



UNIVERSIDAD DE CUENCA



**UNIVERSIDAD DE CUENCA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS**  
**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**TEMA DE TESIS:**

**FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL ÁCIDO ACETIL SALICILICO**  
**(AAS) ORAL EN INDIVIDUOS SANOS**

**TESIS PREVIA A LA**  
**OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE**  
**BIOQUÍMICO FARMACEÚTICO**

**AUTORA:**

MARIA FERNANDA ZARUMA VILLAMARÍN

**DIRECTORA DE TESIS:**

DRA. MARITZA RAPHAELA OCHOA CASTRO

**CO-DIRECTOR:**

DR. FAUSTO LEONARDO ZARUMA TORRES.

**CUENCA – ECUADOR**  
**2015**



## RESUMEN:

El uso del ácido acetil salicílico (AAS) es muy frecuente en tratamientos agudos y crónicos (como analgésico, antiinflamatorio o anticoagulante). Pero es poco lo que se conoce acerca de su comportamiento farmacocinético poblacional (PopPk) en individuos ecuatorianos. Por ello el objetivo de esta investigación fue determinar la PopPk del AAS en individuos sanos que sugiera una pauta posológica individualizada.

**Método:** De acuerdo a la autorización del Comité de Bioética de la Universidad Central del Ecuador, se evaluaron 25 voluntarios sanos, de ambos sexos, de 18 a 35 años de edad, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Se les administró 1000mg AAS por vía oral. Las concentraciones plasmáticas de AAS se valoraron mediante el método de Trinder en tiempos aleatorios. Los parámetros de PopPk se determinaron mediante modelación y simulación de efectos mixtos usando Monolix MLXTRAN v2.4.3.

**Resultados:** El modelo PopPk que se ajustó a esta evaluación fue el modelo Michaeliano (-2Log Verosimilitud=2059,15). Luego de la evaluación del impacto de las covariables: género, peso, edad, talla, IMC, hábito de fumar sobre los parámetros farmacocinéticos, se determinó que  $Ka/F=0,001h^{-1}$  y  $Vd/F=107L$  son afectados por el hábito de fumar, mientras que  $Vmáx=435mg/h$  y  $Km/F=64mg/L$  fueron modificados por el género, el peso, el IMC y el hábito de fumar.

**Conclusión:** Las covariables evaluadas que presentaron mayor variabilidad inter e intraindividual en los parámetros PopPk,  $Vmax$  y  $Km$  del AAS fueron género, peso e IMC, edad y el hábito de fumar.

**Palabras clave:** farmacocinética poblacional, PopPk, aspirina, ácido acetilsalicílico, AAS.



## ABSTRACT

The use of acetylsalicylic acid (ASA) is very common in acute and chronic treatments (by its activity analgesic, anti-inflammatory and anti-coagulation). But, It is unknown the population pharmacokinetic behavior of the drug in Ecuadorian population. PopPk is derivative from the difference inter and intra-individual of users of ASA through mixed effects model where fixed, randomized and residual factors are involved. Therefore, the aim of this research was to assess the PopPk of ASA in healthy individuals of a model for possible individual dosage adjustment.

**Methods:** This research was authorized by Committee of Bioethics of Central University of Ecuador. Twenty five healthy volunteers of indifferent sex with age between 18-30 years were evaluated agree with inclusion and exclusion criteria and we got their signed informed consent. ASA were administered 1000mg orally. ASA concentrations were assessed by the method of Trinder at random times. The PopPk parameters was evaluated by mixed effects modeling and simulation using Monolix MLXTRAN v2.4.3

**Results:** We found that the best model that was adjusted to this study was the michaelian (-2Log V=2059.15). The influence of covariates: gender, weight, age, height, BMI, smoking on the PopPk parameters were evaluated, we found that values for  $Ka/F=0,001h^{-1}$  and  $Vd/F=107L$  and were affected by smoking, while  $Vmax=435mg/h$  and  $Km/F=64mg/L$  were modified by gender, weight, BMI and smoking.

**Conclusion:** The covariates studied that showed significant inter and intra-individual variability on PopPk parameters of ASA were gender, weight and body mass, age and smoking.

**Keywords:** population pharmacokinetics, PopPk, aspirin, acetylsalicylic acid, mixed effects modeling.



## INDICE

PORTADA.....	1
RESUMEN: .....	2
ABSTRACT .....	3
INDICE .....	4
CLÁUSULAS DE DERECHO DE AUTOR.....	7
CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL .....	8
DEDICATORIA.....	9
AGRADECIMIENTO.....	10
INTRODUCCIÓN: .....	11
CAPÍTULO I .....	13
1. MARCO TEÓRICO .....	13
1.1 FARMACOCINÉTICA .....	13
1.1.1 ADMINISTRACIÓN VÍA ORAL .....	13
1.1.2 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS .....	14
1.1.2.1 PARÁMETROS DE VELOCIDAD .....	14
1.1.2.1.1 CINÉTICA DE ABSORCIÓN .....	14
1.1.2.1.2 CINÉTICA DE DISTRIBUCIÓN .....	15
1.1.2.1.3 CINÉTICA DE ELIMINACIÓN .....	16
1.2 FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL .....	16
1.2.1 GENERALIDADES .....	16
1.2.1.1 Ventajas de la realización de una farmacocinética poblacional ..	19
1.2.1.2 Componentes de un modelo poblacional.....	19
1.2.2 MODELOS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES.....	20
1.2.2.1 ESTIMACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES .....	21
1.2.2.2 MÉTODOS DE ANÁLISIS DE UN ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL .....	22
1.2.2.2.1 ANÁLISIS DIRECTO DE DATOS INDIVIDUALES COMBINADOS.....	23
1.2.2.2.2 MÉTODOS EN DOS ETAPAS .....	23
1.2.2.2.3 MODELOS NO LINEALES DE EFECTOS MIXTOS .....	25
1.2.2.2.3.1 Componentes de un modelo farmacocinético de efectos mixtos.....	25



1.3 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASPIRINA-AAS) .....	26
1.3.1 GENERALIDADES .....	26
1.3.2 FARMACODINAMIA .....	27
1.3.2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS .....	27
1.3.2.2 MECANISMO DE ACCIÓN.....	27
1.3.2.3 DOSIS .....	28
1.3.2.3.1 DOSIS EFECTIVA:.....	28
1.3.3 FARMACOCINÉTICA .....	28
1.3.3.1 ABSORCIÓN .....	28
1.3.3.1.1 Modificación farmacocinética por otras drogas .....	29
1.3.3.2 DISTRIBUCIÓN .....	29
1.3.3.2.1 Unión de la aspirina a proteínas plasmáticas .....	30
1.3.3.3 METABOLISMO .....	31
1.3.3.4 EXCRECIÓN DE SALICILATOS .....	32
CAPÍTULO II .....	34
2. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	34
2.1 TIPO DE INVESTIGACION.....	34
2.2 MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	34
2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....	34
2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: .....	34
2.5 VARIABLES E INDICADORES .....	35
2.5.1 VARIABLES INDEPENDIENTES.....	35
2.5.2 VARIABLES DEPENDIENTES: .....	35
2.5.3 VARIABLES INTERVINIENTES .....	35
2.6 TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE .....	35
2.7 PROTOCOLO DE PROCEDIMIENTO .....	36
2.7.1 Cuantificación plasmática del AAS .....	36
2.7.2 Técnica analítica de Trinder.....	36
2.7.2.1 Fundamento .....	36
2.7.2.2 Reactivos:.....	37
2.7.2.3 Técnica de cuantificación: .....	37
2.7.2.3.1 Curva de calibración.....	37
2.7.2.3.2 Selección y características de los voluntarios .....	38



