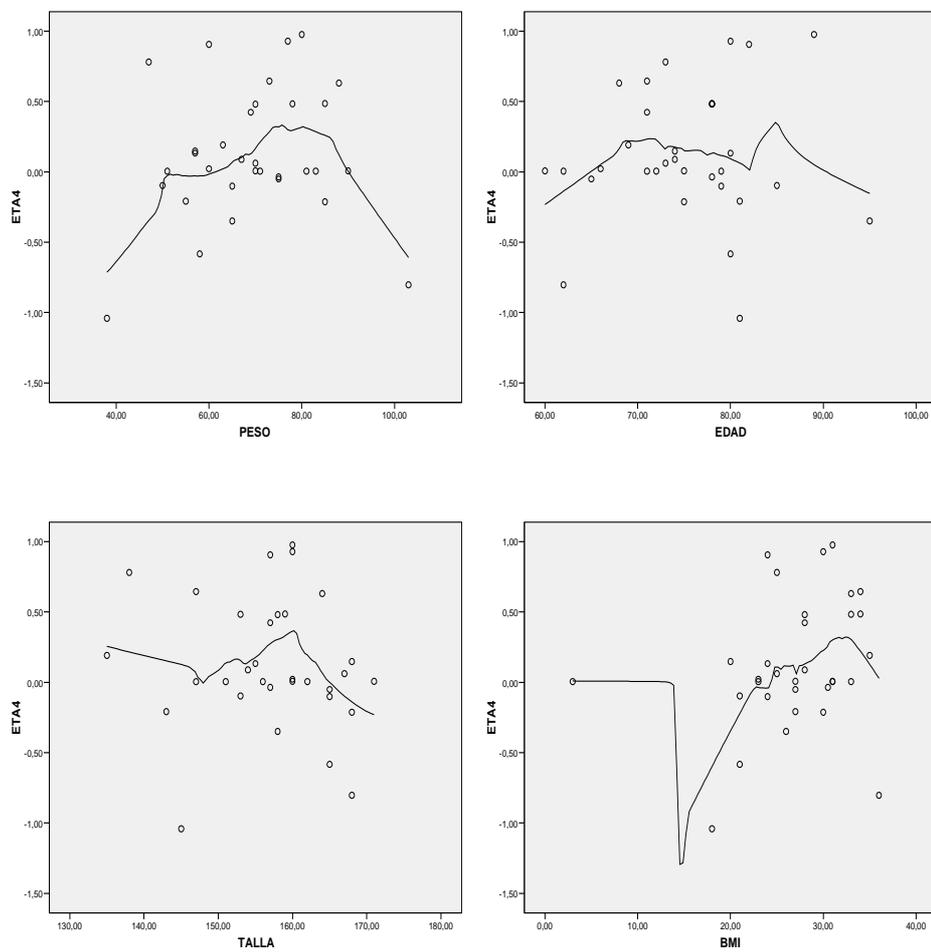


Figura A.6. Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro CL_B frente a las covariables PESO, EDAD, TALLA, BMI para el modelo 14 (VII).

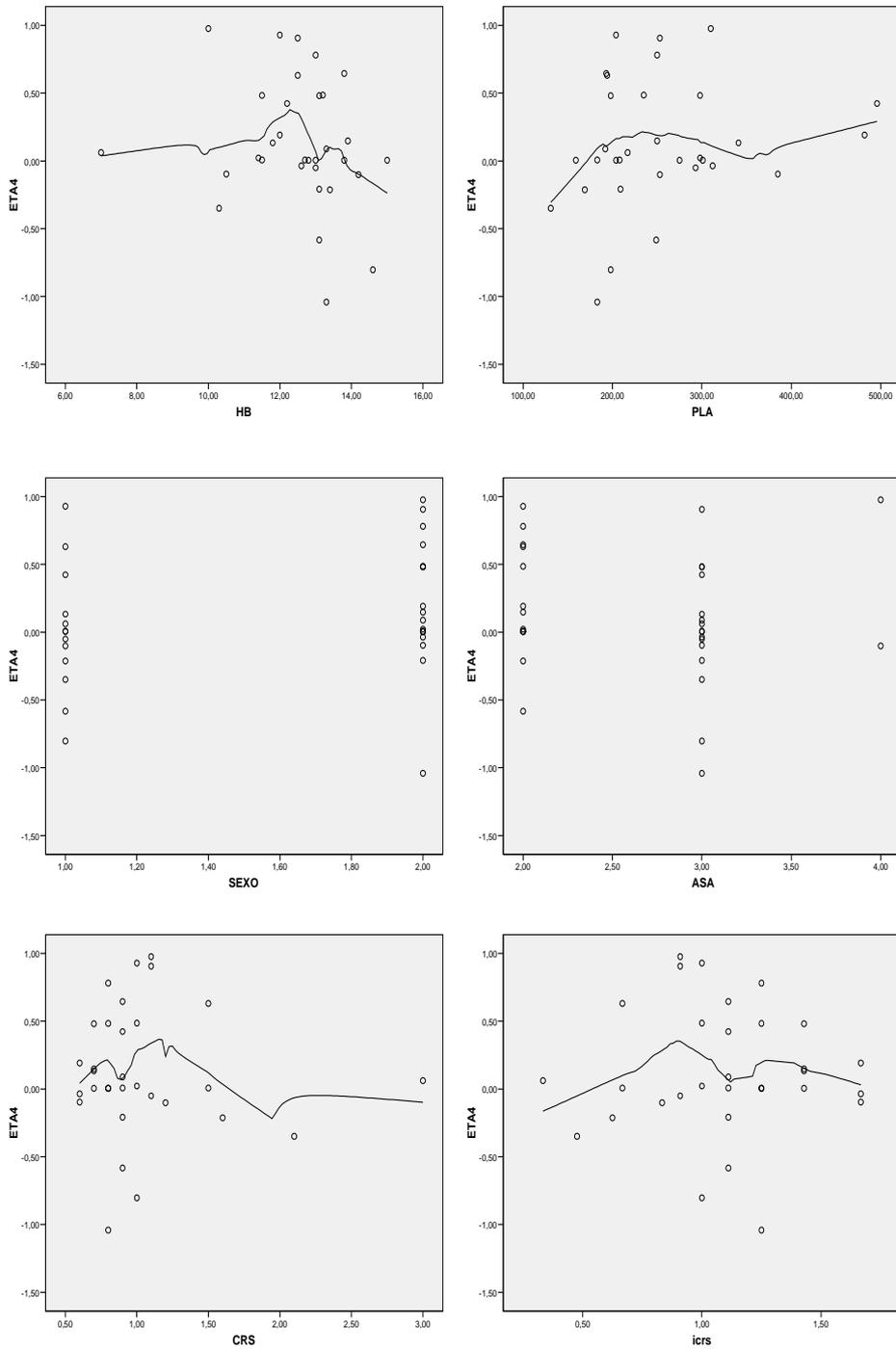


Figura A.6. Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro CL_B frente a las covariables HB, PLA, SEXO, ASA, CRS e icrs para el modelo 14 (VIII).

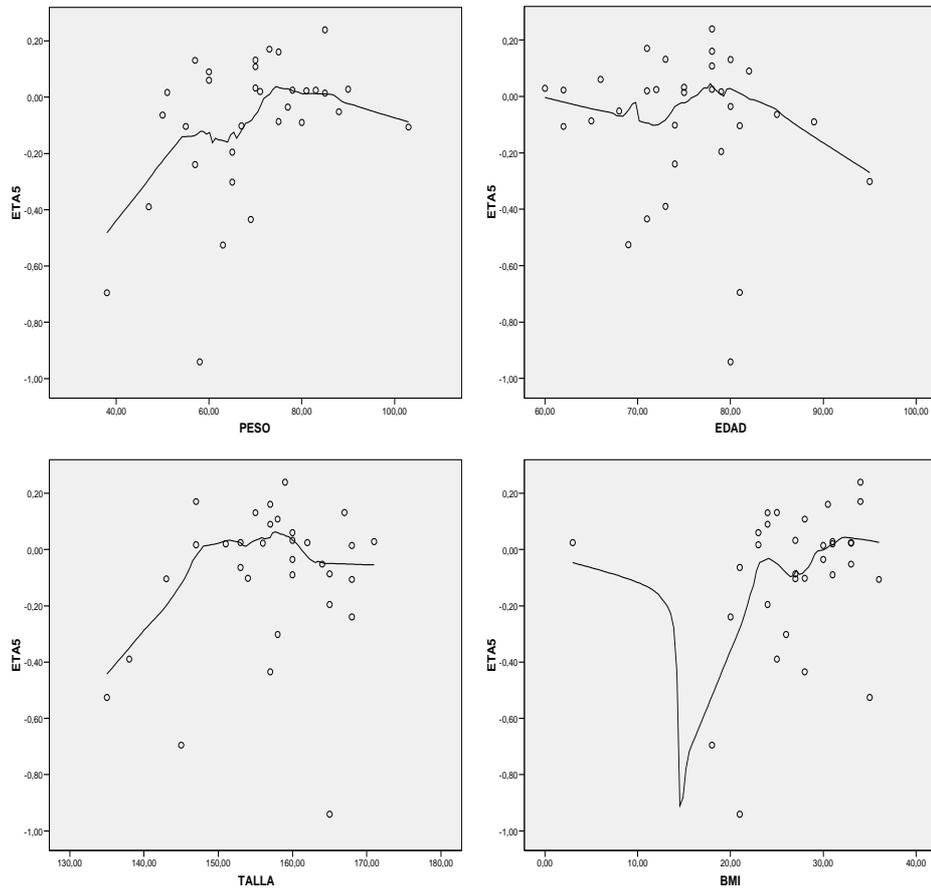


Figura A.6. Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro VD_B frente a las covariables PESO, EDAD, TALLA, BMI para el modelo 14 (IX).

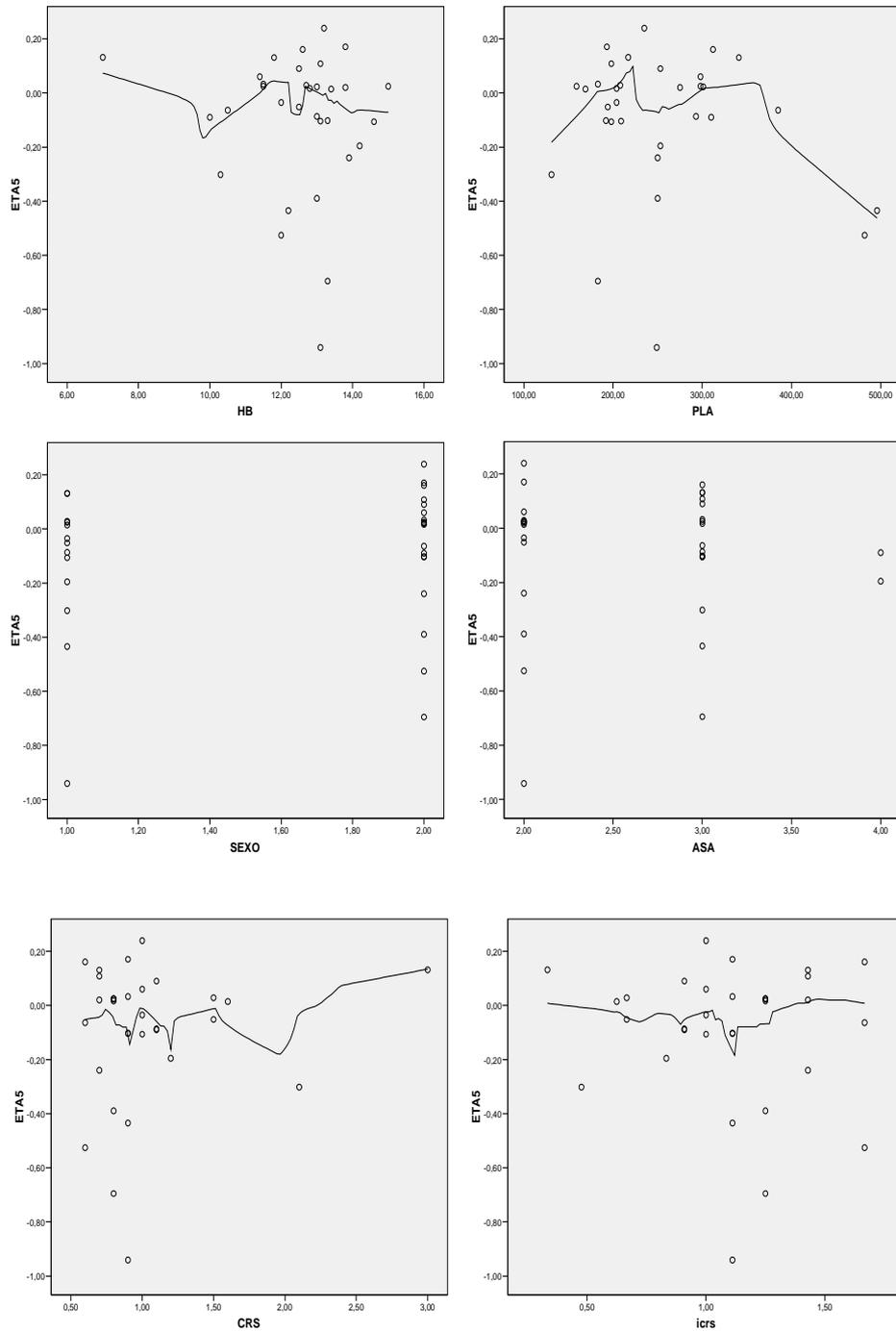


Figura A.6. Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro VD_B frente a las covariables HB, PLA, SEXO, ASA, CRS e icrs para el modelo 14 (X).

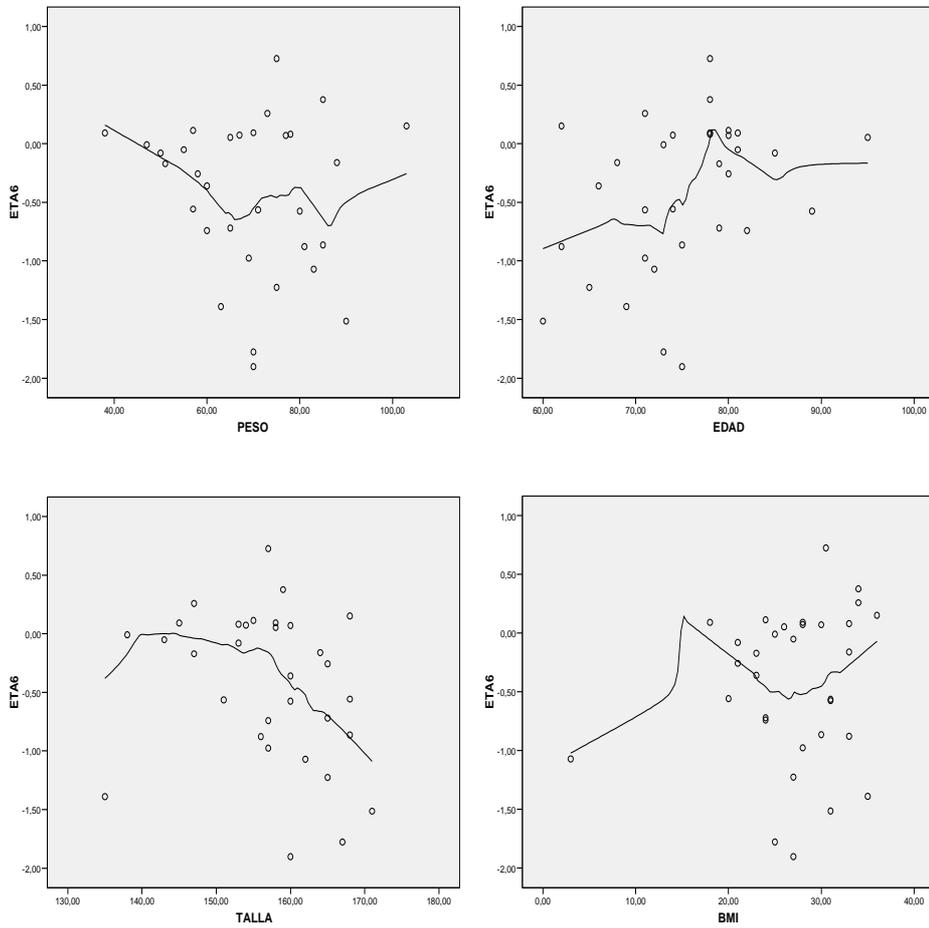


Figura A.6. Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro KA_B frente a las covariables PESO, EDAD, TALLA, BMI para el modelo 14 (XI).

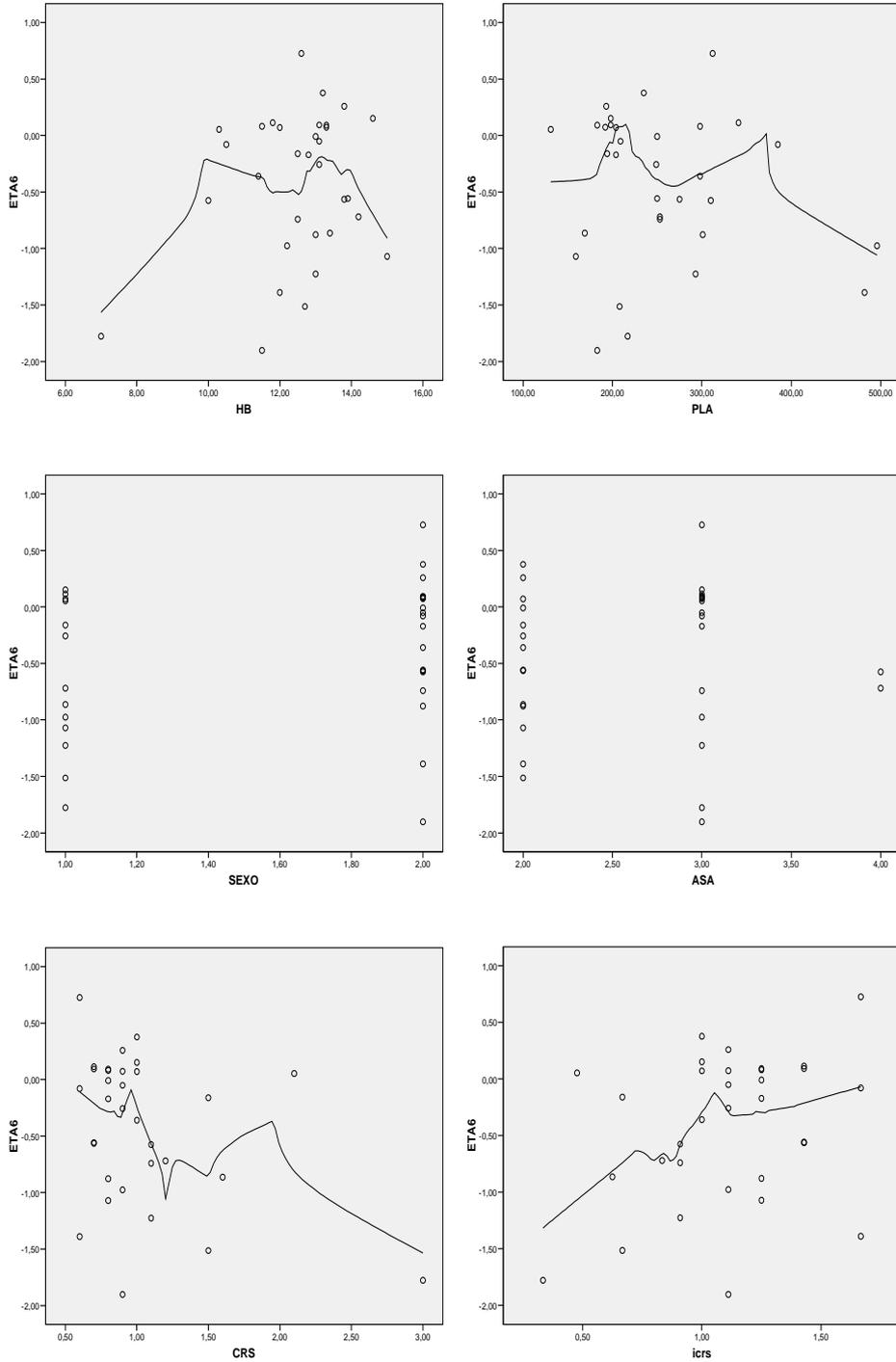


Figura A.6. Relación de los valores de variabilidad interindividual del parámetro KA_B frente a las covariables HB, PLA, SEXO, ASA, CRS e iCRS para el modelo 14 (XII).

ANEXO 7

Se representa la evolución temporal de las cantidades de anestésico remanente en los plexos, para cada uno de los pacientes.

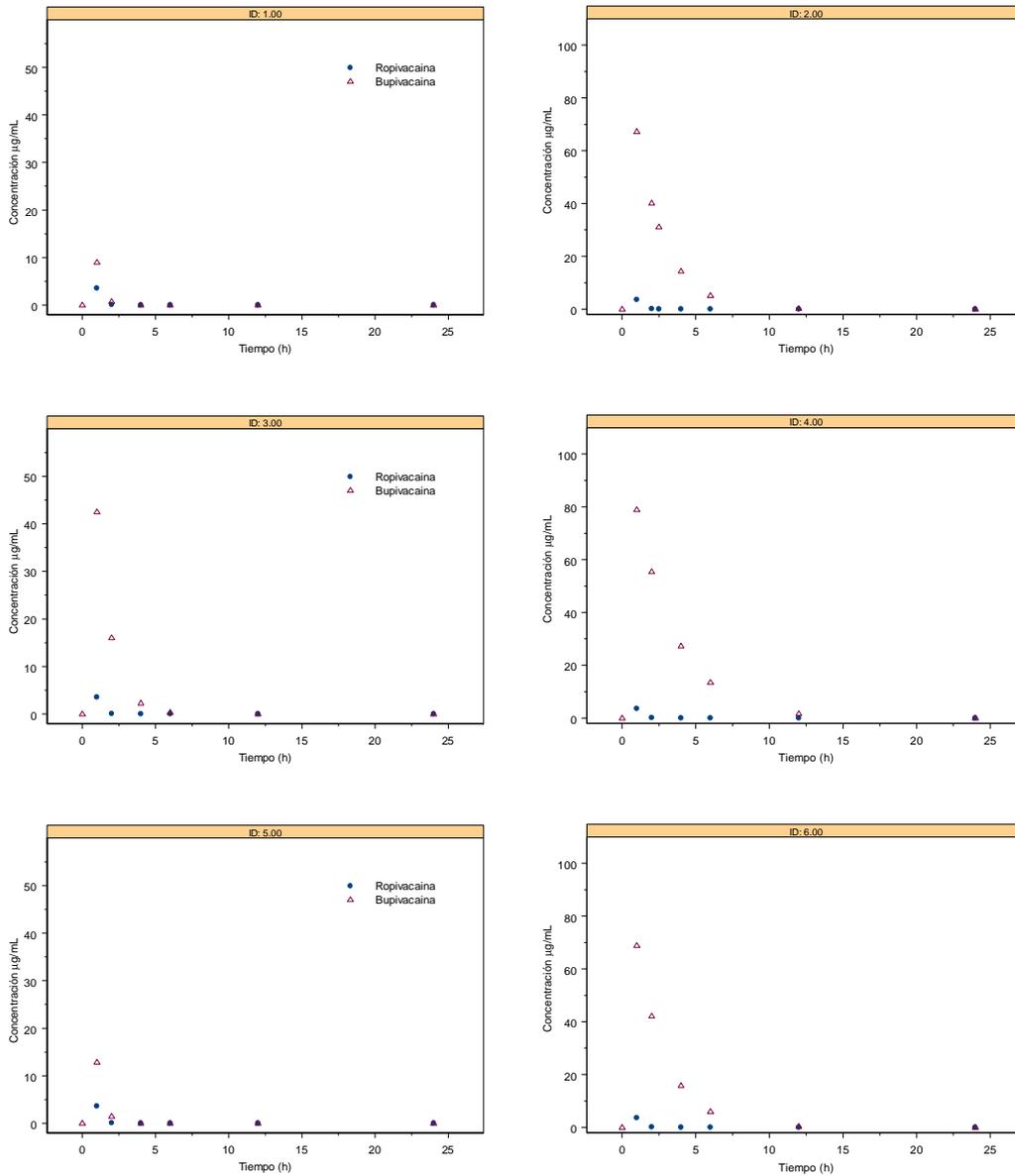


Figura A.7. Cantidades remanentes en los plexos de ropivacaína y bupivacaína a diferentes tiempos, por paciente (I).

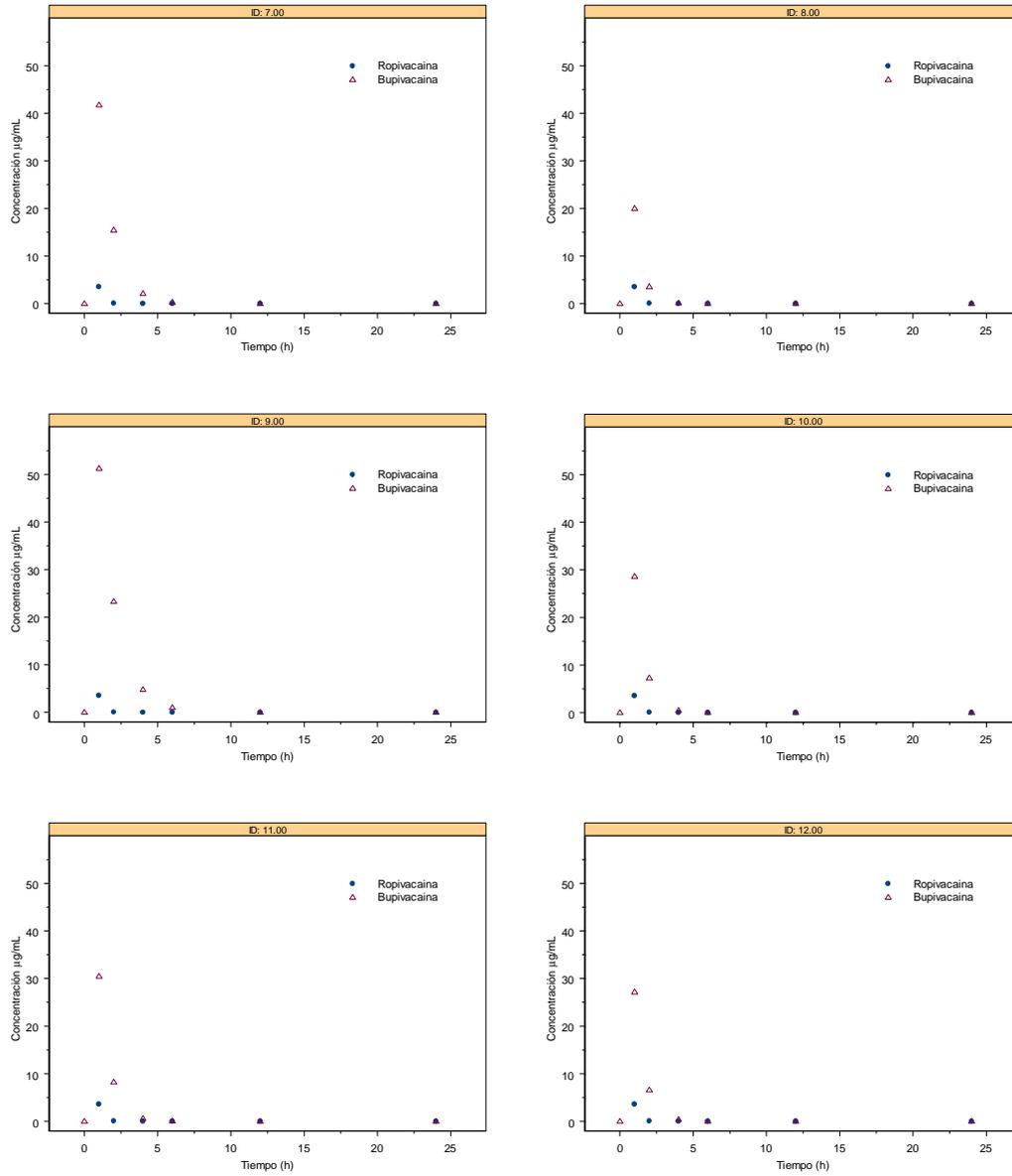


Figura A.7 Cantidades remanentes en los plexos de ropivacaína y bupivacaína a diferentes tiempos, por paciente (II).

