

## Estimación Robusta de la Vida Media de la Ranitidina

A. Viviana NISELMAN <sup>1\*</sup> & Modesto C. Rubio <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Cátedra de Matemática y <sup>2</sup> Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, 1113 Buenos Aires, Argentina

---

**RESUMEN.** El objetivo del trabajo es mostrar que al usar el promedio muestral para estimar la vida media de Ranitidina, es posible introducir sesgos en los estudios farmacocinéticos si hay datos atípicos entre los de la muestra en estudio. La media muestral es el estimador óptimo bajo la suposición de normalidad. Esto equivale a decir que los casos alejados de la media tienen poca probabilidad de aparecer (distribución con forma de campana). Pero es también muy sensible a esta hipótesis de normalidad. Un pequeño apartamiento del modelo, como la presencia de un dato atípico, puede hacer aumentar desmedidamente su varianza y en tal caso el promedio de los datos muestrales no representa ni al dato atípico ni a la muestra excluyendo el outlier.

**SUMMARY.** "Half Life's Robust Estimator of Ranitidine". The aim of the present work is to show how using the sample mean to estimate half-life of Ranitidine makes it possible to introduce biases in the pharmacokinetical studies whenever there are outliers in the sample data. The sample mean is the most efficient estimator when the distribution is normal. This means that those cases which are far from the media have less probability to appear (Gausse's distribution). It is also sensitive to slight changes in the assumptions of the model. The presence of an outlier can make it's variance increase a lot and in that case the sample mean does not represent neither the outlier nor the sample without the outlier.

---

### INTRODUCCIÓN

Al proponer un modelo matemático, por su carácter abstracto proponemos una descripción aproximada de un fenómeno físico. Para que la construcción del modelo sea posible, es necesario hacer suposiciones. Como no podemos saber si nuestras suposiciones son válidas, interesan las técnicas resistentes a desvíos en las suposiciones del modelo. Estas se denominan "técnicas robustas".

En este trabajo el modelo que nos ocupa es el "Modelo de Medición". Se busca conocer la medida de la vida media de la Ranitidina. Para ello se mide la vida media de  $n$  individuos, el resultado de la medición  $i$ -ésima, es una variable aleatoria  $X$ , que es igual al verdadero valor  $\mu$  de la vida media, el cual desconocemos, afectado por un error experimental  $\varepsilon$ . Para poder estimar  $\mu$  es necesario hacer alguna suposición sobre los errores.

El modelo es  $X = \mu + \varepsilon$ . Si se supone que los errores son independientes, con distribución normal estándar, el estimador con propiedades óptimas es el promedio.

El punto de partida de la estimación robusta es suponer que la distribución  $F$  de las observaciones es sólo parcialmente conocida.

$F$  está en un entorno de una distribución conocida. Los estimadores robustos son estimadores óptimos bajo la hipótesis de que la distribución de las observaciones es de la forma  $\alpha.F + (1-\alpha).H$  con  $F$  conocida y  $H$  simétrica desconocida. En este caso hemos supuesto una distribución normal contaminada, con un 10% de observaciones con dispersión 5 veces mayor.

Hemos usado como estimador robusto el  $M$ -estimador con pesos de Tukey y un valor  $k = 4,65$ <sup>1</sup>. Usando los pesos de Tukey se pueden identificar outliers como aquellos valores muestrales con peso cero; se detectan así datos dis-

**PALABRAS CLAVE:** Vida Media. Estimadores Robustos.

**KEY WORDS:** Half-life. Robust estimators.

\* Autora a quien dirigir la correspondencia

cordantes con el resto. La ventaja de los pesos robustos sobre los métodos de descarte tradicionales consiste en que no se descartan observaciones "buenas" <sup>2</sup>. También buscamos identificar los datos atípicos mediante otros dos procedimientos: "residuos estandarizados" y "residuos studentizados" <sup>3</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Métodos Analíticos

Se ensayaron 2 formulaciones de Ranitidina en 2 muestras independientes de 18 voluntarios sanos cada una, quienes recibieron un comprimido de 150 mg. Las determinaciones analíticas se hicieron de acuerdo a la literatura <sup>4</sup>.

Se diluyeron 3 ml de plasma en 10 ml de buffer borato 0,05 M de pH 8. La siembra se realizó en cartuchos Sep Pak C18, lavados previamente con 5 ml de agua. La droga fue eluida con 4 ml de acetonitrilo, el cual se evaporó bajo corriente de nitrógeno, retomándose la muestra en 150 µl de fase móvil.