2.7.2.3.3 Muestra .....	39
2.7.2.3.4 Farmacocinética Poblacional:.....	39
2.7.2.3.5 Etapas del estudio farmacocinético poblacional.....	40
CAPÍTULO III .....	42
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	42
3.1 RESULTADOS.....	42
3.1.1 Precisión del método analítico .....	42
3.1.2 Medidas antropométricas, estadística descriptiva de las variables... 42	
3.1.3 RESULTADOS DE FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL.....	45
3.2 DISCUSIÓN .....	52
CAPITULO IV.....	54
4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES: .....	54
4.1 CONCLUSIONES .....	54
4.2 RECOMENDACIONES .....	55
5. BIBLIOGRAFIA .....	56
6. ANEXOS .....	59



## CLÁUSULAS DE DERECHO DE AUTOR



Universidad de Cuenca

Cláusula de derechos de autor

---

Yo, María Fernanda Zaruma Villamarín, autor de la tesis "FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL ÁCIDO ACETIL SALICILICO (ASA) ORAL EN INDIVIDUOS SANOS", reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Bioquímico Farmacéutico. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Cuenca, marzo de 2015

María Fernanda Zaruma Villamarín

C.I: 110472486-7



UNIVERSIDAD DE CUENCA

## CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL



Universidad de Cuenca  
Cláusula de derechos de autor

---

Yo, María Fernanda Zaruma Villamarín, autor de la tesis "FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL ÁCIDO ACETIL SALICILICO (ASA) ORAL EN INDIVIDUOS SANOS", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, marzo de 2015

María Fernanda Zaruma Villamarín

C.I: 110472486-7





## DEDICATORIA

A Dios por cada una de las bendiciones que me ha dado, a mi papi Jorge (+) que aunque ya no este conmigo físicamente, sé que siempre estar orgulloso de mi; a mi mami Marlene, a mis hermanos Luis y Carlos que de una u otra manera han sido un apoyo importante en mi vida y finalmente a mi hijo Mathías Andrés, quien me inspira a ser mejor persona cada día.

A mi tío Fausto por haber confiado en mí y por todo su apoyo.



## **AGRADECIMIENTO**

Mi más sincero agradecimiento a mis profesores y a la Universidad de Cuenca que como institución educativa ha permitido mi formación profesional.

A mi directora de tesis, Dra. Maritza Ochoa, por su tiempo y porque con sus conocimientos y su ayuda permitieron que se lleve a cabo este trabajo.

A mi co-director de Tesis, Dr. Fausto Zaruma T., quien con su experiencia, su apoyo, sus enseñanzas, consejos y correcciones ha aportado de manera importante con la realización de mi tesis.

Al Dr. Freddy Maxi, médico del dispensario de salud de la Universidad de Cuenca, por el apoyo en la revisión médica de cada uno de los voluntarios participantes en esta tesis.

A la Dra. Sara Criollo, por permitirme realizar la parte práctica de mi tesis en el laboratorio clínico de su propiedad.

A la Dra. Silvana Donoso, decana de la facultad.

A todos y cada uno de mis amigos que colaboraron para la realización de este trabajo.



## INTRODUCCIÓN:

La farmacocinética es el estudio del comportamiento en función de velocidad de cambio de un fármaco dentro del organismo humano (Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación del fármaco es decir el proceso LADME). Hace apenas 2 décadas aparece una nueva tendencia dentro del campo de farmacocinética clínica propuesta por Sheiner y Beal quienes la denominaron como farmacocinética poblacional; estos autores dieron la explicación del comportamiento cinético de las sustancias farmacológicamente activas; considerando además el impacto o la influencia de las covariables y factores que hasta ese momento se buscaba que sean controladas, como el sexo, peso, talla, estado fisiológico, índice de masa corporal, polimedicación etc. En virtud de que los pacientes pueden responder cinéticamente a un fármaco específico en nuestro estudio hemos creído de interés científico el abordar el estudio farmacocinético poblacional de un fármaco analgésico muy utilizado, incluso sin prescripción médica como es el ácido acetil salicílico o aspirina (AAS) en un grupo de voluntarios sanos, mediante la estimación de valores medios de los parámetros farmacocinéticos, así también como la covariabilidad intra e interindividual de los mismos. Además consideramos todos los factores que pueden producir dicha variabilidad, tales como peso, talla, raza, edad, enfermedades concomitantes, antecedentes fisiopatológicos, hábitos alimenticios y recreativos, niveles de químicos plasmáticos de interés, etc.

Dicho estudio se realizó en un grupo de voluntarios sanos provenientes del Austro del país y sirvió y servirá como referente para poder conocer los parámetros farmacocinéticos poblacionales e individuales de la población ecuatoriana, con el fin de obtener un criterio más real para el consecuente uso en medicina personalizada

El objetivo general es determinar los parámetros farmacocinéticos poblacionales e individuales del ácido acetil salicílico (AAS) oral en individuos sanos.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Los parámetros poblacionales e individuales de la aspirina oral en sujetos sanos presentan variabilidad inter e intraindividual determinada por sus covariables (sexo, peso, edad, ayuno, creatinina, hábito de fumar, ejercicio, etc.).



## CAPÍTULO I

### 1. MARCO TEÓRICO

#### 1.1 FARMACOCINÉTICA

Según Rollins D. la farmacocinética es una rama de la farmacología que estudia la velocidad y la extensión de la absorción de un fármaco, así también como la velocidad de distribución en los compartimentos corporales, la velocidad de eliminación y los fenómenos relacionados (1), es decir, se ocupa de estudiar todos los procesos que van a determinar la concentración del fármaco en los receptores (proceso LADME) contribuyendo así a la intensidad de la respuesta que se produce.

##### 1.1.1 ADMINISTRACIÓN VÍA ORAL

Este tipo de administración es muy frecuente, presenta algunas ventajas como que es una vía de fácil administración y muy cómoda, y ciertas desventajas como que el fármaco puede tener sabor desagradable y producir irritación gástrica, además de que no se puede utilizar en pacientes con dificultad para deglutir, inconscientes o que presenten vómito, además una vez que el fármaco se absorbe sufre el efecto del primer paso en el hígado, es decir en el hígado el fármaco puede ser metabolizado e inactivado.

Los fármacos que son administrados por vía oral principalmente se absorben en el intestino delgado, ya que este presenta algunas características que lo hacen óptimo para la absorción de fármacos, tales como:

- Presenta una gran superficie de absorción, además de tener un elevado flujo sanguíneo
- El tipo de transporte por el cual los fármacos llegan hasta el intestino es a través de difusión (2).