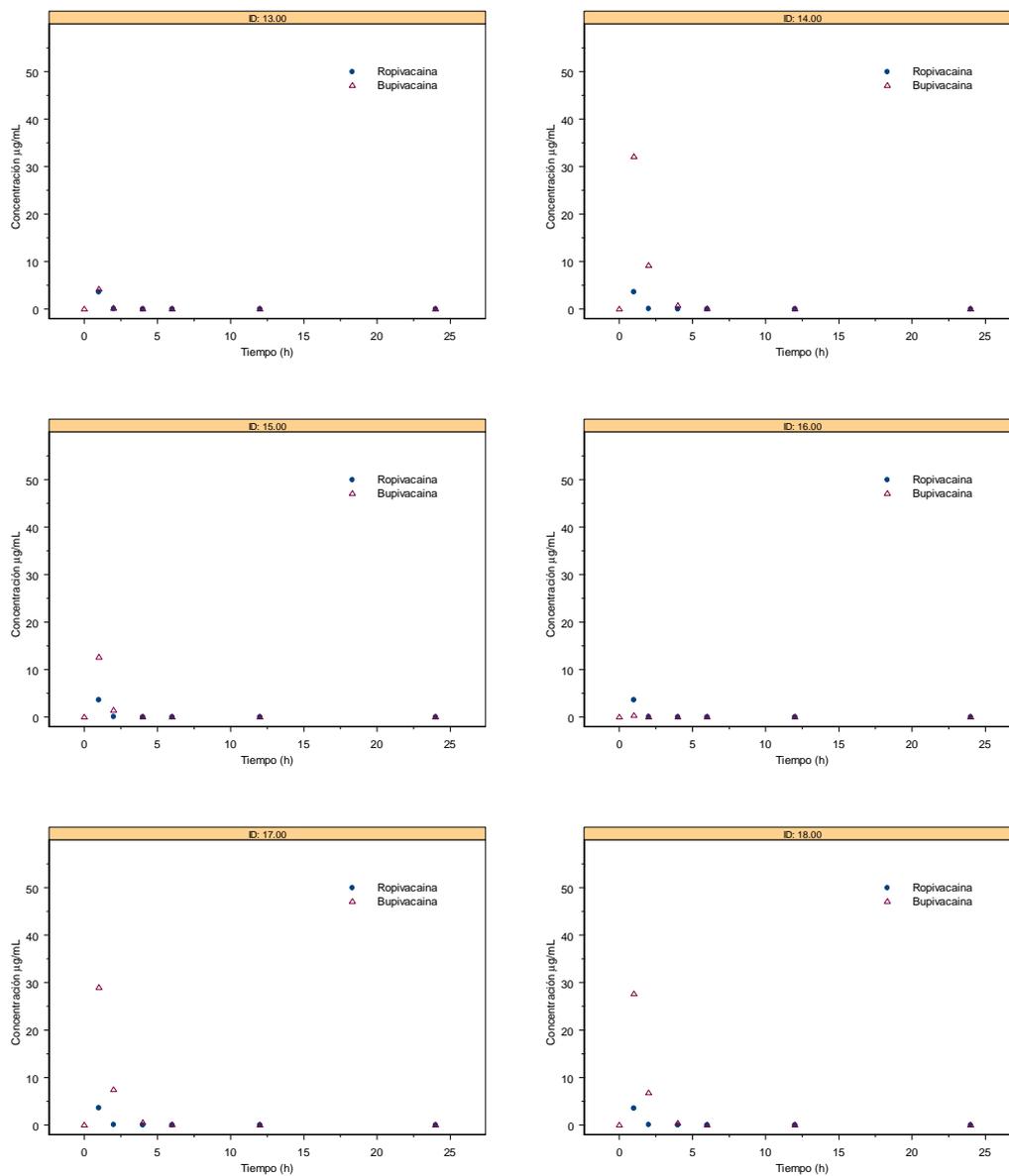


Figura A.7 Cantidades remanentes en los plexos de ropivacaína y bupivacaína a diferentes tiempos, por paciente (III).

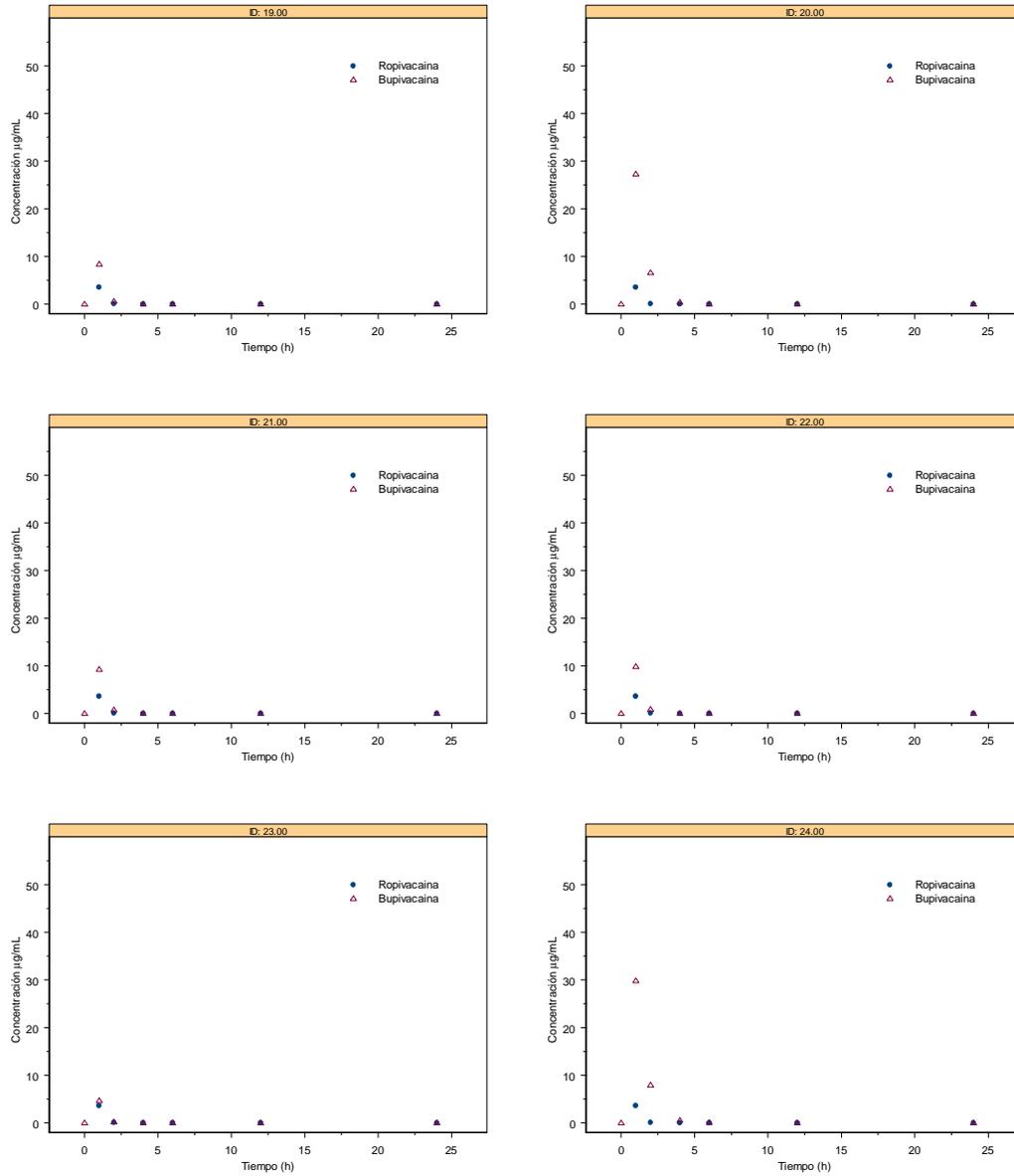


Figura A.7 Cantidades remanentes en los plexos de ropivacaína y bupivacaína a diferentes tiempos, por paciente (IV).

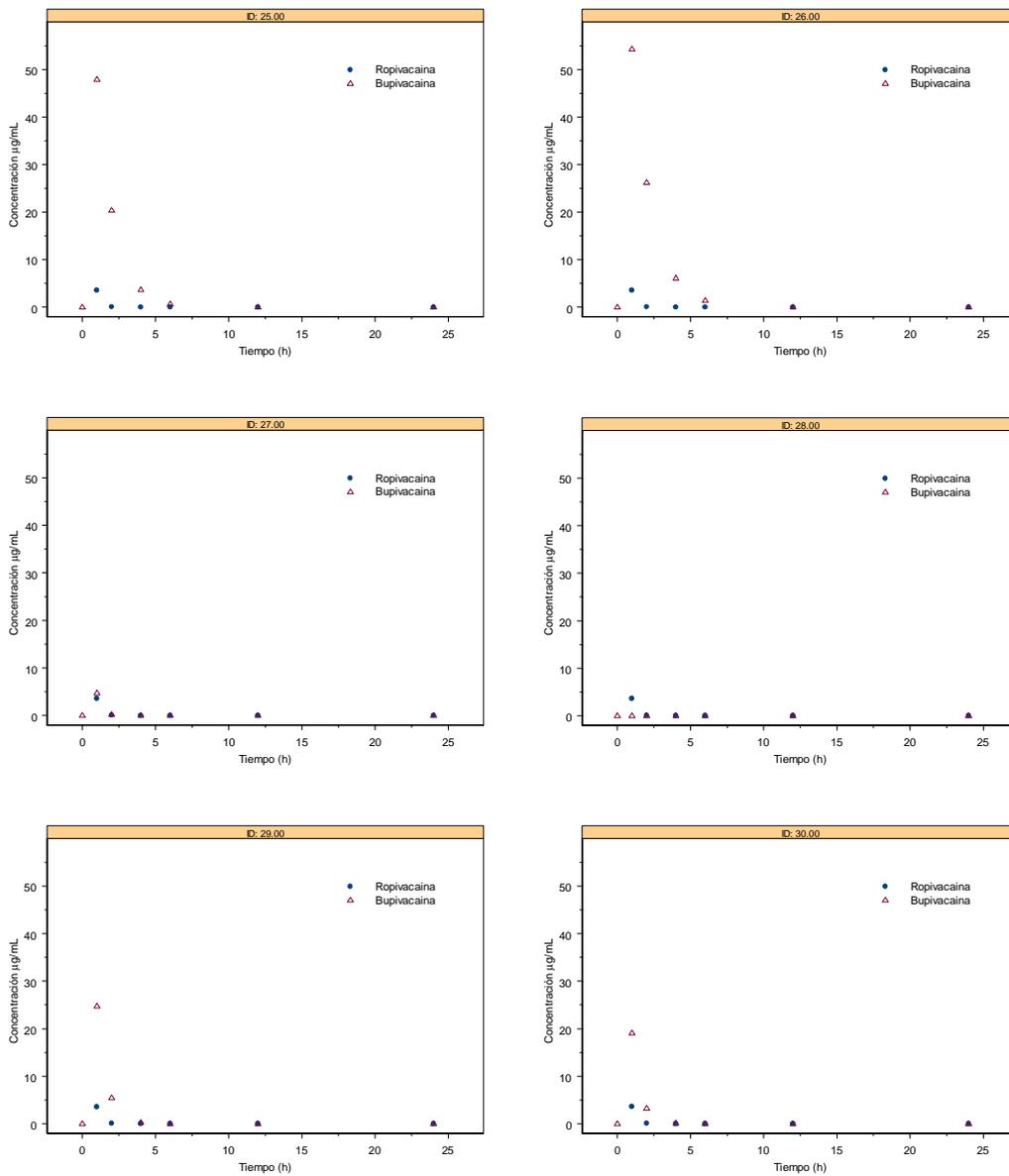


Figura A.7 Cantidades remanentes en los plexos de ropivacaína y bupivacaína a diferentes tiempos, por paciente (V).

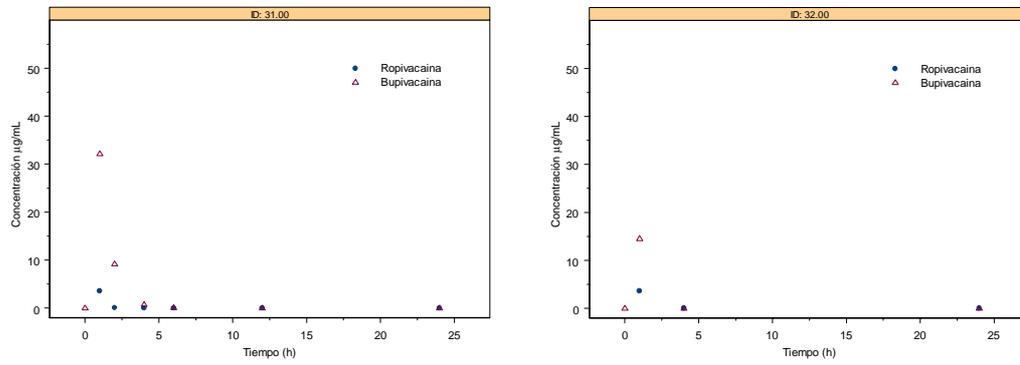


Figura A.7 Cantidades remanentes en los plexos de ropivacaína y bupivacaína a diferentes tiempos, por paciente (VI).

ANEXO 8

En las siguientes figuras se muestra la representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de ropivacaína y bupivacaína

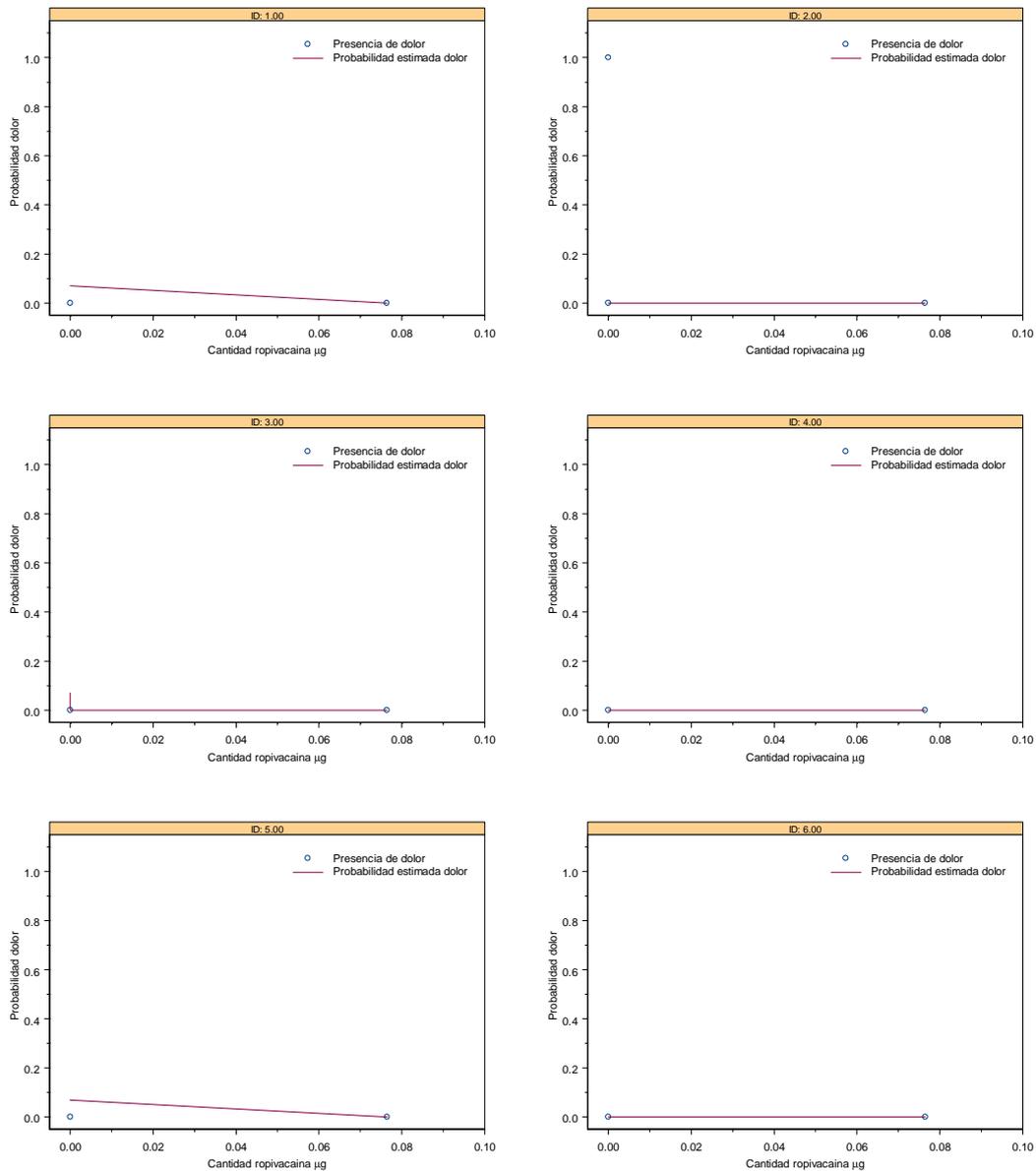


Figura A.8. Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de ropivacaína (I).

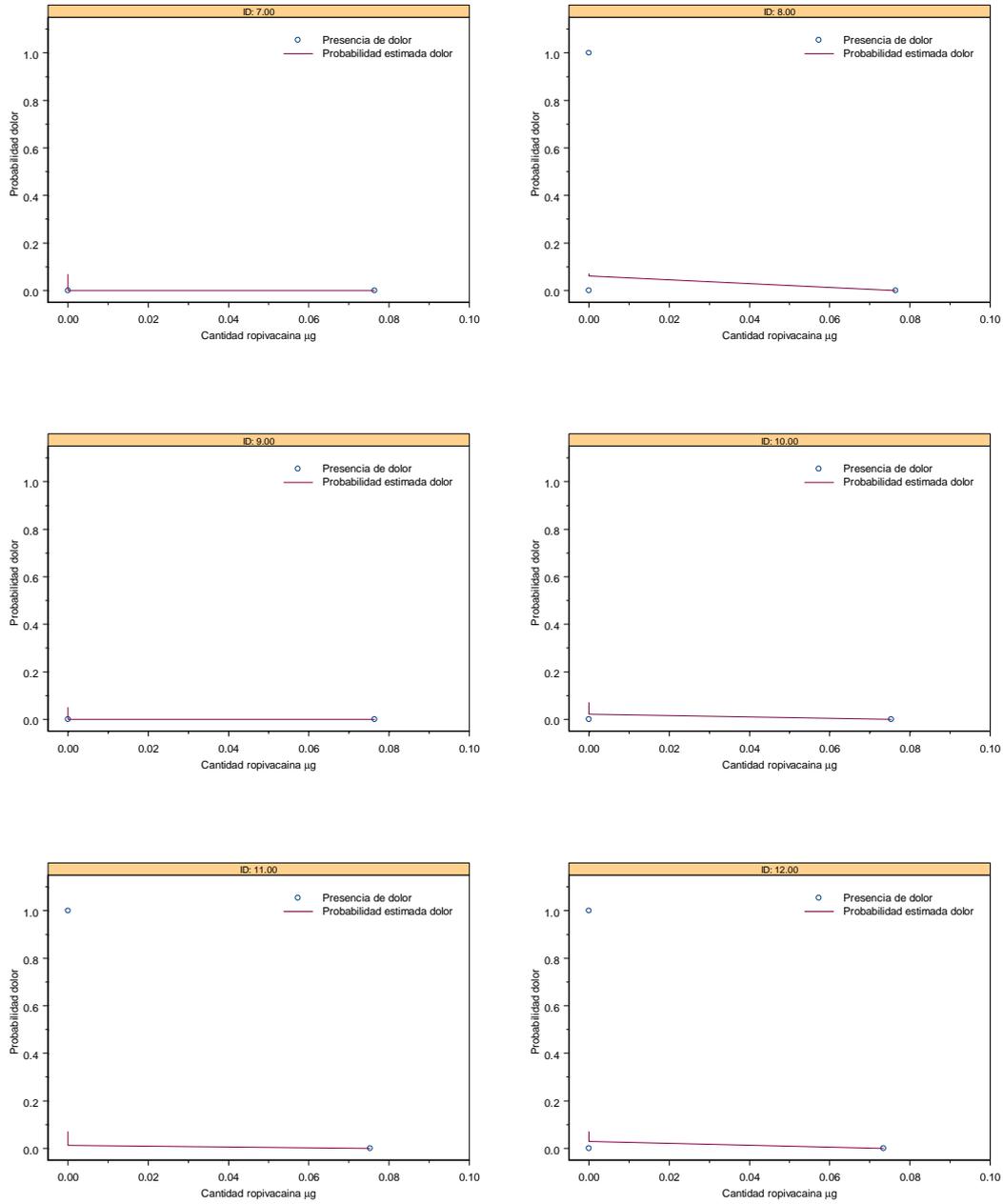


Figura A.8. Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de ropivacaína (II).

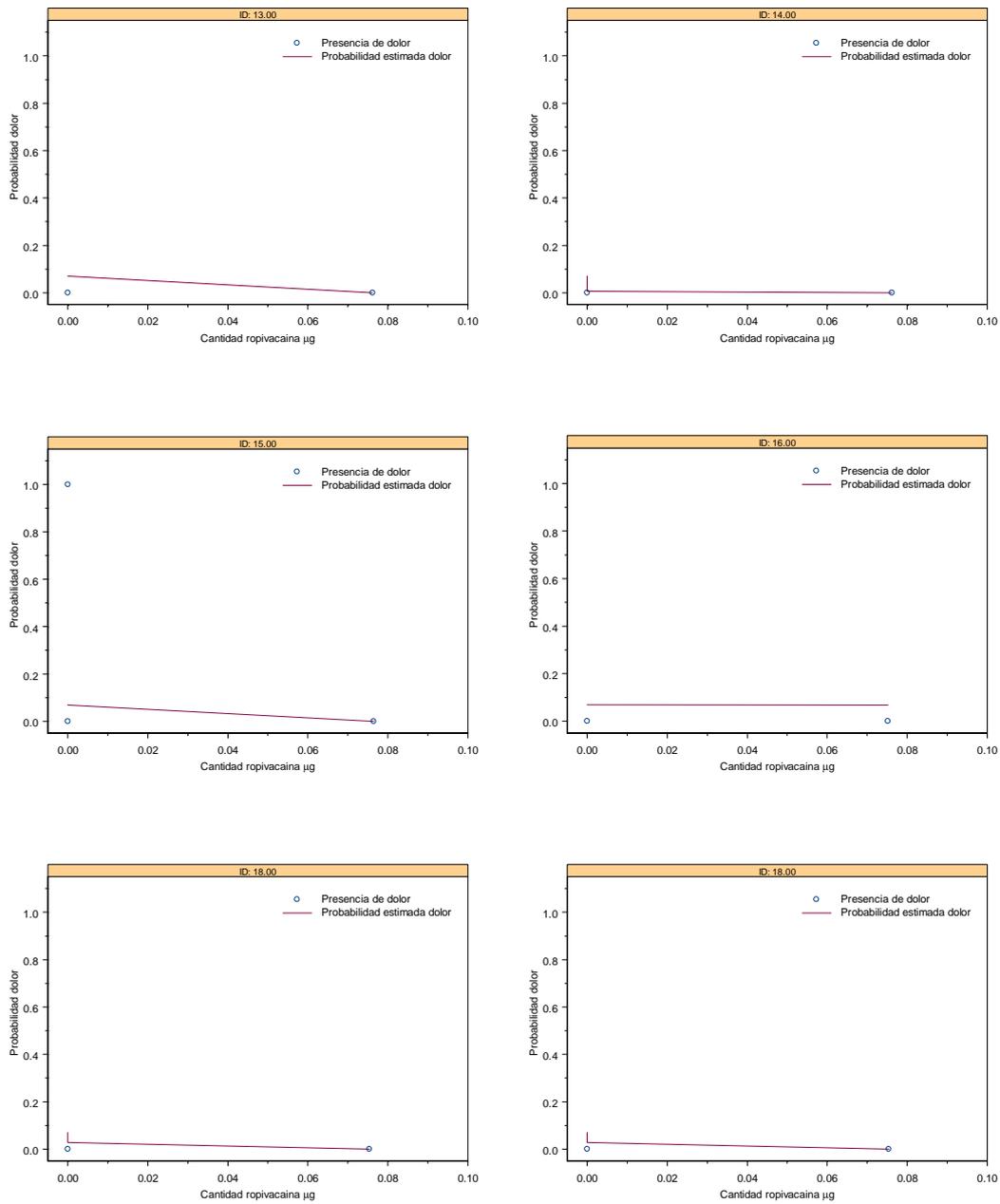


Figura A.8. Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de ropivacaína (III).

