

Aplicación del Paquete Estadístico SAS al Modelo Abierto de Un Compartimiento

Hernán CHAVEZ y Altamiro PIÑA

*Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas,
Universidad de Chile, Casilla 233, Santiago, Chile*

RESUMEN. Las soluciones farmacocinéticas del tipo "modelo abierto de un compartimiento" han sido ampliamente estudiadas; sin embargo la mayoría de los métodos aproximados presentan dificultades cuando las constantes de eliminación y absorción son iguales. En este trabajo hemos comparado el método SAS-SLIN con otros métodos para solucionar el problema planteado utilizando datos de simulación y hemos verificado que este método entrega resultados muy cercanos a los reales, al mismo tiempo que su uso es muy simple.

SUMMARY. "Applications of SAS Statistical Pack to Linear One-Compartment Open Models". Pharmacokinetic solutions of the "one-compartment open model" type with first order process have been widely studied. Notwithstanding when absorption and elimination constants are equal most of the traditional methods offer difficulties. In the present work used the SAS statistical pack to find the pharmacokinetic parameters in one-compartment model, when both constants are equal. In order to make a comparison with other methods we have used the same table obtained through simulation in other studies and we carried out it through a non linear method called NLIN. The SAS-NLIN method gives excellent results and is very simple to use.

INTRODUCCION

Desde hace varios años las reducciones de tamaño de los circuitos integrados, así como el mejoramiento de su eficiencia, han producido un gran aumento de computadores y de programas para las más diversas aplicaciones. En el campo de la Farmacocinética circulan numerosos programas, los cuales se basan en diferentes algoritmos que dependen del modelo farmacocinético y del tipo de aproximación utilizado.

El paquete estadístico SAS es un conjunto de programas que permiten resolver los más variados problemas estadísticos ¹ y está disponible en la mayoría de los centros de computación en "mainframe" o en la versión adaptada a computa-

PALABRAS CLAVE: Farmacocinética; No-lineal; Bioestadística; Informática; NLIN
KEY WORDS: Pharmacokinetics; Non-lineal, Biostatistics; Data processing; NLIN

dores personales, lo que lo convierte en un recurso de fácil acceso. Nosotros hemos realizado aplicaciones de este paquete estadístico para el cálculo de parámetros farmacocinéticos ^{2,3} obteniendo convergencia en los ajustes de acuerdo al modelo. Con la idea de comparar este procedimiento con otros que se utilizan con frecuencia, lo hemos aplicado a un viejo problema en la farmacocinética de un compartimiento: el caso en que las constantes de eliminación y absorción tienen valores iguales o cercanos ⁴.

MATERIALES Y METODOS

El método consiste en tomar un valor determinado de $K_a = K_e$ (en nuestro caso 0,5) y $FD/V = 10$ y simular los valores de concentración para cada tiempo, utilizando la ecuación matemática que describe el modelo:

$$C_p = (FD/V) \cdot (K_a / (K_a - K_e)) \cdot (e^{-K_e t} - e^{-K_a t})$$

donde C_p es la concentración plasmática de droga en el tiempo t . Es fácil demostrar que cuando $K_a = K_e = K$ la ecuación anterior se transforma en:

$$C_p = (FD/V) \cdot K \cdot t \cdot e^{-Kt}$$

Los resultados de la simulación se muestran en la tabla 1, en la que se incluyen datos de concentración con un error aleatorio de un 5%.

Tiempo	Concentración (a)	Concentración (5% Error) (b)
0,25	1,10	1,10
0,50	1,95	1,95
1,10	3,03	3,18
2,00	3,68	3,18
3,00	3,35	3,52
4,00	2,71	2,85
5,00	2,05	2,05
6,00	1,49	1,42
8,00	0,73	0,69
10,0	0,34	0,36
12,0	0,15	0,14

Tabla 1. Datos de concentración obtenidos mediante la ecuación del modelo abierto de un compartimiento con $FD/V = 10$ y $K_a = K_e = 0,5$

Los valores de concentración vs. tiempo fueron procesados por diferentes métodos: de los residuales, de Wagner-Nelson y no-lineales. Para ello hemos aplicado un pequeño y sencillo programa utilizando el paquete SAS (ver Apéndice).

Estos cálculos se realizan mediante el procedimiento no-lineal llamado NLIN, el cual puede utilizar varios métodos de iteración para lograr convergencia: el método del gradiente, el de Gauss-Newton, el de Marquardt y el de la secante (DUD).