La fase móvil se preparó con agua HPLC, una solución 7 mM de fosfato de amonio de pH 7,5 + metanol (40/60). La columna se equilibró durante 20 minutos esperando la estabilización de la lectura del detector UV. La columna utilizada fue una RP-C18 (30 x 0,4 cm). El inyector fue de 50 µl. El eluyente fue monitorizado a 330 nm. La fase móvil desgasificada se bombeó por la columna a un flujo de 0,8 ml por minuto y a temperatura ambiente.

### Métodos Matemáticos

Como primer paso, a partir de los perfiles plasmáticos experimentales, se calculó (de la manera usual) la vida media de Ranitidina <sup>5</sup>. Para 18 individuos que tomaron la formulación A y 18 que tomaron la formulación B. Como segundo paso se calcularon 3 estimadores "paramétrico", "no-paramétrico" y "robusto" de la vida media de cada formulación. Siendo estos la media muestral, el estimador de Hodge-Lehmann <sup>6</sup> y el M-estimador. Los cálculos de la vida

media para cada individuo se hicieron mediante el programa de computación "Top-fit" <sup>7</sup>.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Tabla 1 da los estimadores de "locación" y "escala" para la vida media de la formulación A y la Tabla 2 para la B. Se presentan los estimadores "paramétrico", "no paramétrico" y "robusto".

Para la formulación A, la diferencia entre los estimadores paramétricos y los que no lo son está advirtiendo la presencia de outliers. Para la formulación B, el argumento anterior indica que no hay outlier.

La Tabla 3 muestra en la primer columna las vidas medias de los 18 individuos que recibieron formulación A y en las restantes columnas tres diferentes elementos para diagnosticar outliers: los "pesos de Tukey", "los residuos estandarizados" y "los residuos studentizados". Para la teoría de robustez un dato es atípico si tiene peso de Tukey igual cero (vida media = 7,8 h). Si se lo caracteriza por su residuo, en cambio, debe tener residuo estandarizado mayor que dos, o residuo Studentizado mayor que  $t_{0,05,16} = 2,12$ . Hay concordancia en considerar que la vida media del segundo individuo es un dato atípico.

La Tabla 4 da esta misma información para la formulación B. El diagnóstico basado en residuos (a diferencia del robusto) considera al dato 5,66 h como un outlier.

La Tabla 5 muestra cómo se modifica la estimación excluyendo el dato 7,98 h para la formulación A.

Los estimadores "paramétrico" y "no-paramétrico" se parecen al valor robusto 2,77 h que habíamos calculado con la muestra completa.

La Tabla 6 muestra cómo se modifica la estimación excluyendo el dato 5,66 h para la formulación B.

Si bien hay nuevamente coincidencia entre las 3 clases de estimadores, no se nota la diferencia con los estimadores que se obtuvieron usando la muestra completa (ver Tabla 2).

Estimador Paramétrico	Estimador No Paramétrico	Estimador Robusto
Media ± Desv.	Mediana ± Rango	M_Estim ± MAD
3,24 ± 1,68	2,65 ± 2,27	2,77 ± 0,67

**Tabla 1.** Formulación A. Estimadores de locación y escala de la vida media en horas, calculados con una muestra de n = 18 voluntarios sanos.

Estimador Paramétrico	Estimador No Paramétrico	Estimador Robusto
Media ± Desv.	Mediana ± Rango	M_Estim ± MAD
3,24 ± 1,00	3,14 ± 0,95	3,06 ± 0,40

**Tabla 2.** Formulación B. Estimadores de locación y escala de la vida media en horas, calculados con una muestra de n=18 voluntarios sanos.