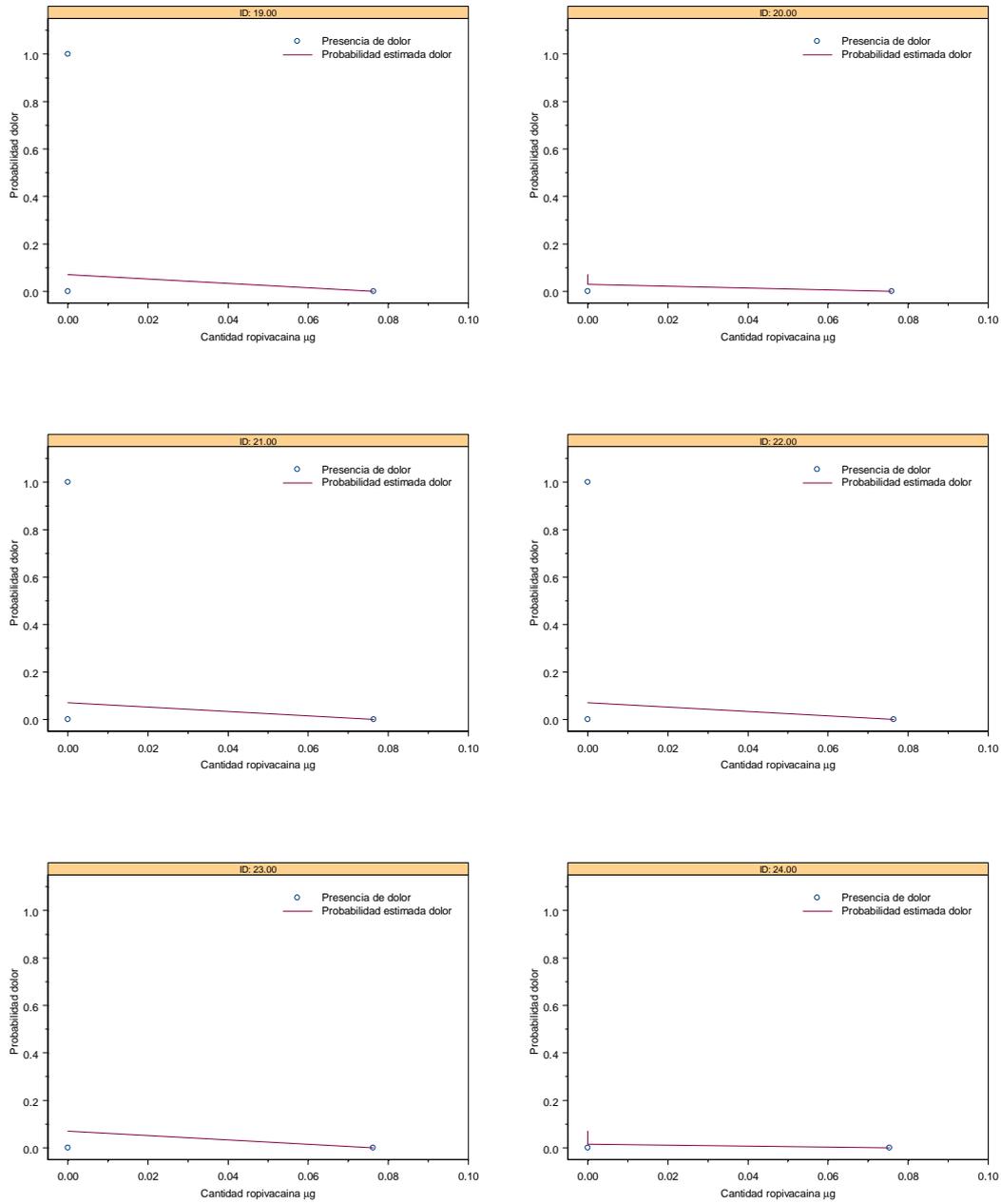


Figura A.8. Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de ropivacaína (IV).

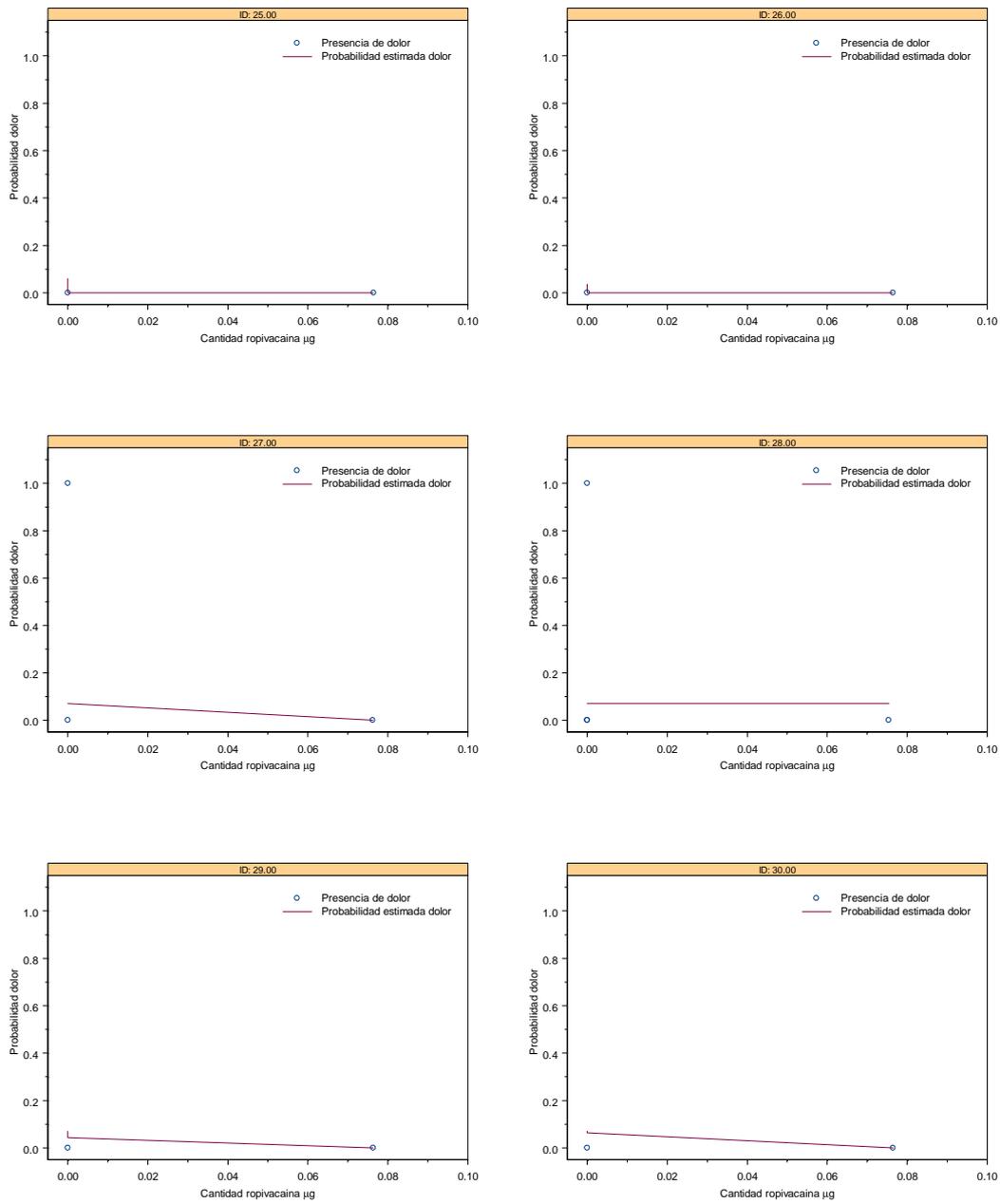


Figura A.8. Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de ropivacaína (V).

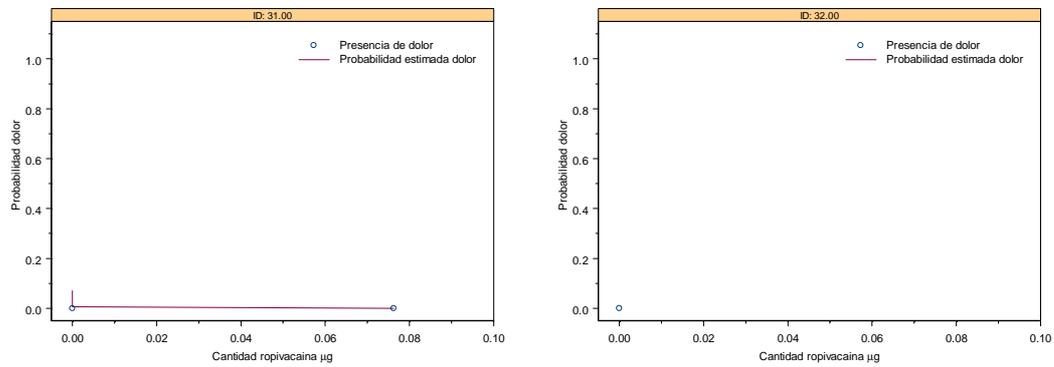


Figura A.8. Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de ropivacaína (VI).

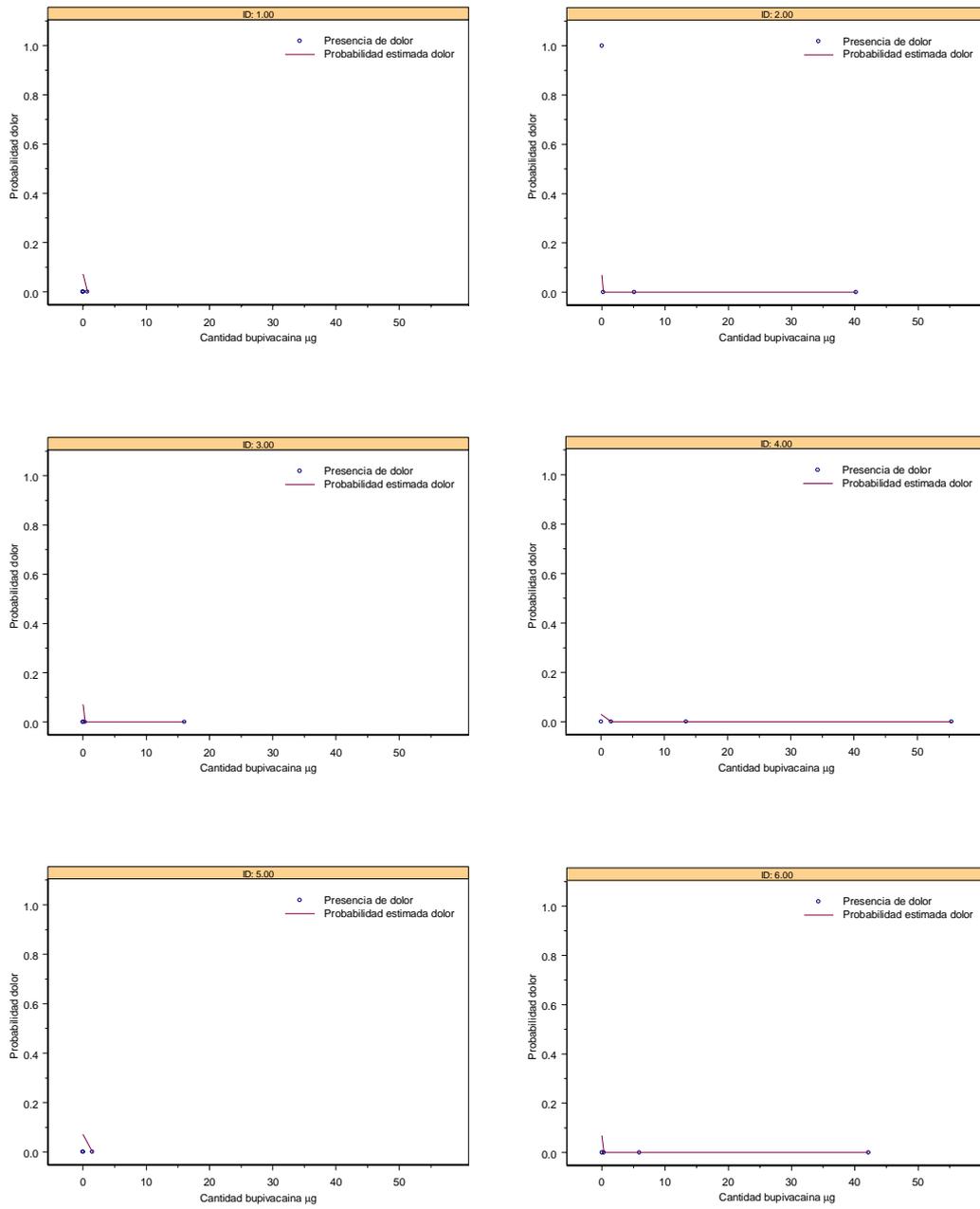


Figura A.8. Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de bupivacaina (I).

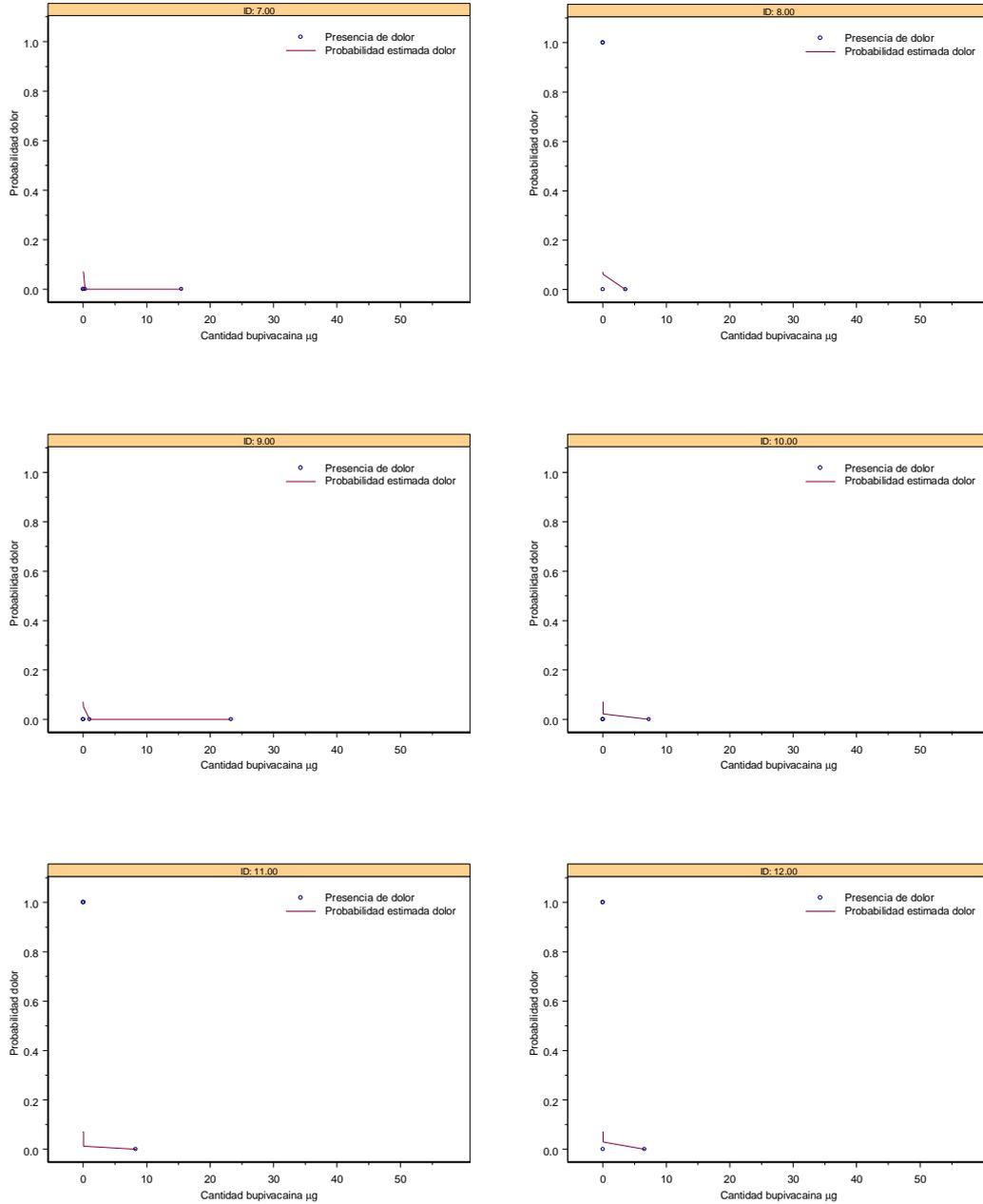


Figura A.8. Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de bupivacaína (II).

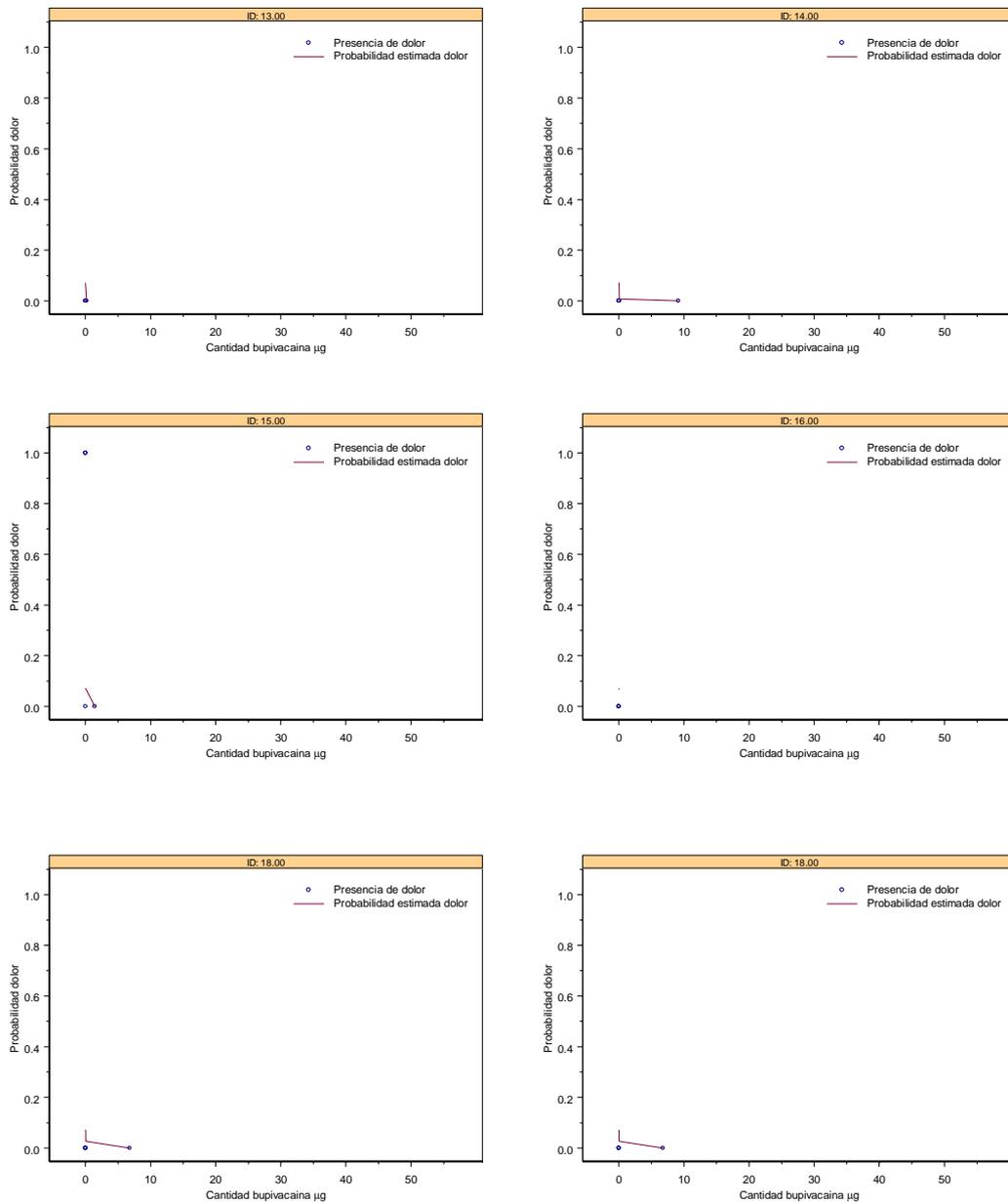


Figura A.8. Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de bupivacaina (III).

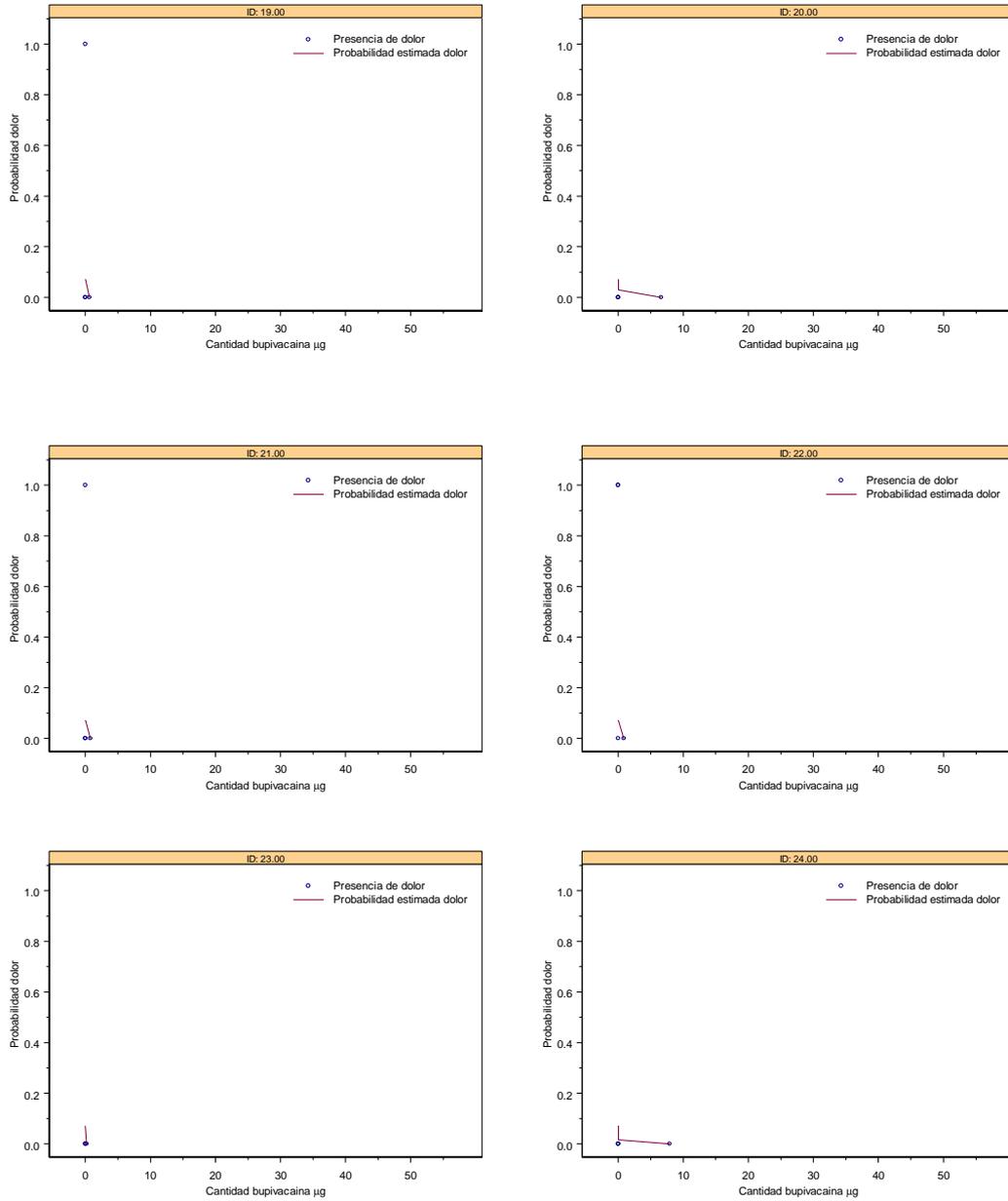


Figura A.8. Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de bupivacaína (IV).

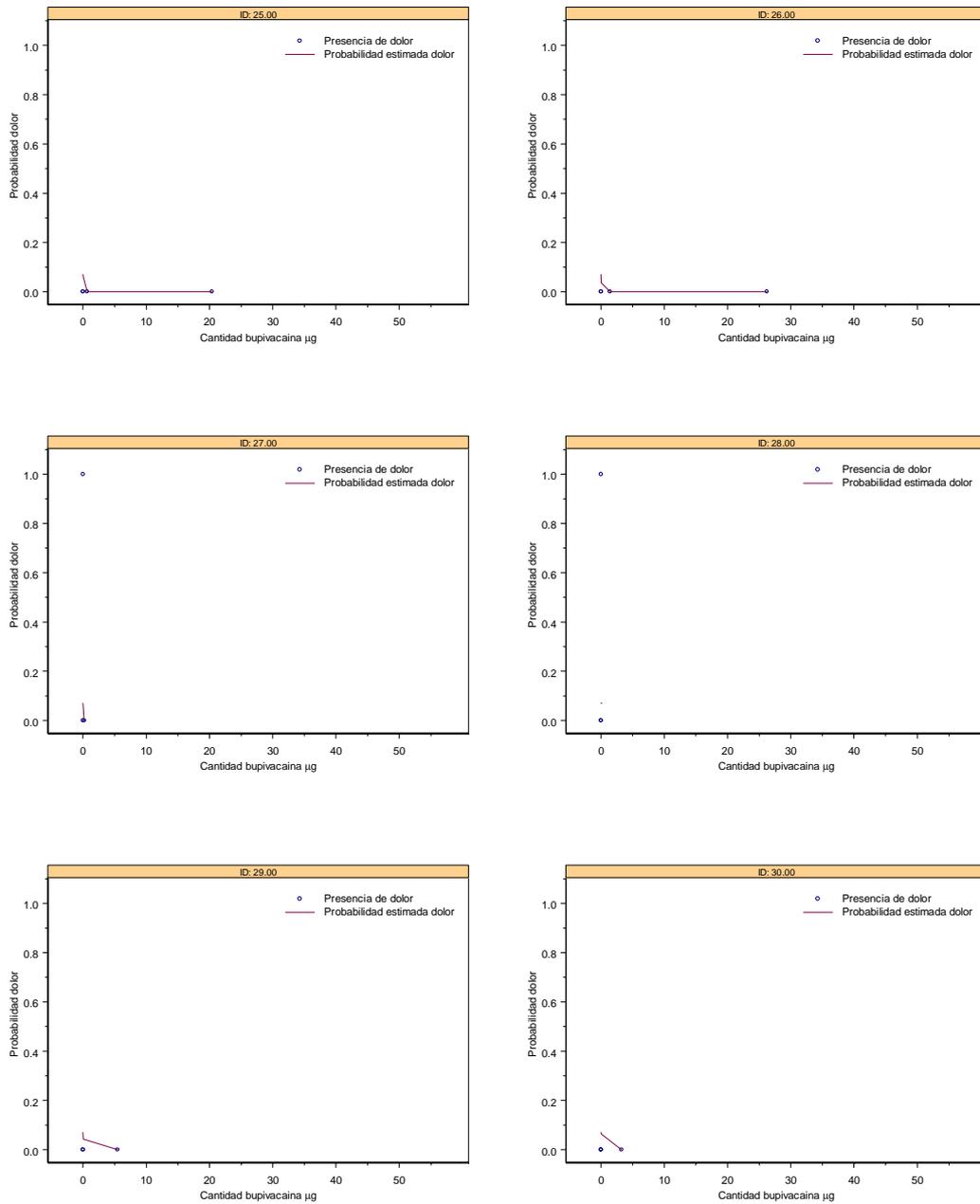


Figura A.8. Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de bupivacaína (V).