Los cálculos se hicieron utilizando el paquete estadístico SAS (Statistical Analysis System) instalado en un computador central IBM 3031.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Utilizando los valores de la tabla 1 como datos de entrada hemos aplicado el método DUD. Este método es parecido al de Gauss-Newton, excepto que las derivadas se estiman en forma iterativa en lugar de ser incluidas analíticamente. En la tabla 2 se muestran los resultados luego de aplicar el método a los datos de concentración vs. tiempo sin incluir error, donde se pueden observar los valores de los parámetros estimados con su respectivo error estándar asintótico; además, para cada parámetro estimado se entrega el intervalo de confianza (95%) y la matriz de correlación entre ellos.

PARAMETER	ESTIMATE	ASYMPTOTIC STD. ERROR	ASYMPTOTIC 95% CONFIDENCE INTERVAL	
			LOWER	UPPER
Ka	0.49936281	0.27611418	-0.13736376	1.13608939
Ke	0.50059879	0.27756054	-0.13946315	1.14066073
A	10.01251118	5.5571599968	-2.80244565	22.82746802

ASYMPTOTIC CORRELATION MATRIX OF THE PARAMETERS			
	Ka	Ke	A
Ka	1.0000	-0.9999	-0.9999
Ke	-0.9999	1.0000	0.9999
A	0.9999	0.9999	1.0000

Tabla 2. Parte de los resultados obtenidos al aplicar el programa del Apéndice a los datos de concentración vs. tiempo simulados sin error aleatorio.

En este caso los valores estimados son muy cercanos a los valores reales y además se comprueba que la constante de absorción correlaciona con la constante de eliminación (con signo menos debido al modelo); por otro lado FD/V correlaciona directamente con Ke.

La tabla 3 presenta los resultados comparativos del método de los residuales, del método de Wagner-Nelson, del programa NONLIN y del programa NLIN-SAS. Parte de estos resultados fueron obtenidos en un trabajo anterior ⁵, pero el método de los residuales se hizo aplicando nuestro programa RESID escrito en BASIC ⁶; este programa entrega valores más cercanos a los parámetros originales que lo indicado en la literatura para el mismo caso. Sin embargo los mejores resultados se

obtienen con los métodos no-lineales: NONLIN y NLIN-SAS; con ambos métodos la cifra dudosa es la milésima en el caso de las constantes de absorción y eliminación. Como era de esperar al hacer los cálculos con los datos que incluyen un 5% de error aleatorio, las diferencias son mayores con respecto a los valores originales. La sensibilidad de ambos métodos no-lineales es similar, encontrándose una leve diferencia en la milésima cifra significativa tanto en los valores de los parámetros como en R^2 , que es una medida de la diferencia entre el modelo y los valores experimentales. En los datos con un 5% de error aleatorio los valores encontrados difieren más de los valores originales debido a las fluctuaciones introducidas.

METODO	FD/V	Ke	Ka	R ²
Valores Reales	10.0	0.5	0.5	
Residuales (a)	7.4	0.39	0.69	
Wagner-Nelson (a)	7.7	0.4	0.67	
NONLIN (a)	9.98	0.499	0.501	1.000
NONLIN (b)	10.31	0.506	0.501	0.997
SAS-NLIN (a)	10.012	0.500	0.499	0.9999
SAS-NILIN (b)	10.05	0.508	0.509	0.9985

Tabla 3. Resultados comparativos de los diferentes métodos aplicados a los datos de concentración (a) y a los datos de concentración simulados con un 5% de error (b).

Como se sabe, el método de los residuales y el de Wagner-Nelson entregan resultados con mucho error en el caso que $K_a = K_e$, lo cual queda de manifiesto en la tabla 3. En la misma se observa que estos dos métodos aproximados sobrestiman los valores de la constante de absorción y subestiman los valores de la constante de eliminación. Esto se debe a que ambos métodos hacen aproximaciones a la línea recta para la fase de eliminación, lo cual lleva implícito un error que en algunos casos -como el presente- se manifiesta en un porcentaje alto: 20% en el caso de la constante de eliminación y entre un 34% a un 38% en la constante de absorción.

Se puede concluir que el método NLIN-SAS además de ser fácil de aplicar entrega resultados similares al programa NONLIN y muy cercanos a los originales, lo cual lo convierte en una valiosa herramienta en los cálculos farmacocinéticos.

En la tabla 4 se presentan los datos de concentración vs. tiempo simulados para otros valores de K con y sin error aleatorio.