Así los medicamentos de carácter ácido se absorberán mejor en el intestino delgado, luego en el estómago y finalmente se podrán absorber en menor grado en el colon; algo parecido sucede con los medicamentos de carácter



básico, estos se absorberán de mejor manera igualmente en el intestino delgado, en el colon y en menor grado en el estómago.

Un aspecto muy importante en este tipo de administración es el vaciamiento gástrico, ya que este influye en la biodisponibilidad del fármaco, porque condiciona el periodo de latencia previo a la absorción; entre otros de los factores que van a condicionar la biodisponibilidad del fármaco tenemos la motilidad (aumento el peristaltismo, disminuye la absorción), la inactivación de ciertos fármacos por acción de los jugos digestivos o en el medio ácido del estómago, la solubilidad (se absorben mejor los fármacos liposolubles), la forma farmacéutica del medicamento, y otros aspectos químicos como el pH (3).

## 1.1.2 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

### 1.1.2.1 PARÁMETROS DE VELOCIDAD

Estos parámetros nos indican la velocidad con la cual entra a un compartimento, se distribuye y se elimina. Dentro de los parámetros de velocidad podemos encontrar la constante de la velocidad de absorción ( $k_a$ ), la constante de distribución y la constante de la velocidad de eliminación ( $k_e$ ).

#### 1.1.2.1.1 CINÉTICA DE ABSORCIÓN

- **Constante de absorción ( $k_a$ ):** la constante de velocidad de absorción se puede expresar como la probabilidad que tiene una molécula de un fármaco de absorberse por unidad de tiempo. Por lo tanto el número de moléculas de un fármaco que se absorbe en la unidad de tiempo va a depender de la constante de absorción y del número de moléculas que se encuentren en solución en el lugar donde se dará la absorción. Otro parámetro que también encontramos relacionado con la constante de absorción es el **tiempo de vida media de absorción**, el cual se lo define como el tiempo que tarda en reducirse a la mitad el número de moléculas que aún no se han absorbido, este es inversamente proporcional a la constante de absorción



$$t_{1/2a} = \frac{0,693}{ka} \quad (\text{Ecuación 1})$$

Así, mientras más rápida sea la absorción de un fármaco, mayor será la constante de absorción y menor el tiempo de vida media de absorción (2).

La absorción cuando se administra un medicamento vía oral, sigue **la cinética de primer orden**, en la cual la velocidad de la absorción va a disminuir con la cantidad de fármaco que queda por absorberse, es decir, el número de moléculas que se absorben por unidad de tiempo disminuye con el tiempo de forma exponencial (2).

- **Biodisponibilidad:** indica la velocidad y la cantidad de fármaco que llega libre e inalterada a la circulación, es decir la cantidad que queda disponible para actuar sobre los órganos o tejidos blanco (2).

#### 1.1.2.1.2 CINÉTICA DE DISTRIBUCIÓN

- **Volumen aparente de distribución:** es el volumen en que tendría que haberse disuelto la dosis administrada de un fármaco para alcanzar la concentración plasmática necesaria, el mismo que va a depender del volumen real en el que se distribuye el fármaco, de su unión a las proteínas plasmáticas y de su unión a los tejidos (4).
- **Volumen real:** depende de las características fisicoquímicas que condicionan su paso a través de las membranas.
- **Aclaramiento:** el aclaramiento implica fundamentalmente el proceso de eliminación renal de una sustancia, también se la puede eliminar en menor grado por el hígado, por el estómago o los pulmones (2,4).



### 1.1.2.1.3 CINÉTICA DE ELIMINACIÓN

La cinética de eliminación cuantifica la velocidad con la que los fármacos se eliminarán del organismo. Aquí vamos a encontrar dos constantes farmacocinéticas importantes que son el aclaramiento y la constante de eliminación.

- **Constante de eliminación ( $k_e$ ):** esta constante nos indica la probabilidad que tiene una molécula de un fármaco para que se elimine del organismo de forma global (incluyendo metabolismo, excreción renal y/o biliar)
- **Tiempo de vida media de eliminación ( $t_{1/2e}$ ):** este parámetro nos indica el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en reducirse a la mitad y es la inversa de la constante de eliminación, es decir mientras más rápido se elimina un fármaco, mayor será la constante de eliminación y menor será el tiempo de vida media de eliminación (2,4):

$$t_{1/2e} = 0,693/k_e \quad (\text{Ecuación 2})$$

## 1.2 FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL

### 1.2.1 GENERALIDADES

La farmacocinética poblacional PopPk es una disciplina cuyo objetivo principal es sistematizar la información sobre la cinética de fármacos en grupos de pacientes y permite estudiar las características básicas de un fármaco disponible en la población teniendo en cuenta que van a influir los factores fisiopatológicos y la magnitud de la variabilidad inter e intraindividual (5).

La PopPk por tanto se convierte en una herramienta para la individualización de la dosis del fármaco que maximiza la probabilidad de obtener una respuesta adecuada tras la administración del fármaco que es objeto de estudio.

Los factores que se consideran en la aplicación práctica de PopPk son:





- Demográficos: edad, peso corporal o superficie corporal, género, raza.
- De fenotipo genético al afectar el metabolismo hepático de los fármacos debido a polimorfismos de las isoformas del citocromo P450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4), proteínas transportadoras.
- Ambientales: tabaquismo, dieta.
- Fisiológicas-fisiopatológicas: insuficiencia renal (depuración de creatinina), insuficiencia hepática, hipertensión arterial sistémica, etc.
- Medicación concomitante.
- Causas de variabilidad por el medicamento: formas farmacéuticas, vías de administración e interacciones farmacológicas.
- Otros factores: variación circadiana (5).

Además en un estudio de PopPk es necesario considerar el número de pacientes o individuos, el número de muestras por paciente, el horario en el que se le administrara la dosis. Considerando los elementos ya mencionados, los estudios PopPk se pueden clasificar en tres grupos:

- 1. Diseño en el que se obtiene una muestra de cada paciente:** Este método estima la variabilidad de las concentraciones plasmáticas o séricas de un fármaco y permite realizar en forma cualitativa una correlación de las covariables, identificando diferencias entre subpoblaciones. Sin embargo, este diseño requiere una gran cantidad de pacientes para que los resultados puedan ser confiables (6).
- 2. Diseño en el que se obtiene dos o tres muestras por cada paciente obtenidas en el estado estable:** Este diseño estima parámetros farmacocinéticos y permite separar la variabilidad inter e intraindividual mediante un modelo no lineal de efectos mixtos, requiere un mínimo de 50 sujetos (7).
- 3. Diseño de más de tres muestras:** En este tipo de diseño se toman múltiples muestras de acuerdo con un perfil de concentración-tiempo posterior a la administración del fármaco. Este tipo de diseño nos permite estimar los parámetros farmacocinéticos poblacionales de un



fármaco y explorar la relación entre la farmacocinética del medicamento y las características demográficas y fisiopatológicas, utilizando un modelo no lineal de efectos mixtos (7).