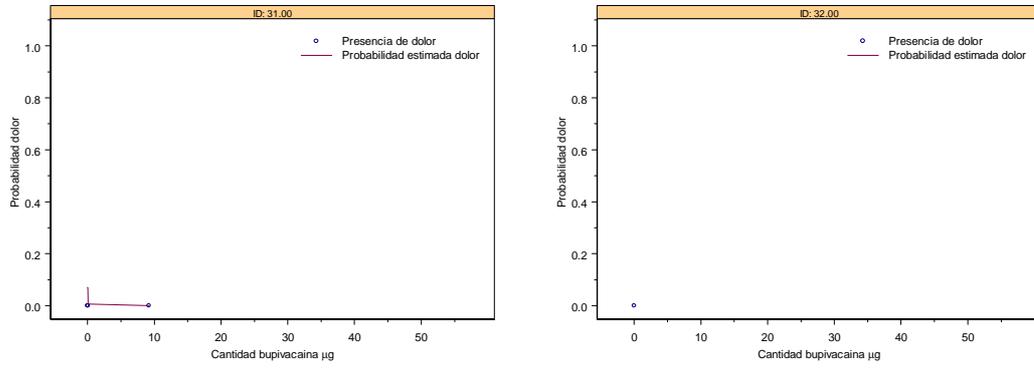


Figura A.8. Representación gráfica del dolor y valores predichos frente a cantidad de bupivacaína (VI).

ANEXO 9

Graficas de supervivencia acumulada hasta el rescate analgésico s considerando, al edad, peso, talla, ASA, Hb, Plaq
edad $g=0,544$

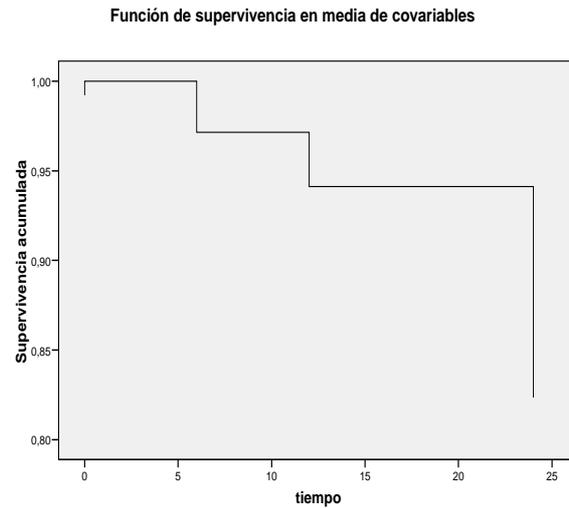


Figura A.9. Supervivencia acumulada hasta el rescate analgésico, mediante una regresión de Cox, considerando como la variable edad (I).

peso $g=0,410$

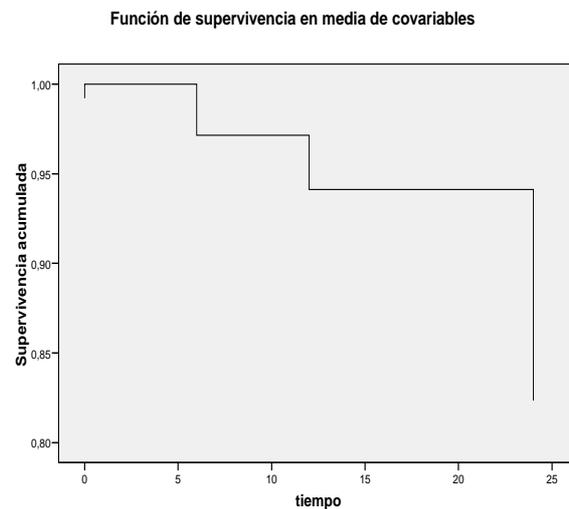


Figura A.9. Supervivencia acumulada hasta el rescate analgésico, mediante una regresión de Cox, considerando como la variable peso (II)

Talla g = 0,089

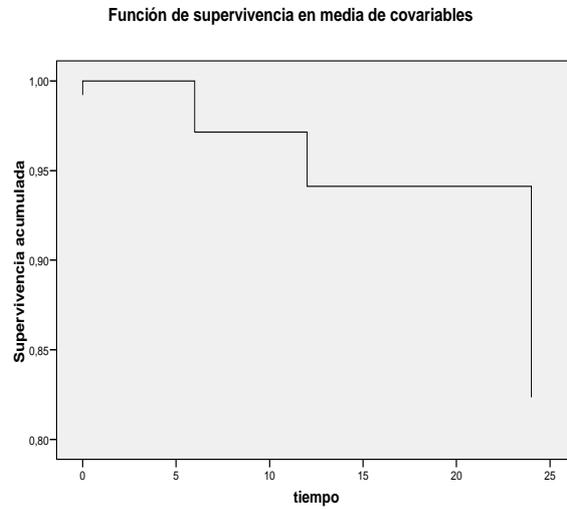


Figura A.9. Supervivencia acumulada hasta el rescate analgésico, mediante una regresión de Cox, considerando como la variable talla (III)

Asa g = 0,445

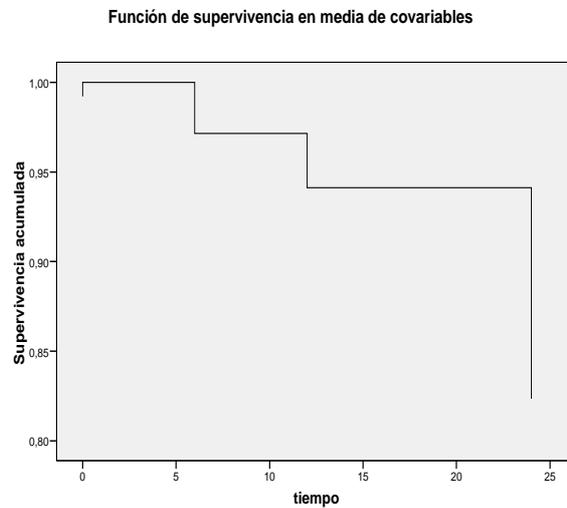


Figura A.9. Supervivencia acumulada hasta el rescate analgésico, mediante una regresión de Cox, considerando como la variable asa (IV)

Hb=0,710

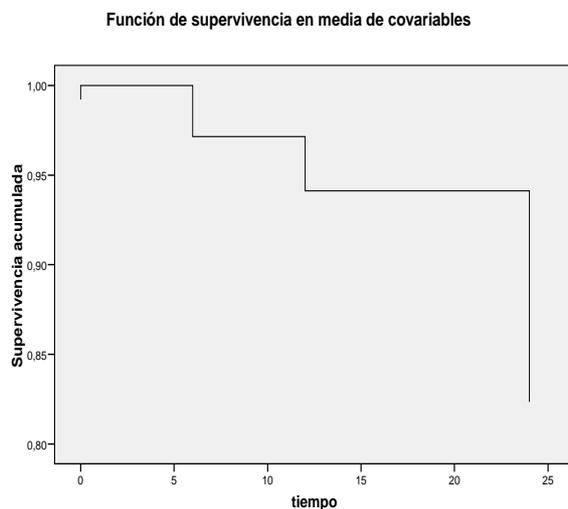


Figura A.9. Supervivencia acumulada hasta el rescate analgésico, mediante una regresión de Cox, considerando como la variable hemoglobina (V)

Plaq g=0,963

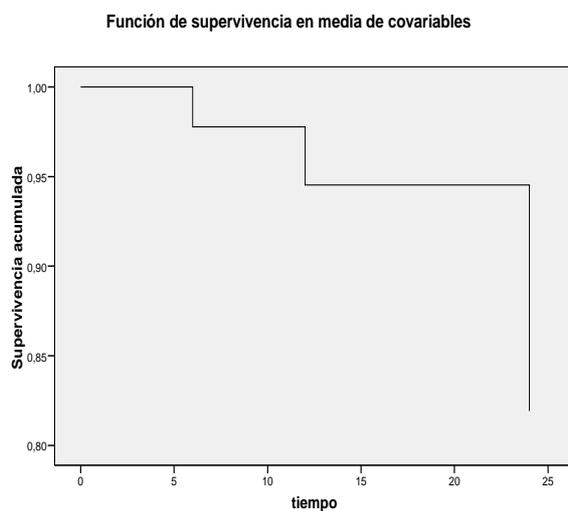


Figura A.9. Supervivencia acumulada hasta el rescate analgésico, mediante una regresión de Cox, considerando como la variable plaquetas (VI)

ANEXO 10 Archivo robupk.

En la tabla A.10. se muestra el archivo robupk.csv

Tabla A.10. Archivo robupk (I)

C_pacient	tiempo	farmaco	dosif	concent	cmt	mdv	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatini	blc
1	0	1	168.75	0	1	1	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	0
1	0	2	112.5	0	3	1	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	0
1	1	1		2.24	2	0	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	0
1	1	2		0.46	4	0	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	0
1	4	1		.	1	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	0	
1	4	2		.	1	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	0	
1	24	1		.	1	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	0	
1	24	2		.	1	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	0	
2	0	1	168.75	0	1	1	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	0
2	0	2	112.5	0	3	1	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	0
2	1	1		4.5	2	0	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	0
2	1	2		0.31	4	0	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	0
2	4	1		3.63	2	0	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	0
2	4	2		0.49	4	0	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	0
2	24	1		0.48	2	0	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	0
2	24	2		0.24	4	0	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	0
3	0	1	168.75	0	1	1	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	0
3	0	2	112.5	0	3	1	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	0
3	1	1		1.41	2	0	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	0
3	1	2		0.54	4	0	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	0
3	4	1		0.92	2	0	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	0
3	4	2		0.35	4	0	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	0
3	24	1		0.15	2	0	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	0
3	24	2		0.21	4	0	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	0
4	0	1	168.75	0	1	1	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	0
4	0	2	112.5	0	3	1	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	0
4	1	1		2.2	2	0	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	0
4	1	2		0.22	4	0	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	0
4	4	1			2	1	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	0
4	4	2			4	1	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	0
4	24	1			2	1	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	0
4	24	2			4	1	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	0
5	0	1	168.75	0	1	1	71	2	71	151	2	31	13.8	275	0.7	0
5	0	2	112.5	0	3	1	71	2	71	151	2	31	13.8	275	0.7	0
5	1	1		1.55	2	0	71	2	71	151	2	31	13.8	275	0.7	0
5	1	2		0.41	4	0	71	2	71	151	2	31	13.8	275	0.7	0
5	4	1			2	1	71	2	71	151	2	31	13.8	275	0.7	0
5	4	2			4	1	71	2	71	151	2	31	13.8	275	0.7	0
5	24	1			2	1	71	2	71	151	2	31	13.8	275	0.7	0
5	24	2			4	1	71	2	71	151	2	31	13.8	275	0.7	0

Tabla A.10. Archivo robupk (II)

C pacient	tiempo	farmaco	dosisf	concent	cmt	mdv	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatini	bic
6	0	1	168.75	0	1	1	65	1	75	165	3	27	13	293	1.1	0
6	0	2	112.5	0	3	1	65	1	75	165	3	27	13	293	1.1	0
6	1	1		1.1	2	0	65	1	75	165	3	27	13	293	1.1	0
6	1	2		0.3	4	0	65	1	75	165	3	27	13	293	1.1	0
6	4	1		1.53	2	0	65	1	75	165	3	27	13	293	1.1	0
6	4	2		0.3	4	0	65	1	75	165	3	27	13	293	1.1	0
6	24	1		0.65	2	0	65	1	75	165	3	27	13	293	1.1	0
6	24	2		0.22	4	0	65	1	75	165	3	27	13	293	1.1	0
7	0	1	168.75	0	1	1	89	2	80	160	4	31	10	310	1.1	0
7	0	2	112.5	0	3	1	89	2	80	160	4	31	10	310	1.1	0
7	1	1		1.44	2	0	89	2	80	160	4	31	10	310	1.1	0
7	1	2		0.43	4	0	89	2	80	160	4	31	10	310	1.1	0
7	4	1		1.23	2	0	89	2	80	160	4	31	10	310	1.1	0
7	4	2		0.27	4	0	89	2	80	160	4	31	10	310	1.1	0
7	24	1		0.19	2	0	89	2	80	160	4	31	10	310	1.1	0
7	24	2		0.09	4	0	89	2	80	160	4	31	10	310	1.1	0
8	0	1	168.75	0	1	1	81	2	55	143	3	27	13.1	209	0.9	0
8	0	2	112.5	0	3	1	81	2	55	143	3	27	13.1	209	0.9	0
8	1	1			2	1	81	2	55	143	3	27	13.1	209	0.9	0
8	1	2			4	1	81	2	55	143	3	27	13.1	209	0.9	0
8	4	1		0.48	2	0	81	2	55	143	3	27	13.1	209	0.9	0
8	4	2		0.28	4	0	81	2	55	143	3	27	13.1	209	0.9	0
8	24	1		0.21	2	0	81	2	55	143	3	27	13.1	209	0.9	0
8	24	2		0.24	4	0	81	2	55	143	3	27	13.1	209	0.9	0
9	0	1	168.75	0	1	1	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	0
9	0	2	112.5	0	3	1	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	0
9	1	1		1.42	2	0	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	0
9	1	2		0.49	4	0	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	0
9	4	1		1.15	2	0	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	0
9	4	2		0.43	4	0	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	0
9	24	1		0.32	2	0	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	0
9	24	2		0.19	4	0	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	0
10	0	1	168.75	0	1	1	80	1	77	160	2	30	12	204	1	0
10	0	2	112.5	0	3	1	80	1	77	160	2	30	12	204	1	0
10	1	1		0.77	2	0	80	1	77	160	2	30	12	204	1	0
10	1	2		0.52	4	0	80	1	77	160	2	30	12	204	1	0
10	4	1		0.82	2	0	80	1	77	160	2	30	12	204	1	0
10	4	2		0.2	4	0	80	1	77	160	2	30	12	204	1	0
10	24	1		0.23	2	0	80	1	77	160	2	30	12	204	1	0
10	24	2		0.1	4	0	80	1	77	160	2	30	12	204	1	0

Tabla A.10. Archivo robupk (III)

C pacient	tiempo	farmaco	dosisf	concent	cmt	mdv	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatini	bic
11	0	1	168.75	0	1	1	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	0
11	0	2	112.5	0	3	1	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	0
11	1	1		2.11	2	0	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	0
11	1	2		0.71	4	0	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	0
11	4	1		1.04	2	0	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	0
11	4	2		0.31	4	0	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	0
11	24	1		0.62	2	0	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	0
11	24	2		0.13	4	0	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	0
12	0	1	168.75	0	1	1	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	0
12	0	2	112.5	0	3	1	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	0
12	1	1		1.2	2	0	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	0
12	1	2		0.66	4	0	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	0
12	4	1		0.94	2	0	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	0
12	4	2		0.11	4	0	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	0
12	24	1		1.24	2	0	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	0
12	24	2		0.36	4	0	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	0
13	0	1	168.75	0	1	1	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	0
13	0	2	112.5	0	3	1	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	0
13	1	1		1.46	2	0	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	0
13	1	2		0.33	4	0	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	0
13	4	1		0.94	2	0	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	0
13	4	2		0.23	4	0	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	0
13	24	1		0.37	2	0	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	0
13	24	2		0.09	4	0	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	0
14	0	1	168.75	0	1	1	68	1	88	164	2	33	12.5	194	1.5	0
14	0	2	112.5	0	3	1	68	1	88	164	2	33	12.5	194	1.5	0
14	1	1		2.49	2	0	68	1	88	164	2	33	12.5	194	1.5	0
14	1	2		0.49	4	0	68	1	88	164	2	33	12.5	194	1.5	0
14	4	1		3.06	2	0	68	1	88	164	2	33	12.5	194	1.5	0
14	4	2		0.26	4	0	68	1	88	164	2	33	12.5	194	1.5	0
14	24	1		0.88	2	0	68	1	88	164	2	33	12.5	194	1.5	0
14	24	2		0.13	4	0	68	1	88	164	2	33	12.5	194	1.5	0
15	0	1	168.75	0	1	1	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	0
15	0	2	112.5	0	3	1	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	0
15	1	1		1.27	2	0	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	0
15	1	2		0.35	4	0	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	0
15	4	1		1.57	2	0	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	0
15	4	2		0.17	4	0	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	0
15	24	1		0.67	2	0	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	0
15	24	2		0.12	4	0	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	0

Tabla A.10. Archivo robupk (IV)

C pacient	tiempo	farmaco	dosisf	concent	cmt	mdv	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatini	bic
16	0	1	168.75	0	1	1	73	1	70	167	3	25	7	217	3	0
16	0	2	112.5	0	3	1	73	1	70	167	3	25	7	217	3	0
16	1	1		2.54	2	0	73	1	70	167	3	25	7	217	3	0
16	1	2		0.23	4	0	73	1	70	167	3	25	7	217	3	0
16	4	1		2.23	2	0	73	1	70	167	3	25	7	217	3	0
16	4	2		0.16	4	0	73	1	70	167	3	25	7	217	3	0
16	24	1			2	1	73	1	70	167	3	25	7	217	3	0
16	24	2			4	1	73	1	70	167	3	25	7	217	3	0
17	0	1	168.75	0	1	1	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	0
17	0	2	112.5	0	3	1	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	0
17	1	1		3.63	2	0	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	0
17	1	2		1.14	4	0	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	0
17	4	1		2.17	2	0	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	0
17	4	2		0.4	4	0	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	0
17	24	1		0.79	2	0	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	0
17	24	2		0.49	4	0	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	0
18	0	1	168.75	0	1	1	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	0
18	0	2	112.5	0	3	1	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	0
18	1	1		4.52	2	0	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	0
18	1	2		0.63	4	0	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	0
18	4	1		3.56	2	0	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	0
18	4	2		0.22	4	0	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	0
18	24	1		0.23	2	0	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	0
18	24	2		0.21	4	0	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	0
19	0	1	168.75	0	1	1	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	0
19	0	2	112.5	0	3	1	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	0
19	1	1		5.47	2	0	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	0
19	1	2		0.35	4	0	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	0
19	4	1		5.86	2	0	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	0
19	4	2		0	4	1	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	0
19	24	1		0.62	2	0	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	0
19	24	2		0	4	1	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	0
20	0	1	168.75	0	1	1	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	0
20	0	2	112.5	0	3	1	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	0
20	1	1		1.68	2	0	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	0
20	1	2		0.55	4	0	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	0
20	4	1		0.49	2	0	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	0
20	4	2		0.18	4	0	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	0
20	24	1		0.42	2	0	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	0
20	24	2		0.15	4	0	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	0

Tabla A.10. Archivo robupk (V)

C	pacient	tiempo	farmaco	dosisf	concent	cmt	mdv	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatini	blc
21	0	1	168.75	0	1	1	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1	0	
21	0	2	112.5	0	3	1	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1	0	
21	1	1		5.79	2	0	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1	0	
21	1	2		0.42	4	0	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1	0	
21	4	1		7.27	2	0	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1	0	
21	4	2		0.24	4	0	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1	0	
21	24	1		0.72	2	0	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1	0	
21	24	2		0	4	1	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1	0	
22	0	1	168.75	0	1	1	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9	0	
22	0	2	112.5	0	3	1	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9	0	
22	1	1			2	1	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9	0	
22	1	2			4	1	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9	0	
22	4	1		1.3	2	0	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9	0	
22	4	2		0.19	4	0	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9	0	
22	24	1		0.51	2	0	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9	0	
22	24	2		0.11	4	0	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9	0	
23	0	1	168.75	0	1	1	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8	0	
23	0	2	112.5	0	3	1	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8	0	
23	1	1		1.59	2	0	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8	0	
23	1	2		0.31	4	0	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8	0	
23	4	1		2.01	2	0	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8	0	
23	4	2		0	4	1	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8	0	
23	24	1		0.59	2	0	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8	0	
23	24	2		0	4	1	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8	0	
24	0	1	168.75	0	1	1	95	1	65	158	3	26	10.3	131	2.1	0	
24	0	2	112.5	0	3	1	95	1	65	158	3	26	10.3	131	2.1	0	
24	1	1		2.84	2	0	95	1	65	158	3	26	10.3	131	2.1	0	
24	1	2		0.7	4	0	95	1	65	158	3	26	10.3	131	2.1	0	
24	4	1		1.17	2	0	95	1	65	158	3	26	10.3	131	2.1	0	
24	4	2		0.32	4	0	95	1	65	158	3	26	10.3	131	2.1	0	
24	24	1		0.71	2	0	95	1	65	158	3	26	10.3	131	2.1	0	
24	24	2		0.29	4	0	95	1	65	158	3	26	10.3	131	2.1	0	
25	0	1	168.75	0	1	1	79	1	65	165	4	24	14.2	253	1.2	0	
25	0	2	112.5	0	3	1	79	1	65	165	4	24	14.2	253	1.2	0	
25	1	1		2.23	2	0	79	1	65	165	4	24	14.2	253	1.2	0	
25	1	2		0.48	4	0	79	1	65	165	4	24	14.2	253	1.2	0	
25	4	1		2.1	2	0	79	1	65	165	4	24	14.2	253	1.2	0	
25	4	2		0.34	4	0	79	1	65	165	4	24	14.2	253	1.2	0	
25	24	1		0.9	2	0	79	1	65	165	4	24	14.2	253	1.2	0	
25	24	2		0	4	1	79	1	65	165	4	24	14.2	253	1.2	0	

Tabla A.10. Archivo robupk (VI)

C pacient	tiempo	farmaco	dosif	concent	cmt	mdv	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatini	blc
26	0	1	168.75	0	1	1	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	0
26	0	2	112.5	0	3	1	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	0
26	1	1		2.34	2	0	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	0
26	1	2		0.36	4	0	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	0
26	4	1		2.75	2	0	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	0
26	4	2		0.25	4	0	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	0
26	24	1		1.13	2	0	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	0
26	24	2		0.23	4	0	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	0
27	0	1	168.75	0	1	1	78	2	75	157	3	30.5	12.6	312	0.6	0
27	0	2	112.5	0	3	1	78	2	75	157	3	30.5	12.6	312	0.6	0
27	1	1		5.51	2	0	78	2	75	157	3	30.5	12.6	312	0.6	0
27	1	2		0.33	4	0	78	2	75	157	3	30.5	12.6	312	0.6	0
27	4	1		4.6	2	0	78	2	75	157	3	30.5	12.6	312	0.6	0
27	4	2		0.18	4	0	78	2	75	157	3	30.5	12.6	312	0.6	0
27	24	1		2.64	2	0	78	2	75	157	3	30.5	12.6	312	0.6	0
27	24	2		0.19	4	0	78	2	75	157	3	30.5	12.6	312	0.6	0
28	0	1	168.75	0	1	1	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	0
28	0	2	112.5	0	3	1	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	0
28	1	1		1.9	2	0	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	0
28	1	2		0.15	4	0	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	0
28	4	1		0.99	2	0	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	0
28	4	2		0	4	1	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	0
28	24	1		0.84	2	0	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	0
28	24	2		0	4	1	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	0
29	0	1	168.75	0	1	1	78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7	0
29	0	2	112.5	0	3	1	78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7	0
29	1	1		2.84	2	0	78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7	0
29	1	2		0.49	4	0	78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7	0
29	4	1		1.66	2	0	78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7	0
29	4	2		0.17	4	0	78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7	0
29	24	1		0.84	2	0	78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7	0
29	24	2		0.14	4	0	78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7	0
30	0	1	168.75	0	1	1	80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7	0
30	0	2	112.5	0	3	1	80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7	0
30	1	1		1.51	2	0	80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7	0
30	1	2		0.47	4	0	80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7	0
30	4	1		1.61	2	0	80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7	0
30	4	2		0.17	4	0	80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7	0
30	24	1		0.59	2	0	80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7	0
30	24	2		0	4	1	80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7	0

Tabla A.10. Archivo robupk (VII)

C paciente	tiempo	farmaco	dosisf	Concent	Cmt	mdv	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatini	b1c
31	0	1	168.75	0	1	1	80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9	0
31	0	2	112.5	0	3	1	80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9	0
31	1	1		3.55	2	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9	0
31	1	2		1.2	4	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9	0
31	4	1		2.31	2	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9	0
31	4	2		0.66	4	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9	0
31	24	1		0.72	2	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9	0
31	24	2		0	4	1	80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9	0
32	0	1	168.75	0	1	1	85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6	0
32	0	2	112.5	0	3	1	85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6	0
32	1	1		2.12	2	0	85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6	0
32	1	2		0.51	4	0	85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6	0
32	4	1		1.66	2	0	85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6	0
32	4	2		0.27	4	0	85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6	0
32	24	1		0.59	2	0	85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6	0
32	24	2		0.22	4	0	85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6	0

ANEXO 11 Archivo robupd.