En la tabla 5 se muestran los resultados de aplicar al método SAS-NLIN a los diferentes conjuntos de datos, observándose la estabilidad de los cálculos. El valor R^2 corresponde a la relación entre la suma de cuadrados para la regresión dividido por la suma de los cuadrados totales, en tanto que el Residual corresponde a la suma de los cuadrados residuales. Ambos estimadores indican una gran recuperabilidad de los parámetros en la situación sin error y una detección de error enlazada a los datos sometidos a error aleatorio. De esta forma se confirma que para otros conjuntos de datos (con distintos valores de K) el método sigue siendo una solución poderosa para obtener los parámetros básicos del modelo abierto de un compartimiento.

Tiempo	K=0,3		K=0,4		K=0,8		K=0,7	
	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)
0,25	0,70	0,70	0,90	0,90	1,29	1,29	1,47	1,40
0,5	1,29	1,35	1,64	1,72	2,22	2,11	2,47	2,35
1,0	2,22	2,22	2,68	2,55	3,29	3,29	3,48	3,31
2,0	3,29	3,13	3,60	3,60	3,61	3,61	3,45	3,62
3,0	3,66	3,83	3,61	3,61	2,98	3,13	2,57	2,70
4,0	3,61	3,61	3,23	3,23	2,18	2,29	1,70	1,70
5,0	3,35	3,18	2,71	3,58	1,49	1,42	1,06	1,01
6,0	2,98	3,12	2,18	2,29	0,98	1,03	0,63	0,66
8,0	2,18	2,29	1,30	1,30	0,40	0,42	0,21	0,19
10,0	1,49	1,42	0,73	0,69	0,15	0,15	0,06	0,06
12,0	0,98	0,98	0,40	0,42	0,05	0,05	0,02	0,02

Tabla 4. Valores de concentración simulados para distintos valores de K sin error (a) y con error aleatorio de 5% (b) utilizando los datos de tiempo originales.

K	Ka	Ke	FD/V	R2	Residual
0,3 (a)	0,299	0,299	9,962	0,9999	0,000048
0,3 (b)	0,292	0,292	9,950	0,9983	0,122940
0,4 (a)	0,410	0,390	9,763	0,9999	0,000120
0,4 (b)	0,398	0,398	9,927	0,9991	0,054100
0,6 (a)	0,599	0,600	9,993	0,9999	0,000108
0,6 (b)	0,589	0,589	9,851	0,9993	0,033300
0,7 (a)	0,697	0,702	10,036	0,9999	0,000003
0,7 (b)	0,694	0,694	9,671	0,9993	0,031444

Tabla 5. Resultados de aplicar el método SAS-NLIN a los valores simulados en la Tabla 4.

APENDICE

```
DATA ONE;
TITLE PROPOSED FUNCTION;
C = (FD/V) * (Ka/(Ka-Ke)) * (exp(-Ke * t)-exp(-Ka * t));
INFILE DATAS;
INPUT C T;
```

```
PROC NLIN METHOD = DUD CONVERGE = 10-3 BEST = 10;  
PARMS Ke = 0.1 0.3    0.6    0.8    1.2  
      Ka = 0.2 0.4    0.7    0.9    1.3  
      A = 1 TO 50 BY 10;  
MODEL C = A * (Ka / (Ka-Ke)) * (exp(Ke*T)-exp(-Ka*T));  
      OUTPUT OUT = DOS P = ESTIM R = RESID PARS = Ke Ka A;  
      PLOT C T = 'A' ESTIM T = 'B' / OVERLAY;  
      PROC PRINT DATA = DOS;  
      VAR C T ESTIM RESID;
```

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cary, N.C. (1982) *SAS User Guide: Statistics*. SAS Institute Inc.
2. Arancibia, A., J. Chávez, R. Ibarra, I. Ruiz, A. Icarte, S. Thambo y H. Chávez (1987) *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **25**: 44-9
3. Chávez, H., I. Saavedra, A.M. Thielemann, A. Passalacqua, A. Biancardi y L. Araya (1989) *S.T.P. Pharma* **5**: 98
4. Macheras, P. (1987) *Amer. J. Pharm. Educ.* **51**: 291
5. Chan, K. y K. Miller (1983) *J. Pharm. Sci.* **72**: 574
6. Chávez, H. y L. Biagini (1989) "Programas Basic para la solución del modelo abierto de un compartimiento y estimación del error". III Reunión Lationamericana de Ciencias Farmacéuticas, Buenos Aires, Argentina