Otro criterio para clasificar a los estudios de PopPk viene dado por el diseño metodológico:

- 1. Diseño experimental:** en este diseño se les administra una dosis única del fármaco a los pacientes, seguido de un muestreo intensivo en algún fluido biológico (sangre u orina) a tiempos previamente establecidos. El seguimiento de las muestras se hace en forma rigurosa con el fin de obtener la mayor información acerca del comportamiento farmacocinético del fármaco. Este diseño de estudio, desde el punto de vista ético y médico, resulta un poco complicado en ciertos tipos de pacientes, como por ejemplo en pacientes pediátricos o en los pacientes geriátricos, por lo que generalmente se realizan este tipo de estudios en pacientes sanos o en pacientes que han sido previamente seleccionados, estos grupos no son representativos ya que no reciben los fármacos con fines terapéuticos (5,7).
- 2. Diseño observacional:** los datos que se utilizan en este diseño son los datos observacionales, es decir los datos que proceden de la monitorización clínica de los niveles plasmáticos de los fármacos mientras el paciente se encuentra recibiendo el tratamiento con determinado fármaco. El inconveniente que presenta este tipo de diseño es que el número de pacientes en los que se analiza el fármaco puede llegar a ser extenso con el paso del tiempo impidiendo que se realicen todas las observaciones que se necesitan a los pacientes. Además las tomas de muestras no se realizaran bajo un esquema previamente establecido. Y también se pueden dar errores de dosificación o en los tiempos de administración que no estarán al alcance del investigador para controlar (5,7).



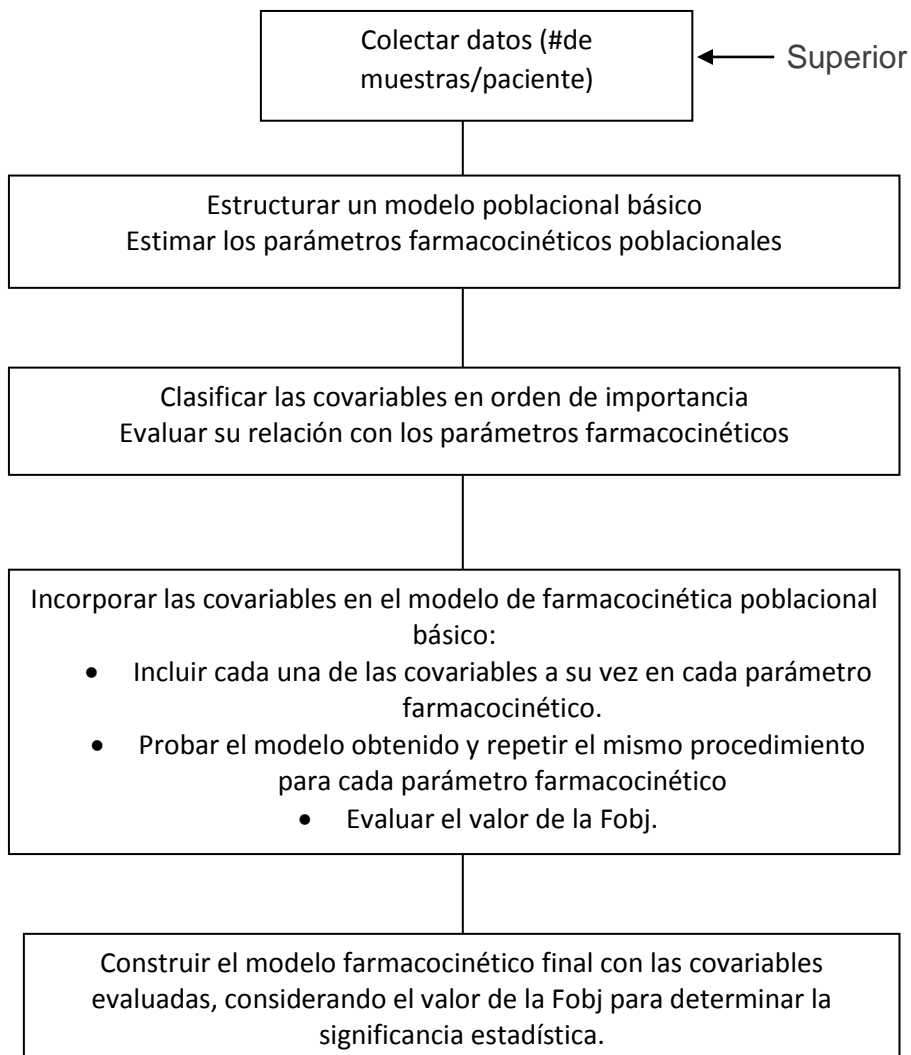
### 1.2.1.1 Ventajas de la realización de una farmacocinética poblacional

- Es un método idóneo cuando se manejan datos observacionales, es decir, los que proceden de la monitorización de rutina y, en consecuencia, permiten incluir individuos con un solo dato de concentración sérica.
- Proporciona información farmacocinética que representa a la población de interés que va a ser tratada con un fármaco.
- Permite identificar la relación de factores demográficos, fisiopatológicos, ambientales, con el comportamiento farmacocinético de un medicamento.
  - Estima cuantitativamente la magnitud de la variabilidad inexplicable en una población de pacientes (7).

### 1.2.1.2 Componentes de un modelo poblacional

Un abordaje poblacional está constituido por un modelo farmacocinético y un modelo de regresión. El primer paso es realizar un ajuste de las concentraciones de cada individuo en función del tiempo, estableciendo los parámetros farmacocinéticos individuales. Cuando éste es aplicable, puede dar estimaciones adecuadas de las características poblacionales (Figura 1) (7).

Un concepto importante que aparece este apartado es el de **función objetivo (Fobj)**, la misma que se puede definir como la **relación matemática** entre las variables de decisión, parámetros y una magnitud que representa el objetivo o producto del sistema (5).



**Figura-1 Algoritmo general de modelo farmacocinético poblacional (7).**

### 1.2.2 MODELOS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES

Los modelos farmacocinéticos poblacionales nos permiten describir las observaciones, predecir y explicar el comportamiento de los fármacos en la población de estudio, para así poder aplicar a un individuo, los resultados obtenidos para la población.

Teniendo como objetivos principales:

- Determinar el valor medio de los parámetros farmacocinéticos en distintos grupos de población.



- Identificar y evaluar las relaciones cuantitativas que existen entre los diferentes factores demográficos, fisiopatológicos con los parámetros farmacocinéticos.
- Evaluar la variabilidad interindividual e intraindividual del comportamiento farmacocinético que existe entre los individuos que componen la población (7).