En la tabla A.11. se muestra el archivo robupd.csv

Tabla A.11. Archivo robupd (I)

C	pacient	tiempo	far	dosisf	concent	mdv	eav	mdveav	cmt	analg	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatin
1	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	
1	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	
1	1	1	.	2.24	0	.	1	2	.	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	
1	1	2	.	0.46	0	.	1	4	.	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	
1	2	0	.	.	1	0	0	.	.	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	
1	4	1	.	.	1	.	1	.	.	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	
1	4	2	.	.	1	.	1	.	.	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	
1	6	0	.	.	1	0	0	.	.	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	
1	12	0	.	.	1	0	0	.	1	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	
1	24	1	.	.	1	0	0	.	.	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	
1	24	2	.	.	1	.	1	.	.	79	2	51	147	3	23	12.8	204	0.8	
2	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	
2	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	
2	1	1	.	4.5	0	.	1	2	.	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	
2	1	2	.	0.31	0	.	1	4	.	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	
2	2	0	.	.	1	0	0	.	.	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	
2	2.5	0	.	.	1	.	1	.	.	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	
2	4	1	.	3.63	0	.	1	2	.	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	
2	4	2	.	0.49	0	.	1	4	.	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	
2	6	0	.	.	1	0	0	.	3	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	
2	12	0	.	.	1	0	0	.	.	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	
2	24	1	.	0.48	0	3	0	2	.	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	
2	24	2	.	0.24	0	.	1	4	.	69	2	63	135	2	35	12	482	0.6	
3	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	
3	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	
3	1	1	.	1.41	0	.	1	2	.	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	
3	1	2	.	0.54	0	.	1	4	.	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	
3	2	0	.	.	1	0	0	.	.	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	
3	4	1	.	0.92	0	.	1	2	.	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	
3	4	2	.	0.35	0	.	1	4	.	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	
3	6	0	.	.	1	0	0	.	.	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	
3	12	0	.	.	1	0	0	.	.	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	
3	24	1	.	0.15	0	2	0	2	.	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	
3	24	2	.	0.21	0	.	1	4	.	74	2	57	168	2	20	13.9	250	0.7	
4	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	
4	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	
4	1	1	.	2.2	0	.	1	2	.	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	
4	1	2	.	0.22	0	.	1	4	.	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	
4	2	0	.	.	1	0	0	.	.	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	
4	4	1	.	.	1	.	1	.	.	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	
4	4	2	.	.	1	.	1	.	.	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	
4	6	0	.	.	1	0	0	.	.	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	
4	12	0	.	.	1	0	0	.	.	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	
4	24	1	.	.	1	0	0	.	.	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	
4	24	2	.	.	1	.	1	.	.	60	1	90	171	2	31	12.7	208	1.5	

Tabla A.11. Archivo robupd (II)

C	pacient	tiempo	far	dosisf	concent	mdv	eav	mdveav	cmt	analgesi	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatini
9	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	
9	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	
9	1	1	.	1.42	0	.	1	2	.	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	
9	1	2	.	0.49	0	.	1	4	.	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	
9	2	0	.	.	1	0	0	.	.	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	
9	4	1	.	1.15	0	.	1	2	.	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	
9	4	2	.	0.43	0	.	1	4	.	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	
9	6	0	.	.	1	0	0	.	.	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	
9	12	0	.	.	1	0	0	.	.	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	
9	24	1	.	0.32	0	2	0	2	.	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	
9	24	2	.	0.19	0	.	1	4	.	71	1	69	157	3	28	12.2	496	0.9	
10	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	80	1	77	160	2	30	12	204	1	
10	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	80	1	77	160	2	30	12	204	1	
10	1	1	.	0.77	0	.	1	2	.	80	1	77	160	2	30	12	204	1	
10	1	2	.	0.52	0	.	1	4	.	80	1	77	160	2	30	12	204	1	
10	2	0	.	.	1	0	0	.	.	80	1	77	160	2	30	12	204	1	
10	4	1	.	0.82	0	.	1	2	.	80	1	77	160	2	30	12	204	1	
10	4	2	.	0.2	0	.	1	4	.	80	1	77	160	2	30	12	204	1	
10	6	0	.	.	1	0	0	.	.	80	1	77	160	2	30	12	204	1	
10	12	0	.	.	1	1	0	.	.	80	1	77	160	2	30	12	204	1	
10	24	1	.	0.23	0	1	0	2	.	80	1	77	160	2	30	12	204	1	
10	24	2	.	0.1	0	.	1	4	.	80	1	77	160	2	30	12	204	1	
11	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	
11	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	
11	1	1	.	2.11	0	.	1	2	.	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	
11	1	2	.	0.71	0	.	1	4	.	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	
11	2	0	.	.	1	0	0	.	.	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	
11	4	1	.	1.04	0	.	1	2	.	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	
11	4	2	.	0.31	0	.	1	4	.	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	
11	6	0	.	.	1	7	0	.	.	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	
11	12	0	.	.	1	3	0	.	.	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	
11	24	1	.	0.62	0	3	0	2	.	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	
11	24	2	.	0.13	0	.	1	4	.	73	2	47	138	2	25	13	250	0.8	
12	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	
12	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	
12	1	1	.	1.2	0	.	1	2	.	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	
12	1	2	.	0.66	0	.	1	4	.	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	
12	2	0	.	.	1	0	0	.	.	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	
12	4	1	.	0.94	0	.	1	2	.	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	
12	4	2	.	0.11	0	.	1	4	.	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	
12	6	0	.	.	1	0	0	.	.	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	
12	12	0	.	.	1	8	0	.	.	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	
12	24	1	.	1.24	0	3	0	2	.	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	
12	24	2	.	0.36	0	.	1	4	.	62	1	103	168	3	36	14.6	198	1	

Tabla A.11. Archivo robupd (III)

C	pacient	tiempo	far	dosisf	concent	mdv	eav	mdveav	cmt	analgesi	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatini
13	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	
13	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	
13	1	1	.	1.46	0	.	1	2	.	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	
13	1	2	.	0.33	0	.	1	4	.	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	
13	2	0	.	.	1	0	0	.	.	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	
13	4	1	.	0.94	0	.	1	2	.	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	
13	4	2	.	0.23	0	.	1	4	.	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	
13	6	0	.	.	1	0	0	.	.	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	
13	12	0	.	.	1	0	0	.	.	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	
13	24	1	.	0.37	0	2	0	2	.	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	
13	24	2	.	0.09	0	.	1	4	.	82	2	60	157	3	24	12.5	253	1.1	
14	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	68	1	88	164	2	33	49	194	1.5	
14	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	68	1	88	164	2	33	49	194	1.5	
14	1	1	.	2.49	0	.	1	2	.	68	1	88	164	2	33	49	194	1.5	
14	1	2	.	0.49	0	.	1	4	.	68	1	88	164	2	33	49	194	1.5	
14	2	0	.	.	1	0	0	.	.	68	1	88	164	2	33	49	194	1.5	
14	4	1	.	3.06	0	.	1	2	.	68	1	88	164	2	33	49	194	1.5	
14	4	2	.	0.26	0	.	1	4	.	68	1	88	164	2	33	49	194	1.5	
14	6	0	.	.	1	0	0	.	.	68	1	88	164	2	33	49	194	1.5	
14	12	0	.	.	1	0	0	.	.	68	1	88	164	2	33	49	194	1.5	
14	24	1	.	0.88	0	1	0	2	.	68	1	88	164	2	33	49	194	1.5	
14	24	2	.	0.13	0	.	1	4	.	68	1	88	164	2	33	49	194	1.5	
15	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	
15	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	
15	1	1	.	1.27	0	.	1	2	.	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	
15	1	2	.	0.35	0	.	1	4	.	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	
15	2	0	.	.	1	0	0	.	.	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	
15	4	1	.	1.57	0	.	1	2	.	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	
15	4	2	.	0.17	0	.	1	4	.	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	
15	6	0	.	.	1	7	0	.	.	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	
15	12	0	.	.	1	4	0	.	3	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	
15	24	1	.	0.67	0	2	0	2	.	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	
15	24	2	.	0.12	0	.	1	4	.	78	2	85	159	2	34	13.2	235	1	
16	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	73	1	70	167	3	25	7	217	3	
16	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	73	1	70	167	3	25	7	217	3	
16	1	1	.	2.54	0	.	1	2	.	73	1	70	167	3	25	7	217	3	
16	1	2	.	0.23	0	.	1	4	.	73	1	70	167	3	25	7	217	3	
16	2	0	.	.	1	0	0	.	.	73	1	70	167	3	25	7	217	3	
16	4	1	.	2.23	0	.	1	2	.	73	1	70	167	3	25	7	217	3	
16	4	2	.	0.16	0	.	1	4	.	73	1	70	167	3	25	7	217	3	
16	6	0	.	.	1	0	0	.	.	73	1	70	167	3	25	7	217	3	
16	12	0	.	.	1	0	0	.	.	73	1	70	167	3	25	7	217	3	
16	24	1	.	.	1	2	0	.	.	73	1	70	167	3	25	7	217	3	
16	24	2	.	.	1	.	1	.	.	73	1	70	167	3	25	7	217	3	

Tabla A.11. Archivo robupd (IV)

C	pacient	tiempo	far	dosisf	concent	mdv	eav	mdveav	cmt	analgesi	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatini
17	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	
17	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	
17	1	1	.	3.63	0	.	1	1	.	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	
17	1	2	.	1.14	0	.	1	4	.	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	
17	2	0	.	.	1	.	1	2	.	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	
17	4	1	.	2.17	0	.	1	2	.	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	
17	4	2	.	0.4	0	.	1	4	.	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	
17	6	0	.	.	1	.	1	2	.	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	
17	12	0	.	.	1	.	1	.	.	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	
17	24	1	.	0.79	0	.	1	2	.	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	
17	24	2	.	0.49	0	.	1	4	.	81	2	38	145	3	18	13.3	183	0.8	
18	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	
18	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	
18	1	1	.	4.52	0	.	1	2	.	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	
18	1	2	.	0.63	0	.	1	4	.	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	
18	2	0	.	.	1	0	0	.	.	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	
18	4	1	.	3.56	0	.	1	2	.	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	
18	4	2	.	0.22	0	.	1	4	.	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	
18	6	0	.	.	1	0	0	.	.	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	
18	12	0	.	.	1	0	0	.	.	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	
18	24	1	.	0.23	0	0	0	2	.	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	
18	24	2	.	0.21	0	.	1	4	.	74	2	67	154	3	28	13.3	192	0.9	
19	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	
19	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	
19	1	1	.	5.47	0	.	1	2	.	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	
19	1	2	.	0.35	0	.	1	4	.	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	
19	2	0	.	.	1	2	0	.	.	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	
19	4	1	.	5.86	0	.	1	2	.	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	
19	4	2	.	.	1	.	1	.	.	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	
19	6	0	.	.	1	5	0	.	.	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	
19	12	0	.	.	1	0	0	.	.	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	
19	24	1	.	0.62	0	2	0	2	.	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	
19	24	2	.	.	1	.	1	.	.	62	2	81	156	2	33	13	301	0.8	
20	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	
20	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	
20	1	1	.	1.68	0	.	1	2	.	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	
20	1	2	.	0.55	0	.	1	4	.	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	
20	2	0	.	.	1	0	0	.	.	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	
20	4	1	.	0.49	0	.	1	2	.	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	
20	4	2	.	0.18	0	.	1	4	.	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	
20	6	0	.	.	1	0	0	.	.	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	
20	12	0	.	.	1	0	0	.	.	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	
20	24	1	.	0.42	0	2	0	2	.	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	
20	24	2	.	0.15	0	.	1	4	.	78	2	78	153	3	33	11.5	298	0.8	

Tabla A.11. Archivo robupd (V)

C pacient	tiempo	far	dosisf	concent	mdv	eav	mdveav	cmt	analgesi	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatini
21	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1
21	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1
21	1	1	.	5.79	0	.	1	2	.	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1
21	1	2	.	0.42	0	.	1	4	.	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1
21	2	0	.	.	1	1	0	.	.	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1
21	4	1	.	7.27	0	.	1	2	.	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1
21	4	2	.	0.24	0	.	1	4	.	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1
21	6	0	.	.	1	1	0	.	.	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1
21	12	0	.	.	1	2	0	.	.	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1
21	24	1	.	0.72	0	3	0	2	.	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1
21	24	2	.	.	1	.	1	.	.	66	2	60	160	2	23	11.4	298	1
22	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9
22	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9
22	1	1	.	.	1	.	1	.	.	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9
22	1	2	.	.	1	.	1	.	.	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9
22	2	0	.	.	1	0	0	.	.	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9
22	4	1	.	1.3	0	.	1	2	.	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9
22	4	2	.	0.19	0	.	1	4	.	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9
22	6	0	.	.	1	0	0	.	.	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9
22	12	0	.	.	1	3	0	.	.	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9
22	24	1	.	0.51	0	3	0	2	1	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9
22	24	2	.	0.11	0	.	1	4	.	71	2	73	147	2	34	13.8	193	0.9
23	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8
23	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8
23	1	1	.	1.59	0	.	1	2	.	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8
23	1	2	.	0.31	0	.	1	4	.	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8
23	2	0	.	.	1	0	0	.	.	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8
23	4	1	.	2.01	0	.	1	2	.	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8
23	4	2	.	.	1	.	1	.	.	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8
23	6	0	.	.	1	0	0	.	.	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8
23	12	0	.	.	1	0	0	.	.	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8
23	24	1	.	0.59	0	0	0	2	.	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8
23	24	2	.	.	1	.	1	.	.	72	1	83	162	2	3	15	159	0.8
24	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	95	1	65	158	3	26	10.3	.	2.1
24	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	95	1	65	158	3	26	10.3	.	2.1
24	1	1	.	2.84	0	.	1	2	.	95	1	65	158	3	26	10.3	.	2.1
24	1	2	.	0.7	0	.	1	4	.	95	1	65	158	3	26	10.3	.	2.1
24	2	0	.	.	1	0	0	.	.	95	1	65	158	3	26	10.3	.	2.1
24	4	1	.	1.17	0	.	1	2	.	95	1	65	158	3	26	10.3	.	2.1
24	4	2	.	0.32	0	.	1	4	.	95	1	65	158	3	26	10.3	.	2.1
24	6	0	.	.	1	0	0	.	.	95	1	65	158	3	26	10.3	.	2.1
24	12	0	.	.	1	0	0	.	.	95	1	65	158	3	26	10.3	.	2.1
24	24	1	.	0.71	0	0	0	2	.	95	1	65	158	3	26	10.3	.	2.1
24	24	2	.	0.29	0	.	1	4	.	95	1	65	158	3	26	10.3	.	2.1

Tabla A.11. Archivo robupd (VI)

C	pacient	tiempo	far	dosisf	concent	mdv	eav	mdveav	cmt	analgesi	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatini
25	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	79	1	65	165	4	24	14.2	.	1.2	
25	1	1	.	2.23	0	.	1	2	.	79	1	65	165	4	24	14.2	.	1.2	
25	1	2	.	0.48	0	.	1	4	.	79	1	65	165	4	24	14.2	.	1.2	
25	2	0	.	.	1	0	0	.	.	79	1	65	165	4	24	14.2	.	1.2	
25	4	1	.	2.1	0	.	1	2	.	79	1	65	165	4	24	14.2	.	1.2	
25	4	2	.	0.34	0	.	1	4	.	79	1	65	165	4	24	14.2	.	1.2	
25	6	0	.	.	1	0	0	.	.	79	1	65	165	4	24	14.2	.	1.2	
25	12	0	.	.	1	0	0	.	.	79	1	65	165	4	24	14.2	.	1.2	
25	24	1	.	0.9	0	0	0	2	.	79	1	65	165	4	24	14.2	.	1.2	
25	24	2	.	.	1	.	1	.	.	79	1	65	165	4	24	14.2	.	1.2	
26	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	
26	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	
26	1	1	.	2.34	0	.	1	2	.	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	
26	1	2	.	0.36	0	.	1	4	.	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	
26	2	0	.	.	1	0	0	.	.	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	
26	4	1	.	2.75	0	.	1	2	.	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	
26	4	2	.	0.25	0	.	1	4	.	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	
26	6	0	.	.	1	0	0	.	.	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	
26	12	0	.	.	1	0	0	.	.	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	
26	24	1	.	1.13	0	0	0	2	.	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	
26	24	2	.	0.23	0	.	1	4	.	75	1	85	168	2	30	13.4	169	1.6	
27	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	78	2	75	157	3	31	12.6	312	0.6	
27	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	78	2	75	157	3	31	12.6	312	0.6	
27	1	1	.	5.51	0	.	1	2	.	78	2	75	157	3	31	12.6	312	0.6	
27	1	2	.	0.33	0	.	1	4	.	78	2	75	157	3	31	12.6	312	0.6	
27	2	0	.	.	1	0	0	.	.	78	2	75	157	3	31	12.6	312	0.6	
27	4	1	.	4.6	0	.	1	2	.	78	2	75	157	3	31	12.6	312	0.6	
27	4	2	.	0.18	0	.	1	4	.	78	2	75	157	3	31	12.6	312	0.6	
27	6	0	.	.	1	0	0	.	.	78	2	75	157	3	31	12.6	312	0.6	
27	12	0	.	.	1	0	0	.	.	78	2	75	157	3	31	12.6	312	0.6	
27	24	1	.	2.64	0	3	0	2	.	78	2	75	157	3	31	12.6	312	0.6	
27	24	2	.	0.19	0	.	1	4	.	78	2	75	157	3	31	12.6	312	0.6	
28	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	
28	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	
28	1	1	.	1.9	0	.	1	2	.	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	
28	1	2	.	0.15	0	.	1	4	.	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	
28	2	0	.	.	1	0	0	.	.	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	
28	4	1	.	0.99	0	.	1	2	.	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	
28	4	2	.	.	1	.	1	.	.	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	
28	6	0	.	.	1	0	0	.	.	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	
28	12	0	.	.	1	5	0	.	.	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	
28	24	1	.	0.84	0	2	0	2	1	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	
28	24	2	.	.	1	.	1	.	.	75	2	70	160	3	27	11.5	183	0.9	

Tabla A.11. Archivo robupd (VII)

C	pacient	tiempo	far	dosisf	concent	mdv	eav	mdveav	cmt	analgesi	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	creatini
29	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.		78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7
29	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.		78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7
29	1	1	.	2.84	0	.	1	2	.		78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7
29	1	2	.	0.49	0	.	1	4	.		78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7
29	2	0	.	.	1	0	0	.	.		78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7
29	4	1	.	1.66	0	.	1	2	.		78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7
29	4	2	.	0.17	0	.	1	4	.		78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7
29	6	0	.	.	1	0	0	.	.		78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7
29	12	0	.	.	1	2	0	.	.		78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7
29	24	1	.	0.84	0	1	0	2	1		78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7
29	24	2	.	0.14	0	.	1	4	.		78	2	70	158	3	28	13.1	198	0.7
30	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.		80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7
30	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.		80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7
30	1	1	.	1.51	0	.	1	2	.		80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7
30	1	2	.	0.47	0	.	1	4	.		80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7
30	2	0	.	.	1	0	0	.	.		80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7
30	4	1	.	1.61	0	.	1	2	.		80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7
30	4	2	.	0.17	0	.	1	4	.		80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7
30	6	0	.	.	1	0	0	.	1		80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7
30	12	0	.	.	1	0	0	.	.		80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7
30	24	1	.	0.59	0	0	0	2	.		80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7
30	24	2	.	.	1	.	1	.	.		80	1	57	155	3	24	11.8	341	0.7
31	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
31	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
31	1	1	.	3.55	0	.	1	2	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
31	1	2	.	1.2	0	.	1	4	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
31	2	0	.	.	1	0	0	.	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
31	2	0	.	.	1	0	0	.	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
31	4	1	.	2.31	0	.	1	2	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
31	4	2	.	0.66	0	.	1	4	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
31	6	0	.	.	1	0	0	.	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
31	6	0	.	.	1	0	0	.	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
31	12	0	.	.	1	0	0	.	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
31	12	0	.	.	1	0	0	.	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
31	24	1	.	0.72	0	0	0	2	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
31	24	2	.	.	1	.	1	.	.		80	1	58	165	2	21	13.1	249	0.9
32	0	1	168.75	0	1	.	1	1	.		85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6
32	0	2	112.5	0	1	.	1	3	.		85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6
32	1	1	.	2.12	0	.	1	2	.		85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6
32	1	2	.	0.51	0	.	1	4	.		85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6
32	4	1	.	1.66	0	.	1	2	.		85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6
32	4	2	.	0.27	0	.	1	4	.		85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6
32	24	1	.	0.59	0	0	0	2	.		85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6
32	24	2	.	0.22	0	.	1	4	.		85	2	50	153	3	21	10.5	385	0.6

ANEXO 12 Archivo datospd.

En la tabla A.12. se muestra el archivo datospd.csv

Tabla A.12. Archivo datospd (I)

ld	dosis	far	time	mdv	cmt	ipre	ires	wire	QA1	QA2	eav	meav	cp	pred	res	wres	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq
1	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	79	2	51	147	3	23	12.8	204
1	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	79	2	51	147	3	23	12.8	204
1	0	1	1	0	2	22.708	-.030783	-.013556	35.663	89.637	0	1	2.24	24.266	-.1866	-.11616	79	2	51	147	3	23	12.8	204
1	0	2	1	0	4	.46164	.0016407	.0035541	35.663	89.637	0	1	.46	.53749	.077488	-.33238	79	2	51	147	3	23	12.8	204
1	0	0	2	1	0	.076378	-.076378	-1	.076378	.71571	0	0	0	.076267	0	0	79	2	51	147	3	23	12.8	204
1	0	1	4	1	0	2.51E-01	-2.51E-01	-1	2.51E-01	.0044487	0	1	0	2.25E-01	0	0	79	2	51	147	3	23	12.8	204
1	0	2	4	1	0	2.51E-01	-2.51E-01	-1	2.51E-01	.0044487	0	1	0	2.25E-01	0	0	79	2	51	147	3	23	12.8	204
1	0	0	6	1	0	8.22E-05	-8.22E-05	-8.22E-05	8.22E-05	2.77E-01	0	0	0	6.58E-05	0	0	79	2	51	147	3	23	12.8	204
1	0	0	12	1	0	-1.52E-10	1.52E-10	1.52E-10	-1.52E-10	-8.71E-06	0	0	0	3.19E-11	0	0	79	2	51	147	3	23	12.8	204
1	0	1	24	1	0	-4.74E-16	4.74E-16	4.74E-16	-4.74E-16	3.91E-13	0	0	0	2.90E-17	0	0	79	2	51	147	3	23	12.8	204
1	0	2	24	1	0	-4.74E-16	4.74E-16	4.74E-16	-4.74E-16	3.91E-13	0	1	0	2.90E-17	0	0	79	2	51	147	3	23	12.8	204
2	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	69	2	63	135	2	35	12	482
2	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	69	2	63	135	2	35	12	482
2	0	1	1	0	2	44.934	.0066225	.0014738	35.678	67.242	0	1	4.5	24.266	20.734	1.114	69	2	63	135	2	35	12	482
2	0	2	1	0	4	.36185	-.051848	-.14329	35.678	67.242	0	1	.31	.48113	-.17113	-1.223	69	2	63	135	2	35	12	482
2	0	0	2	1	0	.076422	-.076422	-1	.076422	40.192	0	0	0	.075039	0	0	69	2	63	135	2	35	12	482
2	0	0	2.5	1	0	.011149	-.011149	-1	.011149	31.073	0	1	0	.010947	0	0	69	2	63	135	2	35	12	482
2	0	1	4	0	2	34.744	.15559	.044783	3.11E-01	14.359	0	1	3.63	21.121	15.179	.79924	69	2	63	135	2	35	12	482
2	0	2	4	0	4	.29331	.19669	.67058	3.11E-01	14.359	0	1	.49	.2615	.2285	17.557	69	2	63	135	2	35	12	482
2	0	0	6	1	0	9.01E-05	-9.01E-05	-9.01E-05	9.01E-05	51.298	0	0	0	8.87E-05	0	0	69	2	63	135	2	35	12	482
2	0	0	12	1	0	-1.71E-11	1.71E-11	1.71E-11	-1.71E-11	.23351	0	0	0	3.44E-11	0	0	69	2	63	135	2	35	12	482
2	0	1	24	0	2	.53488	-.054876	-.1026	-7.29E-18	.00044527	3	0	.48	.72036	-.24036	-10.098	69	2	63	135	2	35	12	482
2	0	2	24	0	4	.2414	.0013976	.0057895	-7.29E-18	.00044527	0	1	.24	.1966	.043396	.24763	69	2	63	135	2	35	12	482
3	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	74	2	57	168	2	20	13.9	250
3	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	74	2	57	168	2	20	13.9	250
3	0	1	1	0	2	14.306	-.020582	-.014387	3.566	42.493	0	1	1.41	24.266	-10.166	-.2728	74	2	57	168	2	20	13.9	250
3	0	2	1	0	4	.49287	.047126	.095615	3.566	42.493	0	1	.54	.50814	.031862	.096518	74	2	57	168	2	20	13.9	250
3	0	0	2	1	0	.076406	-.076406	-1	.076406	16.051	0	0	0	.075365	0	0	74	2	57	168	2	20	13.9	250
3	0	1	4	0	2	11.972	-.27723	-.23156	2.25E-02	22.897	0	1	.92	21.121	-11.921	-.78376	74	2	57	168	2	20	13.9	250
3	0	2	4	0	4	.28933	.060673	.20971	2.25E-02	22.897	0	1	.35	.27444	.07556	.62593	74	2	57	168	2	20	13.9	250
3	0	0	6	1	0	6.53E-05	-6.53E-05	-6.53E-05	6.53E-05	.32664	0	0	0	6.48E-05	0	0	74	2	57	168	2	20	13.9	250
3	0	0	12	1	0	1.31E-11	-1.31E-11	-1.31E-11	1.31E-11	.00091399	0	0	0	2.98E-11	0	0	74	2	57	168	2	20	13.9	250
3	0	1	24	0	2	.31365	-.16365	-.52177	-1.66E-18	-7.55E-05	2	0	.15	.72036	-.57036	-10.232	74	2	57	168	2	20	13.9	250
3	0	2	24	0	4	.21962	.0096231	-.043816	-1.66E-18	-7.55E-05	0	1	.21	.20365	.006353	.065827	74	2	57	168	2	20	13.9	250