Vida media	Pesos de Tukey	Residuos estandarizados	Residuos studentizados
2,58	0,99	0,39	0,39
7,98	0,00 ***	2,80 ***	3,91***
5,25	0,47	1,18	1,23
1,75	0,92	0,88	0,90
2,04	0,96	0,71	0,72
4,99	0,55	1,03	1,06
4,08	0,82	0,49	0,49
2,00	0,96	0,73	0,75
2,40	0,99	0,50	0,50
3,15	0,97	0,05	0,05
2,28	0,98	0,57	0,57
3,34	0,95	0,05	0,05
5,39	0,42	1,26	1,33
2,95	0,99	0,17	0,17
1,65	0,90	0,94	0,97
1,71	0,92	0,91	0,93
2,72	0,99	0,31	0,31
2,20	0,98	0,62	0,62

**Tabla 3.** Formulación A. Datos individuales y diagnosticadores de outliers.

Vida media	Pesos de Tukey	Residuos estandarizados	Residuos studentizados
2,00	0,68	1,22	1,28
4,86	0,32	1,68	1,84
2,78	0,96	0,46	0,46
3,49	0,96	0,23	0,23
2,95	0,99	0,29	0,29
4,27	0,69	1,00	1,03
5,66	0,03	2,36***	2,93 ***
3,22	0,99	0,02	0,02
1,88	0,62	1,34	1,42
3,46	0,97	0,20	0,20
3,36	0,98	0,10	0,10
2,71	0,95	0,53	0,53
4,11	0,77	0,84	0,86
2,63	0,93	0,60	0,61
3,21	0,99	0,03	0,03
3,08	0,99	0,16	0,16
3,04	0,99	0,20	0,20
1,68	0,52	1,54	1,66

**Tabla 4.** Formulación B. Datos individuales y diagnosticadores de outliers.

Estimador Paramétrico	Estimador No Paramétrico
Media ± Desv.	Mediana ± Rango
2,96 ± 1,24	2,58 ± 1,68

**Tabla 5.** Formulación A. Estimadores de locación y escala de la vida media en horas calculados con una muestra de n = 17 voluntarios sanos, excluyendo el dato 7,98 h.

Estimador Paramétrico	Estimador No Paramétrico
Media ± Desv.	Mediana ± Rango
3,05 ± 0,73	3,08 ± 0,90

**Tabla 6.** Formulación B. Estimadores de locación y escala de la vida media en horas calculados con una muestra de n = 17 voluntarios sanos, excluyendo el dato 5,66 h.

En este caso los procedimientos de diagnóstico mediante residuos descartan un dato "bueno". Esto sucede frecuentemente al hacer el diagnóstico mediante residuos. Si hay un "outlier" en la muestra, la presencia del mismo "arrastra" el promedio hacia él.

La media muestral (estimador óptimo bajo normalidad) se desplaza hacia el outlier y cualquier residuo que se tome respecto de la media muestral (estandarizado o studentizado) será más impreciso que un residuo tomado respecto de un estimador inicialmente robusto.

**CONCLUSIÓN**

Es importante que la estimación de la vida media de una droga sea precisa por el efecto de propagación del error que se genera al utilizarla en otros cálculos.

El M-estimador de locación, se sabe, tiene un

comportamiento muy eficiente ante la presencia de "outliers". Ha mostrado en este caso ser un procedimiento adecuado para abordar este problema.

Los distintos estimadores que se proponen para un mismo parámetro, tienen propiedades de bondad sólo si se cumplen las suposiciones del modelo subyacente. La estadística matemática investiga y desarrolla procedimientos alternativos para dar respuesta a la falla de las suposiciones. Los métodos estadísticos robustos son la herramienta más idónea para el manejo de outliers. La USP 23<sup>a</sup>. Ed. sugiere comprobar las suposiciones del modelo y usar procedimientos alternativos cuando las mismas no se cumplen. En presencia de outliers sugiere los residuos studentizados. Este criterio de identificación y rechazo ha sido superado en el campo de la matemática por los métodos robustos.

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Hampel, F.R., E.M. Ronchetti, P.J. Rousseeuw & W.J. Stabel (1986) "*Robust Statistic. The Approach Based on Influence Function*". J. Wiley, London & New York, pág. 106
2. Staude, R.G. & S.J. Sheater (1990) "*Robust estimation and testing*". J. Wiley, London & New York, págs. 161-2
3. Lund, R.E. (1975) *Technometrics*. **17**: 473-6
4. Rustum, A.M. (1981) *J. Liquid Chrom.* **2**: 2315-36
5. Wagner, J.G. (1975). "*Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*". Hamilton Press, Hamilton, Illinois, pág. 74
6. Hollander, M. & D.A. Wolfe (1983) "*Nonparametric Statistical Methods*". J. Wiley, London & New York, págs. 72-82
7. Heinzel G., R. Woloszczak & P. Thomann (1993) "*Topfit Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis System for P.C*". G. Fischer, Stuttgart - Jena - New York, págs. 27-9