### 1.2.2.1 ESTIMACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES

Existen tres tipos básicos de parámetros farmacocinéticos poblacionales:

1. **Parámetros de efectos fijos:** Cuantifican el comportamiento farmacocinético medio de un fármaco en una población (por ejemplo, el aclaramiento medio poblacional o el volumen de distribución medio) y la relación entre los parámetros farmacocinéticos y factores fisiopatológicos (por ejemplo, los valores del coeficiente de regresión de la relación entre aclaramiento del fármaco y aclaramiento de creatinina).
2. **Parámetros de efectos aleatorios interindividuales:** Cuantifican la magnitud típica de la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos, es decir, describen la distribución de las desviaciones de los valores de estos parámetros en los individuos con respecto a los valores medios de la población. Estos parámetros son las desviaciones estándar de dichas distribuciones.
3. **Parámetros de efectos aleatorios intraindividuales:** Cuantifican la magnitud típica de la variabilidad intraindividual (error residual) que incluye, fundamentalmente, la variabilidad cinética intraindividual, el error analítico y el error de especificación del modelo. Es necesario proceder a una recogida exhaustiva de datos de los pacientes incluidos en la población de estudio. Se debe incluir un mínimo de 50 pacientes suficientemente representativos de la población a estudiar. Los datos generados en los estudios clínicos suelen estar estructurados de la siguiente forma:



1. **Datos demográficos:** Incluyen aquellos datos del paciente en los que se prevea o se pretenda estudiar una posible influencia en el perfil farmacocinético. Los datos que habitualmente se recogen son edad, edad gestacional en caso de neonatos, sexo, peso, altura, etc.
2. **Datos clínicos:** Incluyen toda la información acerca del estado fisiopatológico del paciente. Entre los datos que principalmente se recogen tenemos parámetros de funcionalidad renal, hepática, cardíaca, etc. es decir, los que pudieran influir en los parámetros farmacocinéticos.
3. **Historia de dosificación:** Incluyen las dosis administradas del fármaco, tiempos de administración y vía de administración que se utilizó.
4. **Concentraciones en fluidos biológicos:** la concentración del fármaco se podrá determinar en fluidos biológicos tales como plasma, suero u orina. Es importante detallar el tiempo de muestreo, dependiendo del número de parámetros que se desee estimar, la obtención de un mínimo de 2 a 4 datos de concentración por individuo para la mayoría de ellos.
5. **Terapia concomitante:** si existiese terapia concomitante es importante valorar ya que se pueden producir interacciones farmacológicas con el medicamento en estudio, además de que puede alterar la concentración del fármaco en cada una de las muestras que se van a analizar (7).

### 1.2.2.2 MÉTODOS DE ANÁLISIS DE UN ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL

Los métodos más utilizados que podemos encontrar para realizar un estudio farmacocinético poblacional son:



### 1.2.2.2.1 ANÁLISIS DIRECTO DE DATOS INDIVIDUALES COMBINADOS

Conocido como Naive Pooled Data Methods (NPD), que consiste en tomar los datos de todos los individuos y fusionarlos como si se tratase de un mismo individuo. Sobre este “paciente poblacional” se estiman los parámetros farmacocinéticos mediante el método de mínimos cuadrados. Según una comparación de Beal y Sheiner de este método con el Método Estándar en dos Etapas y con la aplicación del modelo no lineal de efectos mixtos (Nonlinear Mixed Effects Modeling - NONMEM), llegaron a la conclusión que este método no era un método exacto ni preciso ya que presenta algunas desventajas como:

- Suposición de que todos los pacientes son iguales, debido a la imposibilidad de encontrar relaciones de tipo lineal entre los parámetros farmacocinéticos obtenidos y las características individuales de cada paciente (peso, función renal, edad, etc.).
- La varianza estimada cuantifica la magnitud de la variabilidad debida a todos los efectos aleatorios asociados a cada parámetro farmacocinético, siendo incapaz de distinguir la variabilidad debida a diferencias entre los individuos (7).

### 1.2.2.2.2 MÉTODOS EN DOS ETAPAS

En este método existen dos etapas: una **primera etapa** la cual involucra la estimación de los parámetros farmacocinéticos por regresión no lineal usando base de datos de densidad individual de concentración plasmática vs tiempo (individual's dense concentration-time data). En esta etapa se van a obtener los parámetros individuales, los mismos que servirán como datos de entrada para la **segunda etapa** de cálculo para describir un resumen estadístico de la muestra, es decir, la estimación



de los parámetros, varianza y covarianza de los parámetros estimados individuales.

La relación entre los parámetros de efectos fijos y las covariables pueden investigarse por métodos gráficos o técnicas de regresión. Dentro de sus ventajas tenemos que éste es un método sencillo; además comparándolo con el método naive, este método puede reducir la posibilidad de sesgos y nos permite estudiar cómo influyen las covariables dentro en la variabilidad interindividual. Como desventajas del método tenemos que no nos permite diferenciar entre la variabilidad intra e interindividual de cada parámetro analizado.

Se basan en la estimación preliminar de parámetros individuales, puesto que en la primera etapa se obtendrán los datos necesarios de concentración plasmática del fármaco de cada individuo para obtener los parámetros *biodisponibilidad oral (Foral)*, *aclaramiento (Cl)* o *volumen de distribución (Vd)* de cada uno de los individuos de la muestra en estudio. Los parámetros farmacocinéticos de cada individuo se obtienen a partir de un modelo farmacocinético (5,7).

$$y_j = f_j(\theta_j) + \varepsilon_j \quad (\text{Ecuación 3})$$

Donde  $y_j$  es el vector de las observaciones realizadas en el individuo  $j$ -ésimo por ejemplo, concentraciones plasmáticas;  $\theta_j$  es el vector de los parámetros farmacocinéticos del individuo como *biodisponibilidad oral (Foral)*, *aclaramiento (Cl)*, *volumen de distribución (Vd)*;  $f_j$  es la función que relaciona los parámetros farmacocinéticos del modelo y  $\varepsilon_j$  es el error debido al individuo  $j$ .

La estimación de los parámetros farmacocinéticos de cada individuo,  $\theta_j$ , puede realizarse mediante el método de mínimos cuadrados, mínimos cuadrados ponderados, o mínimos cuadrados extendidos.





### 1.2.2.2.3 MODELOS NO LINEALES DE EFECTOS MIXTOS

Este tipo de análisis se basa en el principio de que los parámetros farmacocinéticos de un individuo en particular surgen de una distribución de dichos parámetros en la población, la cual se puede describir mediante una media poblacional y una variabilidad interindividual (6).

Este método nos permite realizar una estimación directa de los parámetros poblacionales en una sola etapa pudiendo realizar un análisis simultáneo de los datos provenientes de varios individuos, para lo cual emplea el método extendido de mínimos cuadrados.

Este modelo se diferencia del método de dos etapas en que en este método la unidad de análisis es la población, más no el individuo. Aquí ya no se van a dar dos etapas, sino que en una sola etapa se analizan simultáneamente todos los individuos, estimándose los parámetros farmacocinéticos poblacionales medios, la relación entre dichos parámetros y las covariables, la variabilidad intra e interindividual y el error residual.

Este modelo estudia simultáneamente la influencia de efectos fijos y aleatorios sobre las concentraciones del fármaco.