Tabla A.12. Archivo datospd (II)

ld	dosis	far	time	mdv	cmt	ipre	ires	wire	QA1	QA2	eav	meav	cp	pred	res	wres	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq
4	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	60	1	90	171	2	31	12.7	208
4	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	60	1	90	171	2	31	12.7	208
4	0	1	1	0	2	22.379	-0.37943	-0.16954	3.567	78.97	0	1	2.2	24.266	-0.22659	-0.14105	60	1	90	171	2	31	12.7	208
4	0	2	1	0	4	.22264	-0.02636	-0.01184	3.567	78.97	0	1	.22	.38614	-0.16614	-0.82958	60	1	90	171	2	31	12.7	208
4	0	0	2	1	0	.076446	-0.076446	-1	.076446	55.434	0	0	0	.076348	0	0	60	1	90	171	2	31	12.7	208
4	0	1	4	1	0	2.24E-01	-2.24E-01	-1	2.24E-01	27.315	0	1	0	2.25E-01	0	0	60	1	90	171	2	31	12.7	208
4	0	2	4	1	0	2.24E-01	-2.24E-01	-1	2.24E-01	27.315	0	1	0	2.25E-01	0	0	60	1	90	171	2	31	12.7	208
4	0	0	6	1	0	6.51E-05	-6.51E-05	-6.51E-05	6.51E-05	13.459	0	0	0	6.54E-05	0	0	60	1	90	171	2	31	12.7	208
4	0	0	12	1	0	-3.18E-10	3.18E-10	3.18E-10	-3.18E-10	16.096	0	0	0	2.57E-11	0	0	60	1	90	171	2	31	12.7	208
4	0	1	24	1	0	-1.37E-16	1.37E-16	1.37E-16	-1.37E-16	.022698	0	0	0	2.04E-17	0	0	60	1	90	171	2	31	12.7	208
4	0	2	24	1	0	-1.37E-16	1.37E-16	1.37E-16	-1.37E-16	.022698	0	1	0	2.04E-17	0	0	60	1	90	171	2	31	12.7	208
5	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	71	2	71	151	2	31	13.8	275
5	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	71	2	71	151	2	31	13.8	275
5	0	1	1	0	2	17.475	-1.9748	-1.1301	35.676	12.861	0	1	1.55	24.266	-0.8766	-0.54568	71	2	71	151	2	31	13.8	275
5	0	2	1	0	4	.41139	.0013917	-0.003383	35.676	12.861	0	1	.41	.44914	.039143	-.32803	71	2	71	151	2	31	13.8	275
5	0	0	2	1	0	.076457	-0.076457	-1	.076457	14.719	0	0	0	.074961	0	0	71	2	71	151	2	31	13.8	275
5	0	1	4	1	0	2.45E-01	-2.45E-01	-1	2.45E-01	.019057	0	1	0	2.21E-01	0	0	71	2	71	151	2	31	13.8	275
5	0	2	4	1	0	2.45E-01	-2.45E-01	-1	2.45E-01	.019057	0	1	0	2.21E-01	0	0	71	2	71	151	2	31	13.8	275
5	0	0	6	1	0	7.85E-05	-7.85E-05	-7.85E-05	7.85E-05	.00024677	1	0	0	6.43E-06	0	0	71	2	71	151	2	31	13.8	275
5	0	0	12	1	0	-9.66E-12	9.66E-12	9.66E-12	-9.66E-12	-7.61E-05	2	0	0	2.91E-11	0	0	71	2	71	151	2	31	13.8	275
5	0	1	24	1	0	-1.94E-18	1.94E-18	1.94E-18	-1.94E-18	-5.15E-11	2	0	0	4.17E-19	0	0	71	2	71	151	2	31	13.8	275
5	0	2	24	1	0	-1.94E-18	1.94E-18	1.94E-18	-1.94E-18	-5.15E-11	0	1	0	4.17E-19	0	0	71	2	71	151	2	31	13.8	275
6	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	65	1	75	165	3	27	13	293
6	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	65	1	75	165	3	27	13	293
6	0	1	1	0	2	15.643	-0.46435	-0.29683	35.688	68.885	0	1	1.1	24.266	-0.13266	-0.93344	65	1	75	165	3	27	13	293
6	0	2	1	0	4	.3144	-0.014401	-0.045805	35.688	68.885	0	1	.3	.43418	-0.13418	-0.86972	65	1	75	165	3	27	13	293
6	0	0	2	1	0	.076488	-0.076488	-1	.076488	42.179	0	0	0	.075349	0	0	65	1	75	165	3	27	13	293
6	0	1	4	0	2	14.172	.11277	.079569	2.26E-02	15.814	0	1	1.53	21.121	-0.58212	.043633	65	1	75	165	3	27	13	293
6	0	2	4	0	4	.26031	.03969	.15247	2.26E-02	15.814	0	1	.3	.23832	.061682	.22375	65	1	75	165	3	27	13	293
6	0	0	6	1	2	13.074	-13.074	-1	6.55E-05	5.929	0	0	0	18.967	0	0	65	1	75	165	3	27	13	293
6	0	0	12	1	0	-1.19E-10	1.19E-10	1.19E-10	-1.19E-10	.31208	0	0	0	2.64E-11	0	0	65	1	75	165	3	27	13	293
6	0	1	24	0	2	.63246	.017543	.027738	-1.74E-17	.00080886	0	0	.65	.72036	.070359	.01191	65	1	75	165	3	27	13	293
6	0	2	24	0	4	.20988	.010121	.048221	-1.74E-17	.00080886	0	1	.22	.1836	.036396	.45097	65	1	75	165	3	27	13	293

Tabla A.12. Archivo datospd (III)

Id	dosis	far	time	mdv	cmt	ipre	ires	wire	QA1	QA2	eav	meav	cp	pred	res	wres	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq
7	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	89	2	80	160	4	31	10	310
7	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	89	2	80	160	4	31	10	310
7	0	1	1	0	2	15.712	-13116	-.08348	35.661	41.714	0	1	1.44	24.266	-.9866	-.42435	89	2	80	160	4	31	10	310
7	0	2	1	0	4	.38271	.047289	.12356	35.661	41.714	0	1	.43	.41371	.016288	.024212	89	2	80	160	4	31	10	310
7	0	0	2	1	0	.076407	-.076407	-1	.076407	15.468	0	0	0	.076422	0	0	89	2	80	160	4	31	10	310
7	0	1	4	0	2	13.117	-.081689	.062278	2.25E-01	21.263	0	1	1.23	21.121	-.88212	-.41597	89	2	80	160	4	31	10	310
7	0	2	4	0	4	.21199	.058005	.27362	2.25E-01	21.263	0	1	.27	.22685	.043146	.83551	89	2	80	160	4	31	10	310
7	0	0	6	1	0	6.52E-05	-6.52E-05	-6.52E-05	6.52E-05	2923	0	0	0	6.63E-05	0	0	89	2	80	160	4	31	10	310
7	0	0	12	1	0	-1.52E-11	1.52E-11	1.52E-11	-1.52E-11	.0007242	0	0	0	3.52E-11	0	0	89	2	80	160	4	31	10	310
7	0	1	24	0	2	.33807	-.14807	-.43798	1.70E-18	-3.74E-05	0	0	.19	.72036	-.53036	-10.097	89	2	80	160	4	31	10	310
7	0	2	24	0	4	.12698	-.036978	-.29122	1.70E-18	-3.74E-05	0	1	.09	.17829	-.086286	-12.268	89	2	80	160	4	31	10	310
8	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	81	2	55	143	3	27	13.1	209
8	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	81	2	55	143	3	27	13.1	209
8	0	1	1	1	0	35.669	-35.669	-1	35.669	19.998	0	1	0	35.663	0	0	81	2	55	143	3	27	13.1	209
8	0	2	1	1	0	35.669	-35.669	-1	35.669	19.998	0	1	0	35.663	0	0	81	2	55	143	3	27	13.1	209
8	0	0	2	1	0	.076446	-.076446	-1	.076446	35.564	0	0	0	.076325	0	0	81	2	55	143	3	27	13.1	209
8	0	1	4	0	2	.98201	-.50201	-.51121	2.26E-01	.11205	0	1	.48	21.121	-16.321	-11.634	81	2	55	143	3	27	13.1	209
8	0	2	4	0	4	.28619	.0061856	.021614	2.26E-01	.11205	0	1	.28	.27835	.0016491	.046904	81	2	55	143	3	27	13.1	209
8	0	0	6	1	0	6.65E-06	-6.65E-06	-6.65E-06	6.65E-06	.0035302	0	0	0	6.59E-05	0	0	81	2	55	143	3	27	13.1	209
8	0	0	12	1	0	3.51E-11	-3.51E-11	-3.51E-11	3.51E-11	-7.00E-04	8	0	0	3.28E-11	0	0	81	2	55	143	3	27	13.1	209
8	0	1	24	0	2	.34467	-.13467	-.39073	-5.42E-18	-2.00E-09	4	0	.21	.72036	-.51036	-.77081	81	2	55	143	3	27	13.1	209
8	0	2	24	0	4	.22918	.01082	.047213	-5.42E-18	-2.00E-09	0	1	.24	.20599	.034009	.32613	81	2	55	143	3	27	13.1	209
9	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	71	1	69	157	3	28	12.2	496
9	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	71	1	69	157	3	28	12.2	496
9	0	1	1	0	2	15.039	-.08386	.055763	35.661	51.203	0	1	1.42	24.266	-10.066	-.39985	71	1	69	157	3	28	12.2	496
9	0	2	1	0	4	.41686	.073142	.17546	35.661	51.203	0	1	.49	.45674	.033257	.22028	71	1	69	157	3	28	12.2	496
9	0	0	2	1	0	.076422	-.076422	-1	.076422	23.305	0	0	0	.074988	0	0	71	1	69	157	3	28	12.2	496
9	0	1	4	0	2	12.958	-.14581	-.11253	2.25E-01	48.273	0	1	1.15	21.121	-.96212	-.54042	71	1	69	157	3	28	12.2	496
9	0	2	4	0	4	.27002	.15998	.59246	2.25E-01	48.273	0	1	.43	.24871	.18129	16.517	71	1	69	157	3	28	12.2	496
9	0	0	6	1	0	6.52E-05	-6.52E-05	-6.52E-05	6.52E-05	.99993	0	0	0	6.44E-05	0	0	71	1	69	157	3	28	12.2	496
9	0	0	12	1	0	-9.02E-11	9.02E-11	9.02E-11	-9.02E-11	.0087413	0	0	0	2.90E-12	0	0	71	1	69	157	3	28	12.2	496
9	0	1	24	0	2	.41297	-.092973	-.22513	1.24E-17	3.58E-03	2	0	.32	.72036	-.40036	-.67952	71	1	69	157	3	28	12.2	496
9	0	2	24	0	4	.21373	-.023734	-.11105	1.24E-17	3.58E-03	0	1	.19	.18984	.00015906	-.31559	71	1	69	157	3	28	12.2	496

Tabla A.12. Archivo datospd (III)

ld	dosis	far	time	mdv	cmt	ipre	ires	wire	QA1	QA2	eav	meav	cp	pred	res	wres	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq
10	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	80	1	77	160	2	30	12	204
10	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	80	1	77	160	2	30	12	204
10	0	1	1	0	2	1.118	-.34803	-.31129	35.662	28.601	0	1	.77	24.266	-16.566	-.83016	80	1	77	160	2	30	12	204
10	0	2	1	0	4	.40358	.11642	.28848	35.662	28.601	0	1	.52	.4266	-.093397	.66535	80	1	77	160	2	30	12	204
10	0	0	2	1	0	.075365	-.075365	-1	.075365	72.713	0	0	0	.076298	0	0	80	1	77	160	2	30	12	204
10	0	1	4	0	2	.98387	-.16387	-.16655	2.22E-01	.46957	0	1	.82	21.121	-12.921	-.56168	80	1	77	160	2	30	12	204
10	0	2	4	0	4	.20756	.0075579	-.036413	2.22E-01	.46957	0	1	.2	.23274	-.032742	-.56326	80	1	77	160	2	30	12	204
10	0	0	6	1	0	6.48E-05	-6.48E-05	-6.48E-05	6.48E-05	.030325	0	0	0	6.58E-06	0	0	80	1	77	160	2	30	12	204
10	0	0	12	1	0	2.59E-11	-2.59E-11	-2.59E-11	2.59E-11	5.69E-02	1	0	0	3.33E-12	0	0	80	1	77	160	2	30	12	204
10	0	1	24	0	2	.36122	-.13122	-.36327	4.86E-18	-4.79E-07	1	0	.23	.72036	-.49036	-.79392	80	1	77	160	2	30	12	204
10	0	2	24	0	4	.12391	-.023905	-.19293	4.86E-18	-4.79E-07	0	1	.1	.18135	-.081352	-.97461	80	1	77	160	2	30	12	204
11	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	73	2	47	138	2	25	13	250
11	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	73	2	47	138	2	25	13	250
11	0	1	1	0	2	17.577	.35234	.20046	35.671	30.488	0	1	2.11	24.266	-.3166	-.31928	73	2	47	138	2	25	13	250
11	0	2	1	0	4	.53721	.17279	.32165	35.671	30.488	0	1	.71	.56106	.14894	1.025	73	2	47	138	2	25	13	250
11	0	0	2	1	0	.075308	-.075308	-1	.075308	82.624	0	0	0	.075368	0	0	73	2	47	138	2	25	13	250
11	0	1	4	0	2	15.604	-.52044	-.33352	2.23E-01	.60642	0	1	1.04	21.121	-10.721	-11.587	73	2	47	138	2	25	13	250
11	0	2	4	0	4	.27678	.033223	.12003	2.23E-01	.60642	0	1	.31	.30101	.0089936	.010735	73	2	47	138	2	25	13	250
11	0	0	6	1	0	6.47E-05	-6.47E-05	-6.47E-05	6.47E-05	.044509	7	0	0	6.48E-05	0	0	73	2	47	138	2	25	13	250
11	0	0	12	1	0	2.19E-12	-2.19E-12	-2.19E-12	2.19E-12	1.37E-01	3	0	0	2.88E-11	0	0	73	2	47	138	2	25	13	250
11	0	1	24	0	2	.60784	.012164	.020012	-6.78E-19	-5.22E-07	3	0	.62	.72036	-.10036	.047942	73	2	47	138	2	25	13	250
11	0	2	24	0	4	.16311	-.033113	-.20301	-6.78E-19	-5.22E-07	0	1	.13	.21653	-.08653	-.87919	73	2	47	138	2	25	13	250
12	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	62	1	103	168	3	36	14.6	198
12	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	62	1	103	168	3	36	14.6	198
12	0	1	1	0	2	17.082	-.50817	-.29749	35.672	27.168	0	1	1.2	24.266	-12.266	-.50798	62	1	103	168	3	36	14.6	198
12	0	2	1	0	4	.36674	.29326	.79963	35.672	27.168	0	1	.66	.35367	.30633	18.203	62	1	103	168	3	36	14.6	198
12	0	0	2	1	0	.07343	-.07343	-1	.07343	65.602	0	0	0	.07628	0	0	62	1	103	168	3	36	14.6	198
12	0	1	4	0	2	16.255	-.68554	-.42173	2.47E-01	.38228	0	1	.94	21.121	-11.721	-.92125	62	1	103	168	3	36	14.6	198
12	0	2	4	0	4	.20927	-.099267	-.47436	2.47E-01	.38228	0	1	.11	.19691	-.086912	-.51214	62	1	103	168	3	36	14.6	198
12	0	0	6	1	0	7.20E-05	-7.20E-05	-7.20E-05	7.20E-05	.022271	0	0	0	6.54E-05	0	0	62	1	103	168	3	36	14.6	198
12	0	0	12	1	0	5.25E-11	-5.25E-11	-5.25E-11	5.25E-11	3.15E-02	8	0	0	2.81E-11	0	0	62	1	103	168	3	36	14.6	198
12	0	1	24	0	2	10.094	.23056	.2284	2.74E-17	-4.01E-08	3	0	1.24	.72036	.51964	15.658	62	1	103	168	3	36	14.6	198
12	0	2	24	0	4	.19804	.16196	.81777	2.74E-17	-4.01E-08	0	1	.36	.15851	.20149	31.766	62	1	103	168	3	36	14.6	198

Tabla A.12. Archivo datospd (IV)

ld	dosis	far	time	mdv	cmt	ipre	ires	wire	QA1	QA2	eav	meav	cp	pred	res	wres	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq
13	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	82	2	60	157	3	24	12.5	253
13	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	82	2	60	157	3	24	12.5	253
13	0	1	1	0	2	14.278	.032199	.022551	35.685	41.912	0	1	1.46	24.266	-.9666	-.24093	82	2	60	157	3	24	12.5	253
13	0	2	1	0	4	.33184	.0018399	.0055444	35.685	41.912	0	1	.33	49232	-.16232	-.62314	82	2	60	157	3	24	12.5	253
13	0	0	2	1	0	.076193	-.076193	-1	.076193	.1569	0	0	0	.076342	0	0	82	2	60	157	3	24	12.5	253
13	0	1	4	0	2	12.482	-.3082	-.24691	2.59E-01	.0001984	0	1	.94	21.121	-.11.721	-.84463	82	2	60	157	3	24	12.5	253
13	0	2	4	0	4	.21832	.01168	.053497	2.59E-01	.0001984	0	1	.23	-.26634	.036343	.14168	82	2	60	157	3	24	12.5	253
13	0	0	6	1	0	9.18E-05	-.9.18E-05	-.9.18E-05	9.18E-05	2.54E-03	0	0	0	6.60E-05	0	0	82	2	60	157	3	24	12.5	253
13	0	0	12	1	0	-.4.78E-10	4.78E-10	4.78E-10	-.4.78E-10	-.2.03E-08	0	0	0	3.33E-11	0	0	82	2	60	157	3	24	12.5	253
13	0	1	24	0	2	.43835	-.068351	-.15593	1.77E-16	1.10E-14	2	0	.37	.72036	-.35036	-.5067	82	2	60	157	3	24	12.5	253
13	0	2	24	0	4	.11304	-.023036	-.20379	1.77E-16	1.10E-14	0	1	.09	-.19989	-.10989	-.10.436	82	2	60	157	3	24	12.5	253
14	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	68	1	88	164	2	33	49	194
14	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	68	1	88	164	2	33	49	194
14	0	1	1	0	2	29.412	-.45123	-.15341	35.671	32.076	0	1	2.49	24.266	.063408	-.49131	68	1	88	164	2	33	49	194
14	0	2	1	0	4	.38722	.10278	.26543	35.671	32.076	0	1	.49	-.39338	.096616	.99609	68	1	88	164	2	33	49	194
14	0	0	2	1	0	.076201	-.076201	-1	.076201	9.146	0	0	0	.07528	0	0	68	1	88	164	2	33	49	194
14	0	1	4	0	2	25.641	-.49586	-.19338	2.25E-01	.74311	0	1	3.06	21.121	-.94788	11.312	68	1	88	164	2	33	49	194
14	0	2	4	0	4	.21134	.048662	.23026	2.25E-01	.74311	0	1	.26	-.21645	.043553	.68944	68	1	88	164	2	33	49	194
14	0	0	6	1	0	6.53E-05	-.6.53E-05	-.6.53E-05	6.53E-05	.060377	0	0	0	6.46E-05	0	0	68	1	88	164	2	33	49	194
14	0	0	12	1	0	2.33E-11	-.2.33E-11	-.2.33E-11	2.33E-11	2.69E-01	0	0	0	2.90E-11	0	0	68	1	88	164	2	33	49	194
14	0	1	24	0	2	.88392	-.003917	.0044314	-.2.82E-19	-.6.80E-07	1	0	.88	.72036	-.15964	.13053	68	1	88	164	2	33	49	194
14	0	2	24	0	4	.15626	-.026263	-.16807	-.2.82E-19	-.6.80E-07	0	1	.13	-.17104	.041044	-.75127	68	1	88	164	2	33	49	194
15	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	78	2	85	159	2	34	13.2	235
15	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	78	2	85	159	2	34	13.2	235
15	0	1	1	0	2	16.489	-.37895	-.22981	35.672	12.61	0	1	1.27	24.266	-.11.566	-.79401	78	2	85	159	2	34	13.2	235
15	0	2	1	0	4	.34854	.0014564	.0041785	35.672	12.61	0	1	.35	.4016	.051602	-.21014	78	2	85	159	2	34	13.2	235
15	0	0	2	1	0	.076452	-.076452	-1	.076452	14.151	0	0	0	.076178	0	0	78	2	85	159	2	34	13.2	235
15	0	1	4	0	2	14.895	.080499	.054044	2.46E-01	.017605	0	1	1.57	21.121	-.54212	.008974	78	2	85	159	2	34	13.2	235
15	0	2	4	0	4	.19625	-.026246	-.13374	2.46E-01	.017605	0	1	.17	-.21981	.049813	-.4386	78	2	85	159	2	34	13.2	235
15	0	0	6	1	0	7.87E-05	-.7.87E-05	-.7.87E-05	7.87E-05	.00021905	7	0	0	6.56E-05	0	0	78	2	85	159	2	34	13.2	235
15	0	0	12	1	0	-.1.32E-11	1.32E-11	1.32E-11	-.1.32E-11	-.6.73E-05	4	0	0	3.29E-11	0	0	78	2	85	159	2	34	13.2	235
15	0	1	24	0	2	.65178	.018221	.027956	-.2.92E-18	-.4.97E-11	2	0	.67	.72036	.060358	.045516	78	2	85	159	2	34	13.2	235
15	0	2	24	0	4	1.2624	.0062433	-.049454	-.2.92E-18	-.4.97E-11	0	1	.12	-.17366	.053661	-.62087	78	2	85	159	2	34	13.2	235

Tabla A.12. Archivo datospd (V)

ld	dosis	far	time	mdv	cmt	ipre	ires	wire	QA1	QA2	eav	meav	cp	pred	res	wres	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq
16	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	73	1	70	167	3	25	7	217
16	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	73	1	70	167	3	25	7	217
16	0	1	1	0	2	25.438	.0037968	.0014926	35.738	.31333	0	1	2.54	24.266	.1134	.040282	73	1	70	167	3	25	7	217
16	0	2	1	0	4	23858	.0085812	-.035967	35.738	.31333	0	1	.23	45283	-.22283	-16.873	73	1	70	167	3	25	7	217
16	0	0	2	1	0	.075179	-.075179	-1	.075179	.00080678	0	0	0	.075374	0	0	73	1	70	167	3	25	7	217
16	0	1	4	0	2	22.077	.022299	.010101	2.80E-01	-1.03E+04	0	1	2.23	21.121	.11788	.080563	73	1	70	167	3	25	7	217
16	0	2	4	0	4	.20783	-.047826	-.23012	2.80E-01	-1.03E+04	0	1	.16	24646	-.086457	-.50419	73	1	70	167	3	25	7	217
16	0	0	6	1	0	1.04E-04	-1.04E-04	-1.04E-04	1.04E-04	1.35E-09	0	0	0	6.47E-05	0	0	73	1	70	167	3	25	7	217
16	0	0	12	1	0	-2.49E-09	2.49E-09	2.49E-09	-2.49E-09	-6.30E+15	0	0	0	3.01E-11	0	0	73	1	70	167	3	25	7	217
16	0	1	24	1	0	2.13E-15	-2.13E-15	-2.13E-15	2.13E-15	1.92E-21	2	0	0	8.75E-18	0	0	73	1	70	167	3	25	7	217
16	0	2	24	1	0	2.13E-15	-2.13E-15	-2.13E-15	2.13E-15	1.92E-21	0	1	0	8.75E-18	0	0	73	1	70	167	3	25	7	217
17	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	81	2	38	145	3	18	13.3	183
17	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	81	2	38	145	3	18	13.3	183
17	0	1	1	0	1	35.672	.062816	.017609	35.672	28.93	0	1	3.63	35.662	.063768	.069253	81	2	38	145	3	18	13.3	183
17	0	2	1	0	4	.65994	-.48006	.72742	35.672	28.93	0	1	1.14	.61676	.52324	17.813	81	2	38	145	3	18	13.3	183
17	0	0	2	1	2	24.112	-24.112	-1	.075006	74.395	0	1	0	23.508	0	0	81	2	38	145	3	18	13.3	183
17	0	1	4	0	2	21.767	.0067035	.0030796	2.21E-01	.49157	0	1	2.17	21.121	.05788	.027337	81	2	38	145	3	18	13.3	183
17	0	2	4	0	4	.37592	.024082	.064063	2.21E-01	.49157	0	1	.4	.32806	.071941	-.81647	81	2	38	145	3	18	13.3	183
17	0	0	6	1	2	1.964	-1.964	-1	6.44E-05	.032482	0	1	0	18.967	0	0	81	2	38	145	3	18	13.3	183
17	0	0	12	1	0	4.68E-11	-4.68E-11	-4.68E-11	4.68E-11	7.31E-02	0	1	0	3.22E-11	0	0	81	2	38	145	3	18	13.3	183
17	0	1	24	0	2	.77849	.011508	.014783	3.50E-18	-3.56E-07	0	1	.79	.72036	.069643	.1497	81	2	38	145	3	18	13.3	183
17	0	2	24	0	4	.34935	-.14065	.40262	3.50E-18	-3.56E-07	0	1	.49	.22897	.26103	18.383	81	2	38	145	3	18	13.3	183
18	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	74	2	67	154	3	28	13.3	192
18	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	74	2	67	154	3	28	13.3	192
18	0	1	1	0	2	45.757	-.055682	-.012169	35.669	27.623	0	1	4.52	24.266	20.934	11.788	74	2	67	154	3	28	13.3	192
18	0	2	1	0	4	.46909	.16091	.34304	35.669	27.623	0	1	.63	.46442	.16558	13.215	74	2	67	154	3	28	13.3	192
18	0	0	2	1	0	.075372	-.075372	-1	.075372	67.828	0	0	0	.075367	0	0	74	2	67	154	3	28	13.3	192
18	0	1	4	0	2	33.386	.22143	.066326	2.21E-01	.40854	0	1	3.56	21.121	14.479	.76361	74	2	67	154	3	28	13.3	192
18	0	2	4	0	4	25747	-.037468	-.14552	2.21E-01	.40854	0	1	.22	.25229	-.032287	-.63297	74	2	67	154	3	28	13.3	192
18	0	0	6	1	0	6.44E-05	-6.44E-05	-6.44E-05	6.44E-05	.024607	0	0	0	6.48E-05	0	0	74	2	67	154	3	28	13.3	192
18	0	0	12	1	0	3.15E-11	-3.15E-11	-3.15E-11	3.15E-11	3.52E-02	0	0	0	3.03E-11	0	0	74	2	67	154	3	28	13.3	192
18	0	1	24	0	2	.34798	-.11798	-.33905	-5.53E-16	-4.09E-07	0	0	.23	.72036	-.49036	-15.859	74	2	67	154	3	28	13.3	192
18	0	2	24	0	4	20503	.0049673	.024227	-5.53E-16	-4.09E-07	0	1	.21	19199	.018012	14264	74	2	67	154	3	28	13.3	192

Tabla A.12. Archivo datospd (VI)

ld	dosis	far	time	mdv	cmt	ipre	ires	wire	QA1	QA2	eav	meav	cp	pred	res	wres	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq
19	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	62	2	81	156	2	33	13	301
19	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	62	2	81	156	2	33	13	301
19	0	1	1	0	2	6.235	-.76504	-.1227	35.663	83.639	0	1	5.47	24.266	30.434	.74995	62	2	81	156	2	33	13	301
19	0	2	1	0	4	.35167	-.0016745	-.0047614	35.663	83.639	0	1	.35	.41348	-.063482	-.3445	62	2	81	156	2	33	13	301
19	0	0	2	1	0	.076329	-.076329	-1	.076329	.62322	2	0	0	.076264	0	0	62	2	81	156	2	33	13	301
19	0	1	4	0	2	48.147	10.453	.2171	2.51E-01	.003361	0	1	5.86	21.121	37.479	30.468	62	2	81	156	2	33	13	301
19	0	2	4	1	0	2.51E-01	-2.51E-01	-1	2.51E-01	.003361	0	1	0	2.25E-01	0	0	62	2	81	156	2	33	13	301
19	0	0	6	1	0	8.29E-05	-8.29E-05	-8.29E-05	8.29E-05	1.81E-01	5	0	0	6.54E-05	0	0	62	2	81	156	2	33	13	301
19	0	0	12	1	0	-2.04E-10	2.04E-10	2.04E-10	-2.04E-10	-5.91E-07	0	0	0	2.56E-11	0	0	62	2	81	156	2	33	13	301
19	0	1	24	0	2	.73478	-.11478	-.15621	2.95E-18	7.74E-13	2	0	.62	.72036	-.10036	-12.792	62	2	81	156	2	33	13	301
19	0	2	24	1	0	2.95E-18	-2.95E-18	-2.95E-18	2.95E-18	7.74E-13	0	1	0	-3.36E-18	0	0	62	2	81	156	2	33	13	301
20	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	78	2	78	153	3	33	11.5	298
20	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	78	2	78	153	3	33	11.5	298
20	0	1	1	0	2	13.333	.34665	.25999	35.664	27.276	0	1	1.68	24.266	-.7466	.22955	78	2	78	153	3	33	11.5	298
20	0	2	1	0	4	.41522	.13478	.32459	35.664	27.276	0	1	.55	.42369	.12631	10.153	78	2	78	153	3	33	11.5	298
20	0	0	2	1	0	.075911	-.075911	-1	.075911	6.614	0	0	0	.076183	0	0	78	2	78	153	3	33	11.5	298
20	0	1	4	0	2	11.823	-.69235	-.58557	2.24E-01	.38842	0	1	.49	21.121	-16.221	-15.593	78	2	78	153	3	33	11.5	298
20	0	2	4	0	4	.22172	-.041721	-.18817	2.24E-01	.38842	0	1	.18	.23123	-.051228	-.95879	78	2	78	153	3	33	11.5	298
20	0	0	6	1	0	6.54E-05	-6.54E-05	-6.54E-05	6.54E-05	.022811	0	0	0	6.56E-05	0	0	78	2	78	153	3	33	11.5	298
20	0	0	12	1	0	2.98E-11	-2.98E-11	-2.98E-11	2.98E-11	2.89E-02	0	0	0	3.26E-12	0	0	78	2	78	153	3	33	11.5	298
20	0	1	24	0	2	.45694	-.036941	-.080844	1.67E-17	-4.14E-07	2	0	.42	.72036	-.30036	-.27489	78	2	78	153	3	33	11.5	298
20	0	2	24	0	4	.15692	-.0069178	-.044086	1.67E-17	-4.14E-07	0	1	.15	.18038	-.03038	-.3403	78	2	78	153	3	33	11.5	298
21	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	66	2	60	160	2	23	11.4	298
21	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	66	2	60	160	2	23	11.4	298
21	0	1	1	0	2	71.547	-13.647	-.19074	35.676	92.517	0	1	5.79	24.266	33.634	23829	66	2	60	160	2	23	11.4	298
21	0	2	1	0	4	.42113	-.0011324	-.0026888	35.676	92.517	0	1	.42	.49403	-.074035	-.5373	66	2	60	160	2	23	11.4	298
21	0	0	2	1	0	.076376	-.076376	-1	.076376	.76229	1	0	0	.075349	0	0	66	2	60	160	2	23	11.4	298
21	0	1	4	0	2	55.585	17.115	.3079	2.49E-01	.0050529	0	1	7.27	21.121	51.579	46.348	66	2	60	160	2	23	11.4	298
21	0	2	4	0	4	.25687	-.01687	-.065676	2.49E-01	.0050529	0	1	.24	.26876	-.028764	-.34505	66	2	60	160	2	23	11.4	298
21	0	0	6	1	0	8.15E-05	-8.15E-05	-8.15E-05	8.15E-05	3.35E-01	1	0	0	6.46E-05	0	0	66	2	60	160	2	23	11.4	298
21	0	0	12	1	0	-1.30E-10	1.30E-10	1.30E-10	-1.30E-10	-1.05E-06	2	0	0	2.57E-11	0	0	66	2	60	160	2	23	11.4	298
21	0	1	24	0	2	.88359	-.16359	-.18514	-3.65E-17	-4.48E-12	3	0	.72	.72036	-.00035846	-14.163	66	2	60	160	2	23	11.4	298
21	0	2	24	1	0	-3.65E-17	3.65E-17	3.65E-17	-3.65E-17	-4.48E-12	0	1	0	4.25E-17	0	0	66	2	60	160	2	23	11.4	298

Tabla A.12. Archivo datospd (VII)

ld	dosis	far	time	mdv	cmt	ipre	ires	wire	QA1	QA2	eav	meav	cp	pred	res	wres	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq
22	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	71	2	73	147	2	34	13.8	193
22	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	71	2	73	147	2	34	13.6	193
22	0	1	1	1	0	35.671	-35.671	-1	35.671	98.259	0	1	0	35.669	0	0	71	2	73	147	2	34	13.8	193
22	0	2	1	1	0	35.671	-35.671	-1	35.671	98.259	0	1	0	35.669	0	0	71	2	73	147	2	34	13.8	193
22	0	0	2	1	0	.076413	-.076413	-1	.076413	.85977	0	0	0	.074934	0	0	71	2	73	147	2	34	13.8	193
22	0	1	4	0	2	14.756	-.17565	-.11903	2.50E-02	.006446	0	1	1.3	21.121	-.81212	-.59065	71	2	73	147	2	34	13.8	193
22	0	2	4	0	4	.20661	-.016605	-.080371	2.50E-02	.006446	0	1	.19	-.24104	-.05104	-.35961	71	2	73	147	2	34	13.8	193
22	0	0	6	1	0	8.12E-06	-8.12E-06	-8.12E-06	8.12E-06	4.83E-01	0	0	0	6.43E-05	0	0	71	2	73	147	2	34	13.8	193
22	0	0	12	1	0	-9.54E-11	9.54E-11	9.54E-11	-9.54E-11	-1.48E-05	3	0	0	2.92E-11	0	0	71	2	73	147	2	34	13.8	193
22	0	1	24	0	2	.53773	-.027735	-.051577	-2.77E-17	-7.01E-12	3	0	.51	.72036	-.21036	-.28006	71	2	73	147	2	34	13.8	193
22	0	2	24	0	4	.12097	-.010966	-.090653	-2.77E-17	-7.01E-12	0	1	.11	-.18558	-.075576	-.81129	71	2	73	147	2	34	13.8	193
23	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	72	1	83	162	2	3	15	159
23	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	72	1	83	162	2	3	15	159
23	0	1	1	0	2	19.678	-.37777	-.19198	35.675	46.632	0	1	1.59	24.266	-.8366	-.74033	72	1	83	162	2	3	15	159
23	0	2	1	0	4	.31186	-.0018626	-.0059723	35.675	46.632	0	1	.31	.40835	-.098351	-.89579	72	1	83	162	2	3	15	159
23	0	0	2	1	0	.076214	-.076214	-1	.076214	.19418	0	0	0	.075207	0	0	72	1	83	162	2	3	15	159
23	0	1	4	0	2	17.249	-.28513	.1653	2.20E-01	.00029998	0	1	2.01	21.121	-.10212	-.38813	72	1	83	162	2	3	15	159
23	0	2	4	1	0	2.20E-01	-2.20E-01	-1	2.20E-01	.00029998	0	1	0	2.22E-02	0	0	72	1	83	162	2	3	15	159
23	0	0	6	1	0	7.73E-06	-7.73E-06	-7.73E-06	7.73E-06	4.82E-03	0	0	0	6.46E-05	0	0	72	1	83	162	2	3	15	159
23	0	0	12	1	0	-3.75E-10	3.75E-10	3.75E-10	-3.75E-10	-3.85E-08	0	0	0	3.04E-11	0	0	72	1	83	162	2	3	15	159
23	0	1	24	0	2	.61683	-.026834	-.043502	1.37E-16	2.08E-14	0	0	.59	.72036	-.13036	-.26599	72	1	83	162	2	3	15	159
23	0	2	24	1	0	1.37E-16	-1.37E-16	-1.37E-16	1.37E-16	2.08E-14	0	1	0	-6.06E-17	0	0	72	1	83	162	2	3	15	159
24	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	95	1	65	158	3	26	10.3	
24	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	95	1	65	158	3	26	10.3	
24	0	1	1	0	2	21.617	.67833	.3138	35.671	29.813	0	1	2.84	24.266	.4134	.94209	95	1	65	158	3	26	10.3	
24	0	2	1	0	4	.49055	.20945	.42696	35.671	29.813	0	1	.7	.46474	.23526	.47717	95	1	65	158	3	26	10.3	
24	0	0	2	1	0	.075359	-.075359	-1	.075359	79.005	0	0	0	.07644	0	0	95	1	65	158	3	26	10.3	
24	0	1	4	0	2	18.962	-.72818	-.38297	2.22E-01	.55443	0	1	1.17	21.121	-.94212	-1.439	95	1	65	158	3	26	10.3	
24	0	2	4	0	4	.27765	.042354	.15255	2.22E-01	.55443	0	1	.32	.25427	.065726	.39903	95	1	65	158	3	26	10.3	
24	0	0	6	1	0	6.47E-05	-6.47E-05	-6.47E-05	6.47E-05	.038908	0	0	0	6.60E-05	0	0	95	1	65	158	3	26	10.3	
24	0	0	12	1	0	4.05E-12	-4.05E-12	-4.05E-12	4.05E-12	1.06E-01	0	0	0	3.50E-11	0	0	95	1	65	158	3	26	10.3	
24	0	1	24	0	2	.68131	.028694	.042116	-8.68E-19	-3.30E-07	0	0	.71	.72036	-.010358	.21294	95	1	65	158	3	26	10.3	
24	0	2	24	0	4	.24871	.041294	.16604	-8.68E-19	-3.30E-07	0	1	.29	19.393	.096069	.89743	95	1	65	158	3	26	10.3	

Tabla A.12. Archivo datospd (VIII)

ld	dosis	far	time	mdv	cmt	ipre	ires	wire	QA1	QA2	eav	meav	cp	pred	res	wres	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq
25	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	79	1	65	165	4	24	14.2	
25	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	79	1	65	165	4	24	14.2	
25	0	1	1	0	2	23.341	-.10411	-.044603	35.663	47.882	0	1	2.23	24.266	-.1966	-.18515	79	1	65	165	4	24	14.2	
25	0	2	1	0	4	.44487	.035127	.078959	35.663	47.882	0	1	.48	.47165	.0083478	-.17226	79	1	65	165	4	24	14.2	
25	0	0	2	1	0	.076435	-.076435	-1	.076435	20.38	0	0	0	.076258	0	0	79	1	65	165	4	24	14.2	
25	0	1	4	0	2	20.904	.0096283	.004606	2.51E-01	36.917	0	1	2.1	21.121	-.01212	.051465	79	1	65	165	4	24	14.2	
25	0	2	4	0	4	.278	.062	.22302	2.51E-01	36.917	0	1	.34	.25577	.084228	.95218	79	1	65	165	4	24	14.2	
25	0	0	6	1	0	7.27E-05	-7.27E-05	-7.27E-05	7.27E-05	.66871	0	0	0	6.57E-05	0	0	79	1	65	165	4	24	14.2	
25	0	0	12	1	0	-5.46E-11	5.46E-11	5.46E-11	-5.46E-11	.0038901	0	0	0	3.25E-11	0	0	79	1	65	165	4	24	14.2	
25	0	1	24	0	2	.86344	.036556	.042337	5.65E-18	3.40E-04	0	0	.9	.72036	.17964	.43403	79	1	65	165	4	24	14.2	
25	0	2	24	1	0	5.65E-18	-5.65E-18	-5.65E-18	5.65E-18	3.40E-04	0	1	0	2.95E-18	0	0	79	1	65	165	4	24	14.2	
26	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	75	1	85	168	2	30	13.4	169
26	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	75	1	85	168	2	30	13.4	169
26	0	1	1	0	2	27.288	-.38876	-.14247	35.664	54.32	0	1	2.34	24.266	-.086598	-.46075	75	1	85	168	2	30	13.4	169
26	0	2	1	0	4	.35753	.002473	.0069171	35.664	54.32	0	1	.36	.40205	-.042046	-.46157	75	1	85	168	2	30	13.4	169
26	0	0	2	1	0	.07644	-.07644	-1	.07644	26.229	0	0	0	.073599	0	0	75	1	85	168	2	30	13.4	169
26	0	1	4	0	2	24.658	.28425	.11528	2.26E-01	61.147	0	1	2.75	21.121	.63788	.75721	75	1	85	168	2	30	13.4	169
26	0	2	4	0	4	.24298	.0070176	.028881	2.26E-01	61.147	0	1	.25	.22014	.029862	.36807	75	1	85	168	2	30	13.4	169
26	0	0	6	1	0	6.55E-05	-6.55E-05	-6.55E-05	6.55E-05	14.255	0	0	0	6.32E-05	0	0	75	1	85	168	2	30	13.4	169
26	0	0	12	1	0	-1.50E-11	1.50E-11	1.50E-11	-1.50E-11	.017834	0	0	0	3.10E-11	0	0	75	1	85	168	2	30	13.4	169
26	0	1	24	0	2	10.815	.04848	.044826	1.18E-17	1.95E-02	0	0	1.13	.72036	.40964	.80856	75	1	85	168	2	30	13.4	169
26	0	2	24	0	4	.20272	.027277	.13455	1.18E-17	1.95E-02	0	1	.23	.1737	.056302	.73634	75	1	85	168	2	30	13.4	169
27	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	78	2	75	157	3	31	12.6	312
27	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	78	2	75	157	3	31	12.6	312
27	0	1	1	0	2	53.076	.20235	.038124	35.675	47.218	0	1	5.51	24.266	30.834	14.766	78	2	75	157	3	31	12.6	312
27	0	2	1	0	4	.33112	-.001116	-.0033704	35.675	47.218	0	1	.33	.43392	-.10392	-.54141	78	2	75	157	3	31	12.6	312
27	0	0	2	1	0	.076236	-.076236	-1	.076236	.1991	0	0	0	.076186	0	0	78	2	75	157	3	31	12.6	312
27	0	1	4	0	2	49.162	-.31622	-.064322	2.26E-01	.000318	0	1	4.6	21.121	24.879	.8883	78	2	75	157	3	31	12.6	312
27	0	2	4	0	4	.23136	-.051357	-.22198	2.26E-01	.000318	0	1	.18	.23649	-.056491	-.43896	78	2	75	157	3	31	12.6	312
27	0	0	6	1	0	7.95E-05	-7.95E-05	-7.95E-05	7.95E-05	5.25E-03	0	0	0	6.56E-05	0	0	78	2	75	157	3	31	12.6	312
27	0	0	12	1	0	-3.84E-11	3.84E-11	3.84E-11	-3.84E-11	-4.20E-08	0	0	0	3.25E-11	0	0	78	2	75	157	3	31	12.6	312
27	0	1	24	0	2	25.461	.093917	.036887	1.45E-16	2.24E-14	3	0	2.64	.72036	19.196	38.487	78	2	75	157	3	31	12.6	312
27	0	2	24	0	4	.17865	.011348	.063522	1.45E-16	2.24E-14	0	1	.19	.1834	.0065953	.20807	78	2	75	157	3	31	12.6	312

Tabla A.12. Archivo datospd (IX)

ld	dosis	far	time	mdv	cmt	ipre	ires	wire	QA1	QA2	eav	meav	cp	pred	res	wres	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq
28	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	75	2	70	160	3	27	11.5	183
28	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	75	2	70	160	3	27	11.5	183
28	0	1	1	0	2	17.037	.19629	.11521	35.698	.014662	0	1	1.9	24.266	-.5266	.14239	75	2	70	160	3	27	11.5	183
28	0	2	1	0	4	.24666	-.096661	-.39188	35.698	.014662	0	1	.15	.45262	-.30262	-2.104	75	2	70	160	3	27	11.5	183
28	0	0	2	1	0	.075384	-.075384	-1	.075384	1.45E-02	0	0	0	.073643	0	0	75	2	70	160	3	27	11.5	183
28	0	1	4	0	2	15.628	-.57278	-.36651	2.96E-01	-4.58E-08	0	1	.99	21.121	-11.221	-11.583	75	2	70	160	3	27	11.5	183
28	0	2	4	1	0	2.96E-01	-2.96E-01	-1	2.96E-01	-4.58E-08	0	1	0	2.17E-01	0	0	75	2	70	160	3	27	11.5	183
28	0	0	6	1	0	1.16E-04	-1.16E-04	-1.16E-04	1.16E-04	1.59E-13	0	0	0	6.33E-05	0	0	75	2	70	160	3	27	11.5	183
28	0	0	12	1	0	2.88E-10	-2.88E-10	-2.88E-10	2.88E-10	-3.58E-20	5	0	0	3.03E-11	0	0	75	2	70	160	3	27	11.5	183
28	0	1	24	0	2	.75805	.061947	.1081	-4.95E-16	-5.07E-28	2	0	.84	.72036	.11964	.58803	75	2	70	160	3	27	11.5	183
28	0	2	24	1	0	-4.95E-16	4.95E-16	4.95E-16	-4.95E-16	-5.07E-28	0	1	0	1.59E-17	0	0	75	2	70	160	3	27	11.5	183
29	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	78	2	70	158	3	28	13.1	198
29	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	78	2	70	158	3	28	13.1	198
29	0	1	1	0	2	24.045	.43553	.18113	35.662	24.762	0	1	2.84	24.266	.4134	.65571	78	2	70	158	3	28	13.1	198
29	0	2	1	0	4	.43124	.058758	.13625	35.662	24.762	0	1	.49	.45211	.037893	.45669	78	2	70	158	3	28	13.1	198
29	0	0	2	1	0	.076367	-.076367	-1	.076367	54.518	0	0	0	.07619	0	0	78	2	70	158	3	28	13.1	198
29	0	1	4	0	2	21.247	-.46475	-.21873	2.26E-01	.26376	0	1	1.66	21.121	-.45212	-.84758	78	2	70	158	3	28	13.1	198
29	0	2	4	0	4	.22418	-.054182	-.24169	2.26E-01	.26376	0	1	.17	.24581	-.075812	-.93465	78	2	70	158	3	28	13.1	198
29	0	0	6	1	0	7.40E-05	-7.40E-05	-7.40E-05	7.40E-05	.012763	0	0	0	6.56E-05	0	0	78	2	70	158	3	28	13.1	198
29	0	0	12	1	0	3.50E-11	-3.50E-11	-3.50E-11	3.50E-11	5.80E-03	2	0	0	3.23E-11	0	0	78	2	70	158	3	28	13.1	198
29	0	1	24	0	2	.80217	.037829	.047159	5.22E-17	-4.48E-09	1	0	.84	.72036	.11964	.39389	78	2	70	158	3	28	13.1	198
29	0	2	24	0	4	.14163	-.0016273	-.01149	5.22E-17	-4.48E-09	0	1	.14	.18865	-.04865	-.44973	78	2	70	158	3	28	13.1	198
30	168.75	1	0	1	1	168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	80	1	57	155	3	24	11.8	341
30	112.5	2	0	1	3	168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	80	1	57	155	3	24	11.8	341
30	0	1	1	0	2	17.488	-.23877	-.13653	35.678	19.076	0	1	1.51	24.266	-.9166	-.58543	80	1	57	155	3	24	11.8	341
30	0	2	1	0	4	.45239	.017611	.038928	35.678	19.076	0	1	.47	.50686	-.036864	.071275	80	1	57	155	3	24	11.8	341
30	0	0	2	1	0	.076469	-.076469	-1	.076469	32.362	0	0	0	.076303	0	0	80	1	57	155	3	24	11.8	341
30	0	1	4	0	2	15.517	.058332	.037593	2.27E-01	.09273	0	1	1.61	21.121	-.50212	-.076005	80	1	57	155	3	24	11.8	341
30	0	2	4	0	4	.22819	-.058195	-.25502	2.27E-01	.09273	0	1	.17	.2736	-.1036	-10.486	80	1	57	155	3	24	11.8	341
30	0	0	6	1	0	6.69E-06	-6.69E-06	-6.69E-06	6.69E-06	.0026572	0	0	0	6.58E-05	0	0	80	1	57	155	3	24	11.8	341
30	0	0	12	1	0	3.38E-12	-3.38E-12	-3.38E-12	3.38E-12	-6.68E-05	0	0	0	3.25E-11	0	0	80	1	57	155	3	24	11.8	341
30	0	1	24	0	2	.60211	-.012112	-.020115	8.01E-18	-1.89E-09	0	0	.59	.72036	-.13036	-.15992	80	1	57	155	3	24	11.8	341
30	0	2	24	1	0	8.01E-18	-8.01E-18	-8.01E-18	8.01E-18	-1.89E-09	0	1	0	2.73E-17	0	0	80	1	57	155	3	24	11.8	341

Tabla A.12. Archivo datospd (X)

ld	dosis	far	time	mdv	cmt	ipre	ires	wire	QA1	QA2	eav	meav	cp	pred	res	wres	edad	sexo	peso	talla	asa	bmi	hb	plaq	
31	168.75	1	0	1	1		168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249
31	112.5	2	0	1	3		168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249
31	0	1	1	0	2		31.378	.41224	.13138	35.671	32.132	0	1	3.55	24.266	11.234	.96254	80	1	58	165	2	21	13.1	249
31	0	2	1	0	4		.52575	.67425	12.824	35.671	32.132	0	1	1.2	.50214	.69786	25.207	80	1	58	165	2	21	13.1	249
31	0	0	2	1	0		.076273	-.076273	-1	.076273	91.785	0	0	0	.076303	0	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249
31	0	0	2	1	0		.076273	-.076273	-1	.076273	91.785	0	0	0	.076303	0	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249
31	0	1	4	0	2		26.383	-.32832	-.12444	2.25E-01	.74838	0	1	2.31	21.121	.19788	-.39786	80	1	58	165	2	21	13.1	249
31	0	2	4	0	4		.30083	.35917	11.939	2.25E-01	.74838	0	1	.66	.27122	.38878	25.977	80	1	58	165	2	21	13.1	249
31	0	0	6	1	0		6.52E-06	-6.52E-06	-6.52E-06	6.52E-06	.061021	0	0	0	6.58E-05	0	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249
31	0	0	6	1	0		6.52E-06	-6.52E-06	-6.52E-06	6.52E-06	.061021	0	0	0	6.58E-05	0	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249
31	0	0	12	1	0		4.56E-12	-4.56E-12	-4.56E-12	4.56E-12	2.89E-01	0	0	0	3.26E-11	0	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249
31	0	0	12	1	0		4.56E-12	-4.56E-12	-4.56E-12	4.56E-12	2.89E-01	0	0	0	3.26E-11	0	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249
31	0	1	24	0	2		.71334	.0066617	.0093387	-6.62E-18	-4.46E-07	0	0	.72	.72036	-.00035766	-.075459	80	1	58	165	2	21	13.1	249
31	0	2	24	1	0		-6.62E-18	6.62E-18	6.62E-18	-6.62E-18	-4.46E-07	0	1	0	2.72E-17	0	0	80	1	58	165	2	21	13.1	249
32	168.75	1	0	1	1		168.75	-168.75	-1	168.75	0	0	1	0	168.75	0	0	85	2	50	153	3	21	10.5	385
32	112.5	2	0	1	3		168.75	-168.75	-1	168.75	112.5	0	1	0	168.75	0	0	85	2	50	153	3	21	10.5	385
32	0	1	1	0	2		2.053	.06696	.032615	35.678	14.538	0	1	2.12	24.266	-.30661	-.029515	85	2	50	153	3	21	10.5	385
32	0	2	1	0	4		.50937	.00063223	.0012412	35.678	14.538	0	1	.51	.54061	-.030613	-.061791	85	2	50	153	3	21	10.5	385
32	0	1	4	0	2		17.855	-.12555	-.070312	-2.97E-01	.030253	0	1	1.66	21.121	-.45212	-.36539	85	2	50	153	3	21	10.5	385
32	0	2	4	0	4		.2895	-.019498	-.06735	-2.97E-01	.030253	0	1	.27	.29083	-.02083	-.19917	85	2	50	153	3	21	10.5	385
32	0	1	24	0	2		.60578	-.015781	-.02605	-2.29E-09	-3.15E-05	0	0	.59	.72041	-.13041	-.18554	85	2	50	153	3	21	10.5	385
32	0	2	24	0	4		.21472	.0052781	.024581	-2.29E-09	-3.15E-05	0	1	.22	.21231	.0076943	-.11293	85	2	50	153	3	21	10.5	385