#### 1.2.2.2.3.1 Componentes de un modelo farmacocinético de efectos mixtos

En un modelo farmacocinético de efectos mixtos se pueden distinguir dos partes:

- Un modelo estructural
- Un modelo estadístico

En el modelo estructural existe una subdivisión, por un lado está un **modelo farmacocinético** y por el otro un **modelo de regresión o de covariables**. El modelo farmacocinético nos ayudará a describir con una media las concentraciones estudiadas basándose en los parámetros farmacocinéticos con relación a las características de los pacientes (hábitos alimenticios, estilo de vida, etc.).

El modelo estadístico nos permitirá evaluar la magnitud de la variabilidad interindividual y de la variabilidad intraindividual.

### 1.3 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASPIRINA-AAS)

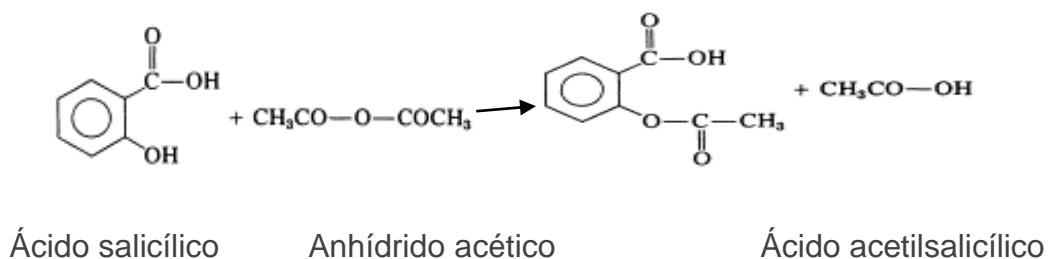
#### 1.3.1 GENERALIDADES



El ion salicilato es la forma activa del ácido acetilsalicílico in vivo y la mayoría de procedimientos de análisis están diseñados para medir la concentración de este metabolito.

Químicamente, la aspirina es un éster fenólico del ácido acético, que se forma mediante la reacción del ácido acético y el ácido salicílico: se acetila el ácido salicílico con anhídrido acético. La parte ácida proviene del ácido acético y la parte alcohólica del ácido salicílico (8).

La reacción antes mencionada en la siguiente:





## 1.3.2 FARMACODINAMIA

### 1.3.2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La aspirina (ácido acetilsalicílico), el éster salicílico del ácido acético fue introducida en la clínica en 1899 siendo utilizada como analgésico, antiinflamatorio, antipirético y antitrombótico. Una vez en el organismo, el AAS es hidrolizado a salicilato que también es activo.

Las propiedades analgésicas y antiinflamatorias del ácido acetil-salicílico son parecidas a las de otros antiinflamatorios no esteroideos. Es utilizado en el tratamiento de numerosas condiciones inflamatorias y autoinmunes como la artritis juvenil, la artritis reumatoidea, y la osteoartritis. Por sus propiedades antitrombóticas se utiliza para prevenir o reducir el riesgo de infarto de miocardio y de ataques transitorios de isquemia (9).

### 1.3.2.2 MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de AAS radica en la capacidad que tiene para inhibir de manera irreversible a la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), bloqueando así la biosíntesis de la prostaglandinas y tromboxanos (mediadores de la inflamación), produciéndose de esta manera su efecto terapéutico (antiinflamatorio y antipirético) y también parte de sus efectos adversos.

La ciclooxigenasa existe en forma de dos isoenzimas: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (10).

La aspirina es el prototipo de los AINES; otro de sus efectos en el organismo es aumentar el efecto de sangrado, estabiliza a los lisosomas y reduce la permeabilidad capilar. Se sabe que desacopla la fosforilación oxidativa y altera el equilibrio ácido-básico (11).



### 1.3.2.3 DOSIS

#### 1.3.2.3.1 DOSIS EFECTIVA:

- La dosis efectiva es de 2000 a 6000 mg dividido en intervalos que van de cada 4 a 8 horas.

#### 1.3.2.3.2 DOSIS TOXICAS:

- Dosis tóxica oral adultos (AAS): 10 g.
- Dosis tóxica oral niños (AAS): 240 mg/kg.
- Dosis letal oral media en humanos (AAS): 20-30 g (12).

### 1.3.3 FARMACOCINÉTICA

#### 1.3.3.1 ABSORCIÓN

Tras la administración oral de AAS, la absorción es rápida y casi completa y alcanza la concentración plasmática máxima 2 horas después de la administración oral, se absorbe rápidamente en el tracto digestivo, pero dicha absorción se puede ver afectada por el pH del jugo gástrico. La biodisponibilidad de los salicilatos es del 80-100% por vía oral. AAS por el efecto del primer paso, en el hígado, es hidrolizada parcialmente a ácido salicílico.

En cuanto a la forma de administración oral hay múltiples factores que determinan la velocidad y el grado de absorción y la biodisponibilidad de la aspirina tras la administración oral. Lo primero es la solubilidad del compuesto en un medio acuoso, esto viene determinado por las propiedades físico-químicas de la aspirina, el tipo de formulación y el pH del medio.

En segundo lugar se considera la velocidad con la que pasa a través del estómago. Esto determina el tiempo de contacto con la mucosa estomacal y puede variar considerablemente dependiendo del estado en el que se encuentre la mucosa.



El efecto analgésico y antipirético se logra a concentraciones plasmáticas de 20-100µg/ml y el efecto antiinflamatorio a concentraciones de 150-300µg/ml (13).

La biodisponibilidad de la aspirina es independiente del género y la edad, pero la ingesta de alimentos puede reducir la biodisponibilidad de aspirina si esto está asociado con la adsorción de componentes de los alimentos o de una exposición prolongada contra las esterasas en la mucosa intestinal (13).

#### **1.3.3.1.1 Modificación farmacocinética por otras drogas**

Las drogas que inducen la actividad de la citocromo P450 en el hígado pueden estimular la actividad estearasa de la aspirina, entre estas encontramos el fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y ácido valproico.

Los cambios en la actividad estearasa de la aspirina pueden llegar a ser clínicamente importantes cuando las drogas que afectan la actividad de esta enzima se usan concomitantemente con la aspirina; por ejemplo, los inhibidores de la colinesterasa y la succinilcolina pueden aumentar la proporción de la aspirina en relación al salicilato en circulación (13).

#### **1.3.3.2 DISTRIBUCIÓN**

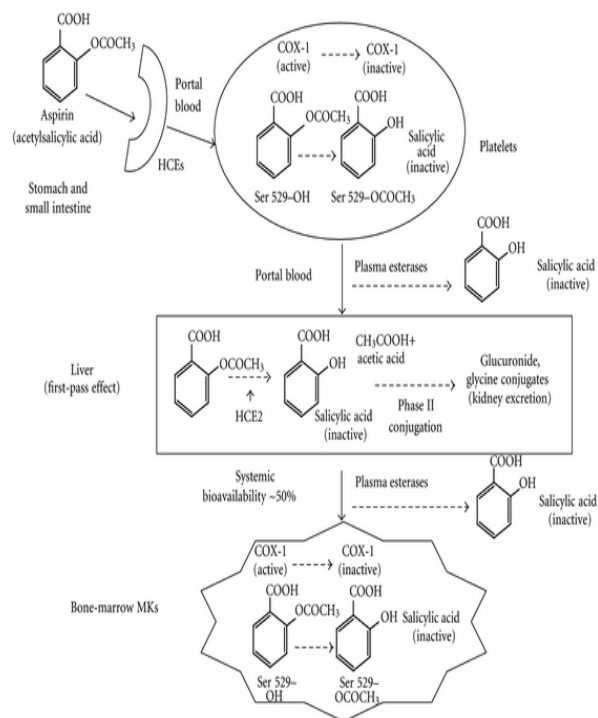
Se distribuye ampliamente en el organismo incluso en el líquido sinovial, raquídeo, peritoneal, en la saliva y en la leche materna. Penetra la barrera hemato-encefálica y atraviesa rápidamente la placenta.