ANEXO 13

Archivos control para el programa NONMEM®

A.13 Archivo control del modelo 14, para el programa NONMEM® (I)

```
$PROB Bupi y RObi pacientes anestesia locall
$INPUT ID TIME FAR DOSI=AMT CP=DV CMT MDV EDAD SEXO PESO TALL ASA BMI
      HB PLA TANE DROP DROP
$DATA ..\ROBUPK.CSV IGNORE=C
$SUBROUTINES ADVAN8 TOL=4
$MODEL COMP=(DEPORO)
      COMP=(CPRO)
      COMP=(DEPOBU)
      COMP=(CPBU)
      COMP=(PERIBU)

$PK
;THETA(1)= ACLARAMIENTO DE ROPI
;THETA(2)= ACLARAMIENTO DE BUPI
;THETA(3)=VOLUMEN DISTRIBUCION DE ROPI
;THETA(4)=VOLUMEN DISTRIBUCION DE BUPI
;THETA(5)=KA DE ROPI
;THETA(6)=KA DE BUPI

RO=0
BU=0

IF(FAR.EQ.1) RO=1
IF(FAR.EQ.2) BU=1

CLTR=THETA(1)
CLTB=THETA(2)
CLR=CLTR*EXP(ETA(1))
CLB=CLTB*EXP(ETA(4))

VDTR=THETA(3)
VDTB=THETA(4)
VDR=VDTR*EXP(ETA(2))
VDB=VDTB*EXP(ETA(5))

S2=VDR
S4=VDB

K12B=THETA(7)
K21B=THETA(8)

KR=CLR/VDR
KB=CLB/VDB

KATR=THETA(5)
KATB=THETA(6)
KAR=KATR*EXP(ETA(3))
KAB=KATB*EXP(ETA(6))
```

```
$THETA (0.0,18,500) ;CLRO
        (0.0,18,500) ;CLBU
        (0.0,100,1000) ;VDRO
        (0.0,25,500) ;VDBU
        (0.0,2.0,10) ;KARO
        (0.0,4.2,20) ;KABU
        (0.0,6.0,100) ;K12B
        (0.0,0.006,10) ;K21B
```

```
$OMEGA BLOCK(2) 0.04 ;VCLR
        0.03 0.04 ;VVDR
$OMEGA 0.00 FIX ;VKAR
        0.04 ;VCLB
        0.04 ;VVDB
        0.04 ;VKAB
```

```
$DES
DADT(1)=-KAR*A(1)
DADT(2)=KAR*A(1)-KR*A(2)
DADT(3)=-KAB*A(3)
DADT(4)=KAB*A(3)-KB*A(4)-K12B*A(4)+K21B*A(5)
DADT(5)=K12B*A(4)-K21B*A(5)
```

```
$ERROR DEL=0
IF (F.LE.0.00001) DEL=1
W=F+DEL
IPRE=F
IRES=DV-F
WIRE=IRES/W
Y=F+F*EPS(1)
```

```
$SIGMA .04 ;VCP
```

```
$EST MAXEVAL=9999 PRINT=10 POSTHOC
```

```
$COV
```

```
$TABLE ID DOSI FAR TIME MDV CMT IPRE IRES WIRE NOPRINT ONEHEADER
        FILE=m4cbi003.fit
```

```
$TABLE ID FAR ETA(1) ETA(2) ETA(3) ETA(4) ETA(5) ETA(6)
        KR KB VDR VDB CLR CLB KAR KAB
        EDAD SEXO PESO TALL ASA BMI HB PLA TANE
        NOPRINT ONEHEADER FIRSTONLY NOAPPEND FILE=PARAM
```

A.13 Archivo control del modelo 75, para el programa NONMEM® (II)

```

$PROB Bupi y RObi pacientes anestesia local
$INPUT ID TIME FAR DOSI=AMT CP=DV CMT MDV EDAD SEXO PESO TALL ASA BMI
        HB PLA TANE DROP DROP
$DATA ..ROBUPK.CSV IGNORE=C
$SUBROUTINES ADVAN8 TOL=4
$MODEL COMP=(DEPORO)
        COMP=(CPRO)
        COMP=(DEPOBU)
        COMP=(CPBU)
        COMP=(PERIBU)

$PK
;THETA(1)= ACLARAMIENTO DE ROPI
;THETA(2)= ACLARAMIENTO DE BUPI
;THETA(3)=VOLUMEN DISTRIBUCION DE ROPI
;THETA(4)=VOLUMEN DISTRIBUCION DE BUPI
;THETA(5)=KA DE ROPI
;THETA(6)=KA DE BUPI

RO=0
BU=0

IF(FAR.EQ.1) RO=1
IF(FAR.EQ.2) BU=1

CLTR=THETA(1)
CLTB=THETA(2)
CLR=CLTR*EXP(ETA(1))
CLB=CLTB*EXP(ETA(4))

VDTR=THETA(3)
VDTB=THETA(4)+THETA(9)*(PESO-70)
VDR=VDTR*EXP(ETA(2))
VDB=VDTB*EXP(ETA(5))

S2=VDR
S4=VDB

K12B=THETA(7)
K21B=THETA(8)

KR=CLR/VDR
KB=CLB/VDB

KATR=THETA(5)
KATB=THETA(6)+THETA(10)*(EDAD-75)
KAR=KATR*EXP(ETA(3))
KAB=KATB*EXP(ETA(6))

$THETA (0.0,18,500)          ;CLRO
        (0.0,18,500)          ;CLBU
        (0.0,100,1000)        ;VDRO
        (0.0,25,500)          ;VDBU
        (0.0,2.0,10)          ;KARO
        (0.0,4.2,20)          ;KABU
        (0.0,6.0,100)         ;K12B
        (0.0,0.006,10)        ;K21B

```

```
(0.0,0.0001,100) ;SLPESO
(0.0,0.0001,100) ;SLEDAD

$OMEGA BLOCK(2) 0.04 ;VCLR
0.03 0.04 ;VVDR
$OMEGA 0.00 FIX ;VKAR
0.04 ;VCLB
0.04 ;VVDB
0.04 ;VKAB

$DES
DADT(1)=-KAR*A(1)
DADT(2)=KAR*A(1)-KR*A(2)
DADT(3)=-KAB*A(3)
DADT(4)=KAB*A(3)-KB*A(4)-K12B*A(4)+K21B*A(5)
DADT(5)=K12B*A(4)-K21B*A(5)

$ERROR DEL=0
IF (F.LE.0.00001) DEL=1
W=F+DEL
IPRE=F
IRES=DV-F
WIRE=IRES/W
Y=F+F*EPS(1)

$SIGMA .04 ;VCP

$EST MAXEVAL=9999 PRINT=10 POSTHOC
$COV
$TABLE ID DOSI FAR TIME MDV CMT IPRE IRES WIRE NOPRINT ONEHEADER
FILE=c4011.fit
$TABLE ID FAR ETA(1) ETA(2) ETA(3) ETA(4) ETA(5) ETA(6)
KR KB VDR VDB CLR CLB KAR KAB
EDAD SEXO PESO TALL ASA BMI HB PLA TANE
NOPRINT ONEHEADER FIRSTONLY NOAPPEND FILE=PARAM
```

A.13 Archivo control del modelo 109, para el programa NONMEM® (III)

```

THETA:  LEBA    SL1BU    SL2RO
ETA:    VEBA    VSL1     VSL2
ERR:
PDM03.lst      74.277    eval=124 sig=+4.2 sub=32 obs=124 CCIL=YNNY NV1.1
THETA  = -2.58    0c      -39.8
ETASD   = 2.36643  0c      0c
ERRSD   =
THETA:se% = 72.5    0.0c    92.2
MINIMIZATION SUCCESSFUL

user 0:1.38      real 0:1.38      tcl 0:0.23

$PROB  Bupi y RObi pacientes anestesia local modelo PD
$INPUT  ID DROP DROP TIME  DROP DROP DROP DROP QA1 QA2 EAV  MDV
        DROP DROP DROP DROP EDAD SEXO PESO TALL ASA BMI HB PLA TANE DV
$DATA  ..\DATOSPD.CSV IGNORE=#
$SUBROUTINES
$THETA  (-10.0,3.00,10.0)          ;LEBA
        (-100.0,0.0,100)  FIX      ;SL1BU
        (-100.0,-1.0,100)          ;SL2RO

$OMEGA  0.04          ;VEBA
        0.00 FIX      ;VSL1
        0.00 FIX      ;VSL2

;$SIGMA  0.04

$PRED

EBA=THETA(1)+ETA(1)
ESL1=THETA(2)+ETA(2)
ESL2=THETA(3)+ETA(3)

EDR1= ESL1*QA1
EDR2= ESL2*QA2

LE = EBA + EDR1 +EDR2

IF (LE.GE.170) LE=170
IF (LE.LE.-170) LE=-170

OE = EXP(LE)
PE = OE/(1+OE)

IF (DV.EQ.1.0) Y = PE
IF (DV.EQ.0.0) Y = 1-PE

;Y = PE**DV*(1-PE)**(1-DV)

;be sure to use METH=1 LAPLACE on $EST  MAXEVAL=9999

$EST  MAXEVAL=9999 SIGDIG= 4 METHOD = 1 LIKE LAPLACE NUMERICAL NOABORT
      PRINT=10
$COV
$STABLE  ID TIME MDV QA1 QA2  EAV NOPRINT ONEHEADER FILE=pdm03.fit

$STABLE  ID ETA(1) ETA(2) ETA(3)
          EDAD SEXO PESO TALL ASA BMI HB
          NOPRINT ONEHEADER FIRSTONLY NOAPPEND FILE=PARAM

```


9. BIBLIOGRAFIA

Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 669-70.

Aarons L, JW Mandema and M Danhof. A population analysis of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in the rat. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991; 19: 485-96.

Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1972; 31: 273-86.

Agresti A (2007). An introduction to categorical data analysis. Hoboken, Wiley-Interscience.

al-Banna MK, AW Kelman and B Whiting. Experimental design and efficient parameter estimation in population pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm* 1990; 18: 347-60.

Allen LV, Jr., ML Stiles, DP Wang and YH Tu. Stability of bupivacaine hydrochloride, epinephrine hydrochloride, and fentanyl citrate in portable infusion-pump reservoirs. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 714-5.

Antal EJ, TH Grasela, Jr. and RB Smith. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part III. Prospective data collection versus retrospective data assembly. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 552-9.

ASA. ASA Relative Value Guide 2002. *American Society Of Anesthesiologists* 2002.

Beal SL. Population pharmacokinetic data and parameter estimation based on their first two statistical moments. *Drug Metab Rev* 1984; 15: 173-93.

Beal SL and LB Sheiner. NONMEM user's Guide. User's Basic Guide. Division of Clinical Pharmacology, University of California, San Francisco. 1979.

Beal SL and LB Sheiner. NOMMEN users Guide. Part VII. NOMMEN Project Group. . *San Francisco. Universidad de California* 1992.

Brown DL, DM Ransom, JA Hall, CH Leicht, DR Schroeder and KP Offord. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995; 81: 321-8.

Bruno R, D Hille, A Riva, N Vivier, WW ten Bokkel Huinnink, AT van Oosterom, SB Kaye, J Verweij, FV Fossella, V Valero, JR Rigas, AD Seidman, B Chevallier, P Fumoleau, HA Burris, PM Ravdin and LB Sheiner. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 187-96.

Bruno R, N Vivier, JC Vergniol, SL De Phillips, G Montay and LB Sheiner. A population pharmacokinetic model for docetaxel (Taxotere): model building and validation. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24: 153-72.

Burm AG, AG de Boer, JW van Kleef, NP Vermeulen, LG de Leede, J Spierdijk and DD Breimer. Pharmacokinetics of lidocaine and

bupivacaine and stable isotope labelled analogues: a study in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1988; 9: 85-95.

Burm AG, NP Vermeulen, JW van Kleef, AG de Boer, J Spierdijk and DD Breimer. Pharmacokinetics of lignocaine and bupivacaine in surgical patients following epidural administration. Simultaneous investigation of absorption and disposition kinetics using stable isotopes. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 191-203.

Burtin P, E Jacqz-Aigrain, P Girard, R Lenclen, JF Magny, P Betremieux, C Tehiry, L Desplanques and P Mussat. Population pharmacokinetics of midazolam in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 615-25.

Climente M. Farmacocinética poblacional de 5-fluoracilo en pacientes con cancer colorrectal. (Tesis doctoral). Valencia 1997. 1997.

Colburn W and S Olson. Classic and population pharmacokinetics. En: Welling PG, Tse FL, eds. Pharmacokinetics. Regulatory, industry, academic perspectives. New York: Marcel Dekker, Inc; 1988. p. 337-384. 1988.

Collart L, TF Blaschke, F Boucher and CG Prober. Potential of population pharmacokinetics to reduce the frequency of blood sampling required for estimating kinetic parameters in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1992; 18: 71-80.

David JS, C Ferreti, J Amour, B Vivien, O Eve, P Petit, B Riou and PY Gueugniaud. Effects of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on myocardial relaxation. *Can J Anaesth* 2007; 54: 208-17.

Dodge WF, RW Jelliffe, CJ Richardson, RA McCleery, JA Hokanson and WR Snodgrass. Gentamicin population pharmacokinetic models for low birth weight infants using a new nonparametric method. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 25-31.

Dodge WF, RW Jelliffe, JB Zwischenberger, RA Bellanger, JA Hokanson and WR Snodgrass. Population pharmacokinetic models: effect of explicit versus assumed constant serum concentration assay error patterns upon parameter values of gentamicin in infants on and off extracorporeal membrane oxygenation. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 552-9.

Edrenyi L. Design of experiments for estimating enzyme and pharmacokinetics experiments. En: Edrenyi L, de. Kinetic data analysis, design and analysis of enzyme and pharmacokinetic experiments. New York: Plenum Press. 1981; 137-167.

Eledjam JJ, J Ripart and E Viel. Clinical application of ropivacaine for the lower extremity. *Curr Top Med Chem* 2001; 1: 227-31.

Emanuelsson BM, J Persson, C Alm, A Heller and LL Gustafsson. Systemic absorption and block after epidural injection of ropivacaine in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 1309-17.

Emanuelsson BM, D Zaric, PA Nydahl and KH Axelsson. Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine during 21 hours of continuous epidural infusion in healthy male volunteers. *Anesth Analg* 1995; 81: 1163-8.

Ette EI. Statistical graphics in pharmacokinetics and pharmacodynamics: a tutorial. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 818-28.

Ette EI, AW Kelman, CA Howie and B Whiting. Interpretation of simulation studies for efficient estimation of population pharmacokinetic parameters. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1034-9.

Fanelli G, A Casati, P Beccaria, G Aldegheri, M Berti, F Tarantino and G Torri. A double-blind comparison of ropivacaine, bupivacaine, and mepivacaine during sciatic and femoral nerve blockade. *Anesth Analg* 1998; 87: 597-600.

Gilman TM, SR Brunnemann and JL Segal. Comparison of population pharmacokinetic models for gentamicin in spinal cord-injured and able-bodied patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 93-9.

González Barón S and M Rodríguez López. El dolor I: Fisiopatología. Tipos. Clínica. Sistemas de Medición en: Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer. *Panamericana Madrid* 1996.

Gonzalez T, C Arias, R Caballero, I Moreno, E Delpon, J Tamargo and C Valenzuela. Effects of levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine on HERG channels: stereoselective bupivacaine block. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 1269-79.

Graf BM. The cardiotoxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine. *Curr Top Med Chem* 2001; 1: 207-14.

Grasela TH, Jr., EJ Antal, L Ereshefsky, BG Wells, RL Evans and RB Smith. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part II. Detection of a drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 433-41.

Grasela TH, Jr., EJ Antal, RJ Townsend and RB Smith. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part I. Comparison of methodologies. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 605-12.

Grasela TH, Jr. and SM Donn. Neonatal population pharmacokinetics of phenobarbital derived from routine clinical data. *Dev Pharmacol Ther* 1985; 8: 374-83.

Groban L, DD Deal, JC Vernon, RL James and J Butterworth. Does local anesthetic stereoselectivity or structure predict myocardial depression in anesthetized canines? *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 460-8.

Hansen TG. Ropivacaine: a pharmacological review. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 781-91.

Heavner JE. Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: a review. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 545-55.

Hevia-Sanchez V, MA Bermejo-Alvarez, A Hevia-Mendez, P Fervienza, M Franch and ML Diaz. Posterior block of lumbar plexus for postoperative analgesia after hip arthroplasty. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002; 49: 507-11.

Hickey R, KD Candido, S Ramamurthy, AP Winnie, J Blanchard, SM Raza, J Hoffman, Z Durrani and RW Masters. Brachial plexus block with a new local anaesthetic: 0.5 per cent ropivacaine. *Can J Anaesth* 1990; 37: 732-8.

Hosmer DW and S Lemeshow. Applied logistic regression. New York:Wiley. 1989.

Izquierdo I (1993). Comparación de distintos métodos de estudio poblacional aplicados a la gentamicina. Barcelona.

Jelliffe RW, P Gomis, B Tahani, J Ruskin and FR Sattler. A population pharmacokinetic model of trimethoprim in patients with pneumocystis pneumonia, made with parametric and nonparametric methods. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 450-9.

Jones JW and AT Davis. Stability of bupivacaine hydrochloride in polypropylene syringes. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 2364-5.

Kaloul I, J Guay, C Cote, A Halwagi and F Varin. Ropivacaine plasma concentrations are similar during continuous lumbar plexus blockade using the anterior three-in-one and the posterior psoas compartment techniques. *Can J Anaesth* 2004; 51: 52-6.

Kaniwa N, N Aoyagi, H Ogata and M Ishii. Application of the NONMEM method to evaluation of the bioavailability of drug products. *J Pharm Sci* 1990; 79: 1116-20.

Karlsson MO, V Molnar, J Bergh, A Freijs and R Larsson. A general model for time-dissociated pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship exemplified by paclitaxel myelosuppression. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 11-25.

KingJC (2003). King Guide to parenteral admixtures.

Kisor DF, SM Watling, BJ Zarowitz and RW Jelliffe. Population pharmacokinetics of gentamicin. Use of the nonparametric expectation maximisation (NPEM) algorithm. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 62-8.

Knudsen K, M Beckman Suurkula, S Blomberg, J Sjovald and N Edvardsson. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997; 78: 507-14.

Lee A, D Fagan, M Lamont, GT Tucker, M Halldin and DB Scott. Disposition kinetics of ropivacaine in humans. *Anesth Analg* 1989; 69: 736-8.

Longobardo M, E Delpon, R Caballero, J Tamargo and C Valenzuela. Structural determinants of potency and stereoselective block of hKv1.5 channels induced by local anesthetics. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 162-9.

Llopis P. Farmacocinética poblacional de vancomicina en pacientes críticos. (Tesis de Licenciatura). Valencia 1997. 1997.

Mallet A. A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika* 1986; 73: 645-656.

Mallet A, F Mentre, JL Steimer and F Lokiec. Nonparametric maximum likelihood estimation for population pharmacokinetics, with application to cyclosporine. *J Pharmacokinet Biopharm* 1988; 16: 311-27.

Mandal NG and S Surapaneni. Regional anaesthesia in pre-eclampsia: advantages and disadvantages. *Drugs* 2004; 64: 223-36.

Mandema JW. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics. En: Welling PG, Tse FLS (eds): *Pharmacokinetics: regulatory, industrial academic perspectives*. Marcel Dekker. New York 1995; 411-450.

Mandema JW, D Verotta and LB Sheiner. Building population pharmacokinetic--pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20: 511-28.

Markham A and D Faulds. Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia. *Drugs* 1996; 52: 429-49.

Mateu Garcia MT. Farmacocinética poblacional de gentamicina y tobramicina en pacientes críticos. (Tesis Doctoral). Valencia; 1997. 1997.

Mather LE, SE Copeland and LA Ladd. Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 553-66.

Maze M and W Tranquilli. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.

Mazoit JX and BJ Dalens. Pharmacokinetics of local anaesthetics in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 17-32.

McClure JH. Ropivacaine. *Br J Anaesth* 1996; 76: 300-7.

Mentré F and A Mallet. Experiences with NPML. Application to dosage individualization of cyclosporine, gentamicin, and zidovudina. En:

Rowland M, Aarons L, eds. New strategies in drug development and clinical evaluation: the population approach. Bruselas:Comission of the European Communities. . 1992; 75-90.

MICROMEDEX®1.0 (2010). (Healthcare Series) Copyright © 1974-2010 Thomson Reuters.

Miller JC and JN Miller. Estadística para química analítica. *Adllison-Wesley Iberoamericana S.A* 1993.

Moore DC, LD Bridenbaugh, PO Bridenbaugh and GE Thompson. Bupivacaine hydrochloride: a summary of investigational use in 3274 cases. *Anesth Analg* 1971; 50: 856-72.

Morrison LM, BM Emanuelsson, JH McClure, AJ Pollok, DW McKeown, M Brockway, H Jozwiak and JA Wildsmith. Efficacy and kinetics of extradural ropivacaine: comparison with bupivacaine. *Br J Anaesth* 1994; 72: 164-9.

Nick H and M Karlsson. Visual Predicive check. *Population approach Group europe. Meeting 2008*. 2008.

Niemi G. Advantages and disadvantages of adrenaline in regional anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 229-45.

Ohno A, Y Ishii, I Kobayashi and K Yamaguchi. Antibacterial activity and PK/PD of ceftriaxone against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolates from patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2007; 13: 296-301.

Ordovas JP, CL Ronchera, JL Poveda, NV Jimenez and R Lopez. Selection of optimal prophylactic aminoglycoside dosage in cancer patients: population pharmacokinetic approaches. *J Clin Pharm Ther* 1994; 19: 47-56.

Oster Svedberg K, J McKenzie and C Larrivee-Elkins. Compatibility of ropivacaine with morphine, sufentanil, fentanyl, or clonidine. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27: 39-45.

Pai SM, UA Shukla, TH Grasela, CA Knupp, R Dolin, FT Valentine, C McLaren, HA Liebman, RR Martin, KA Pittman and et al. Population

pharmacokinetic analysis of didanosine (2',3'-dideoxyinosine) plasma concentrations obtained in phase I clinical trials in patients with AIDS or AIDS-related complex. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 242-7.

Paut O, E Schreiber, F Lacroix, V Meyrieux, N Simon, T Lavrut, J Camboulives and B Bruguerolle. High plasma ropivacaine concentrations after fascia iliaca compartment block in children. *Br J Anaesth* 2004; 92: 416-8.

Perez Ruixo J, C Medina, VG Casabo and N Jimenez Torres. Influencia del diseño experimental en la estimación de parámetros farmacocinéticos poblacionales de ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama. *Farm Hosp* 1998; 22: 9-15.

Reynolds F. Metabolism and excretion of bupivacaine in man: a comparison with mepivacaine. *Br J Anaesth* 1971; 43: 33-7.

Rodríguez J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia (I). Conceptos generales. *Cienc Pharm* 1996a; 96-106.

Rodríguez J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia (II). Métodos paramétricos. *Cienc Pharm* 1996b; 6: 152-162.

Rodríguez J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia (III). Métodos no paramétricos. *Cienc Pharm* 1996c; 201-209.

Ruffolo RR, Jr. Distribution and function of peripheral alpha-adrenoceptors in the cardiovascular system. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 827-33.

Schumacher GE. Choosing optimal sampling times for therapeutic drug monitoring. *Clin Pharm* 1985; 4: 84-92.

Sheiner BL. Population approach in drug development: Rationale and basic concepts. In *New Strategies in Drug Development and Clinical Evaluation: The Population Approach*. Edited by M. Rowland and L Aarons. Commission of European Communities, Luxembourg 1992. . 1992; 13-29.

Sheiner BL and SL Beal. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. II. Biexponential model and experimental pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9: 635-51.

Sheiner LB, S Beal, B Rosenberg and VV Marathe. Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 294-305.

Sheiner LB and SL Beal. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1980; 8: 553-71.

Sheiner LB and SL Beal. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. III. Monoexponential model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1983; 11: 303-19.

Sheiner LB and TH Grasela. An introduction to mixed effect modeling: concepts, definitions, and justification. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991; 19 Supl: 11s-24s.

Sheiner LB, B Rosenberg and VV Marathe. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977; 5: 445-79.

Simpson D, MP Curran, V Oldfield and GM Keating. Ropivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. *Drugs* 2005; 65: 2675-717.

Stabilis2 (2003). Stabilis2. B.-M. Squibb.

Steimer JL, A Mallet, JL Golmard and JF Boisvieux. Alternative approaches to estimation of population pharmacokinetic parameters: comparison with the nonlinear mixed-effect model. *Drug Metab Rev* 1984; 15: 265-92.

Sztark F, M Malgat, P Dabadie and JP Mazat. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998; 88: 1340-9.

Sztark F, K Nouette-Gaulain, M Malgat, P Dabadie and JP Mazat. Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 2000; 93: 456-62.

Sztark F, R Ouhabi, P Dabadie and JP Mazat. Effects of the local anesthetic bupivacaine on mitochondrial energy metabolism: change from uncoupling to decoupling depending on the respiration state. *Biochem Mol Biol Int* 1997; 43: 997-1003.

Taright N, F Mentre, A Mallet and R Jouvent. Nonparametric estimation of population characteristics of the kinetics of lithium from observational and experimental data: individualization of chronic dosing regimen using a new Bayesian approach. *The Drug Monit* 1994; 16: 258-69.

Ten Have TR, AR Kunselman, EP Pulkstenis and JR Landis. Mixed effects logistic regression models for longitudinal binary response data with informative drop-out. *Biometrics* 1998; 54: 367-83.

Thomas JM and SA Schug. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics. Long-acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 67-83.

Tu YH, ML Stiles and LV Allen, Jr. Stability of fentanyl citrate and bupivacaine hydrochloride in portable pump reservoirs. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 2037-40.

Tucker GT. Pharmacokinetics of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 1986; 58: 717-31.

Valenzuela C, E Delpon, L Franqueza, P Gay, DJ Snyders and J Tamargo. Effects of ropivacaine on a potassium channel (hKv1.5) cloned from human ventricle. *Anesthesiology* 1997; 86: 718-28.

Valenzuela C, E Delpon, MM Tamkun, J Tamargo and DJ Snyders. Stereoselective block of a human cardiac potassium channel (Kv1.5) by bupivacaine enantiomers. *Biophys J* 1995a; 69: 418-27.

Valenzuela C, DJ Snyders, PB Bennett, J Tamargo and LM Hondeghem. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995b; 92: 3014-24.

Vanterpool S, SM Steele, KC Nielsen, M Tucker and SM Klein. Combined lumbar-plexus and sciatic-nerve blocks: an analysis of plasma ropivacaine concentrations. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 417-21.

Veering BT, AG Burm, AA Vletter, RP van den Heuvel, W Onkenhout and J Spierdijk. The effect of age on the systemic absorption, disposition and pharmacodynamics of bupivacaine after epidural administration. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 75-84.

Watling SM and DF Kisor. Population pharmacokinetics: development of a medical intensive care unit-specific gentamicin dosing nomogram. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 151-4.

White DB, CA Walawander, Y Tung and TH Grasela. An evaluation of point and interval estimates in population pharmacokinetics using NONMEM analysis. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991; 19: 87-112.

Whiteside JB and JA Wildsmith. Developments in local anaesthetic drugs. *Br J Anaesth* 2001; 87: 27-35.

Whiting B, AW Kelman and J Grevel. Population pharmacokinetics. Theory and clinical application. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 387-401.

Winnie AP, S Ramamurthy and Z Durrani. The inguinal paravascular technic of lumbar plexus anesthesia: the "3-in-1 block". *Anesth Analg* 1973; 52: 989-96.

Wulf H, M Gleim and HA Schele. Plasma concentrations of bupivacaine after lumbar sympathetic block. *Anesth Analg* 1994; 79: 918-20.

Yamaoka K, T Nakagawa, H Tanaka, M Yasuhara, K Okumura and R Hori. A nonlinear multiple regression program, MULTI2 (BAYES), based on Bayesian algorithm for microcomputers. *J Pharmacobiodyn* 1985; 8: 246-56.

Zink W and BM Graf. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 645-50.