La aspirina y el salicilato se distribuyen ampliamente a lo largo del cuerpo, aunque su volumen de distribución durante la fase de eliminación es alrededor de 10 litros tras la administración de pequeñas dosis en adultos. Aunque la aspirina y el salicilato se unen a las proteínas plasmáticas en menor medida que otros AINES, su bajo volumen de distribución indica que la unión a los tejidos es inferior a la unión a las proteínas plasmáticas (10).

### 1.3.3.2.1 Unión de la aspirina a proteínas plasmáticas

Hasta el 50% de AAS se fija a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albumina. La aspirina, sin cambios, puede unirse tanto reversible como irreversiblemente a las proteínas plasmáticas. La unión irreversible implica la transferencia de un grupo acetilo de la de la unión covalente a la proteína plasmática. El alcance exacto de la unión reversible a la albumina plasmática es difícil de determinar debido tanto a la unión covalente como a la hidrólisis del salicilato, pero la unión reversible de la aspirina es alrededor del 60% con la albúmina (14).

**Figura 2: Farmacocinética de la aspirina, tomado de Variability in the responsiveness to low-dose aspirin: pharmacological and disease-related mechanism de Roca B.& Petrucci G (15).**



**Figure 3:** Pharmacokinetics of aspirin. Aspirin is absorbed in the stomach and small intestine, exerts its pharmacodynamic effect, for instance, the acetylation of a Serine (Ser) 529 residue of COX-1 already in the portal blood, and is biotransformed to inactive salicylic acid by intestine, plasma, and liver esterases. On average, its systemic bioavailability is approx. 50% of the administered dose. Once in the systemic circulation, aspirin reaches bone-marrow megakaryocytes (MKs) and inhibits COX-1 and -2 of MKs and developing platelets. HCE: human carboxylesterase.

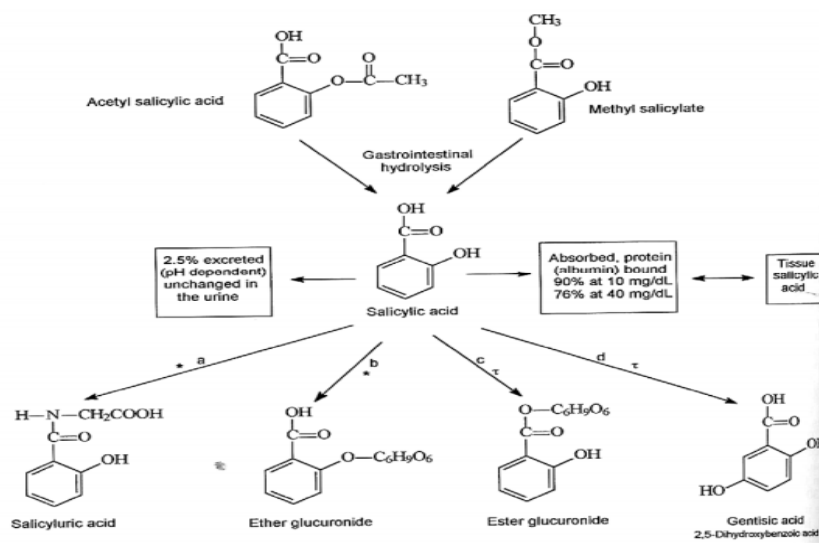
### 1.3.3.3 METABOLISMO

AAS se biotransforma rápidamente en el hígado y en el riñón hasta convertirse en ácido salicílico, que es el metabolito activo, el mismo que se une en un 90% a las proteínas plasmáticas. La biotransformación del ácido salicílico es dosis dependiente a la velocidad de excreción.

La vida media plasmática, a dosis de analgésico (0.6 – 1.2g), de ácido salicílico en el plasma es de alrededor de 3 horas. A estas dosis, la excreción del ácido salicílico ocurre principalmente en un 70 – 75 % (conjugado con glicina como ácido salicílico). Una pequeña porción es excretada como ácido salicílico o conjugada como ácido glucurónico formando acilo o fenol glucuronidos. Otra pequeña porción de ácido salicílico es hidroxilado a ácido gentísico y además se convierte a ácido gentísúrico. Además se forman metabolitos menores (menor al 10%) del ácido salicílico total (14).

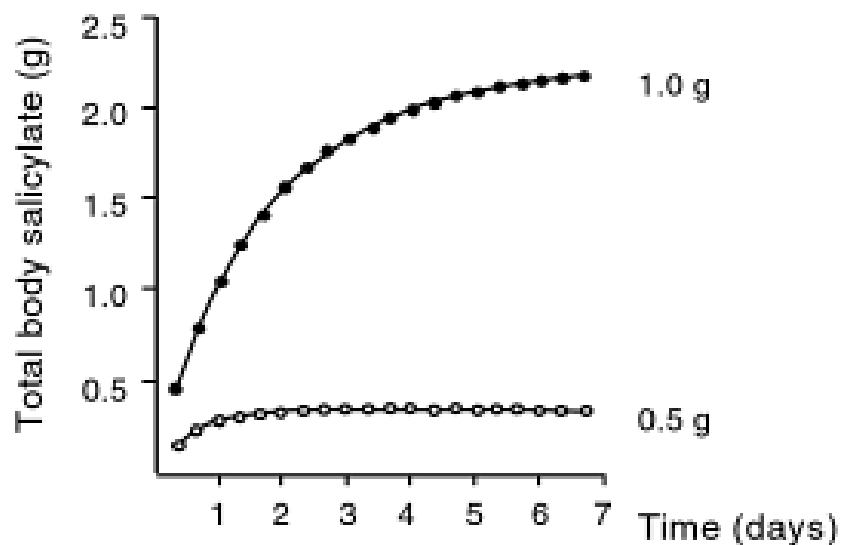
Las vías metabólicas de AAS podemos observar en la siguiente figura 3 (16):

**Figura 3: Vías metabólicas de la aspirina. Tomado de Intoxicación por Analgésicos y salicilatos de Waksman J.**



La vida media plasmática de ácido salicílico se prolonga notablemente en dosis mayores a 500 mg, en particular, si los medicamentos se dan repetidamente pudiendo aumentar hasta 20 horas, y más en el caso de intoxicación por salicilatos. Las razones son la saturación de vía enzimática metabolizadora (metabolizing enzymatic pathway), como la conjugación con glicina a ácido salicílico y el aumento del porcentaje libre de ácido salicílico libre que puede atravesar fácilmente tejidos, en particular, a pH ácido durante la intoxicación. Esto lo podemos observar en la Figura 4 (13).

**Figura 4: Acumulación de salicilato en individuos adultos sanos una semana después de la ingesta oral de 0,5 - 1g en intervalos de 8 horas. Tomada de Acetylsalicylic acid de Karsten Schrör**



#### 1.3.3.4 EXCRECIÓN DE SALICILATOS

La eliminación de AAS ocurre completamente (mayor al 98%) como ácido salicílico y metabolitos del ácido salicílico en orina. La composición de los múltiples metabolitos que se forman es dependiente de la dosis de aspirina administrada. El balance absorción/secreción dentro de los túbulos renales depende del pH del fluido tubular: la alcalinización de la orina estimula la disociación del ácido y aumenta la excreción de los





UNIVERSIDAD DE CUENCA

metabolitos de salicilato. Este efecto es usado terapéuticamente en el tratamiento por intoxicación (14).

La excreción renal del ácido salicílico y de sus metabolitos depende del pH, en la orina alcalina se elimina hasta un 85% como salicilato libre, en tanto que en orina ácida solo se elimina en un 5% (13). La cinética de eliminación que sigue AAS es una cinética michaeliana (17,18).



## CAPÍTULO II

### 2. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

#### 2.1 TIPO DE INVESTIGACION

Se trata de una investigación descriptiva, analítica, comparativa y de asociación.

#### 2.2 MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Estudio piloto con 25 sujetos sanos provenientes de la zona austral del Ecuador, quienes fueron valorados mediante un detallado examen médico que se llevó a cabo en el dispensario médico de la Universidad de Cuenca, y a su vez sometidos a los estudios de valoración clínica, pruebas bioquímicas e inmunológicas específicas para este tipo de estudios y posteriormente, luego de su escrutinio cumplieron con las siguientes condiciones tales como:

#### 2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad: 18 a 35 años
- Sexo: indistinto
- Firma de consentimiento informado.

#### 2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con enfermedad crónica (enfermedad vascular que requiera anticoagulación terapéutica, epilepsia, hipertensión, artritis reumatoidea, diabetes, hepatitis).
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o sus semejantes.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.



- Pacientes que estén tomando medicación concomitante como medicamentos que contengan salicilatos, antibióticos utilizados en el tratamiento para el acné; antiparasitarios, antialérgicos, terapia con anticoagulantes, analgésicos para migraña, ya que estos aumentarían la tasa plasmática de los salicilatos.

## 2.5 VARIABLES E INDICADORES

### 2.5.1 VARIABLES INDEPENDIENTES

- Concentración plasmática de AAS.

### 2.5.2 VARIABLES DEPENDIENTES:

- Parámetros farmacocinéticos poblacionales e individuales (Volumen aparente de distribución-Vd/F aclaramiento total-CL/F, constante de velocidad de eliminación-Ke, constantes intercompartmentales-Kij, etc.)

### 2.5.3 VARIABLES INTERVINIENTES

- Demográficas: edad, peso corporal o superficie corporal, género, raza.
- Ambientales: tabaquismo, dieta.
- Otros factores: variación circadiana
- Medicación concomitante

## 2.6 TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE

Se usó un muestreo randomizado en función del tiempo posterior a la administración de una dosis oral de AAS de 8-15mg/Kg. Por paciente se obtuvieron de 3 a 4 muestras de sangre en tubos con heparina.

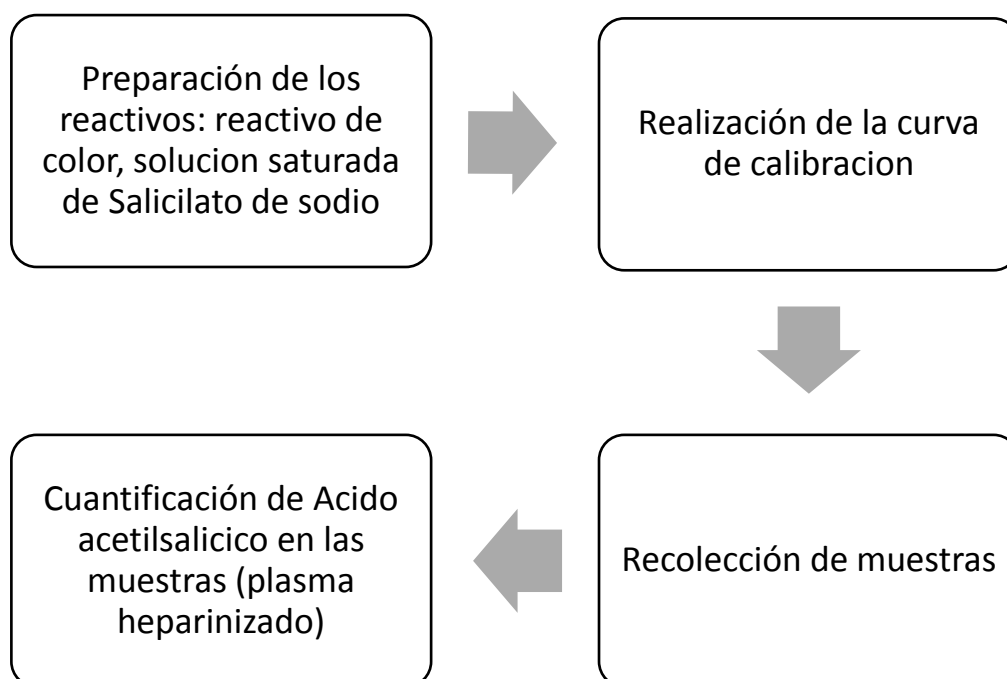
## 2.7 PROTOCOLO DE PROCEDIMIENTO

### 2.7.1 Cuantificación plasmática del AAS

Se empleó la técnica de colorimétrica basada en la reducción de cloruro férrico por el salicilato, la misma que fue descrita por Trinder (19) y que se resume en la figura 2

La metodología a seguir será la siguiente:

**Figura 2. Flujograma de técnica analítica para determinación de AAS en plasma**



### 2.7.2 Técnica analítica de Trinder

#### 2.7.2.1 Fundamento

El método de Trinder es un test colorimétrico en el que el ácido salicílico es determinado midiendo la absorbancia del complejo ion férrico-salicilato. El método de Trinder se basa en la formación de un complejo de color púrpura por reacción de los salicilatos con nitrato férrico y la



precipitación simultánea de las proteínas séricas en presencia de cloruro mercúrico en medio ácido (20).

### 2.7.2.2 Reactivos:

- **Reactivo de color:** con la ayuda del calor, disolver 40g de cloruro mercúrico ( $\text{HgCl}_2$ ) en 850ml de agua destilada. Filtrar la solución y añadir 120ml de ácido clorhídrico (HCl) 1N y 40g de nitrato férrico ( $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ); cuando todo el nitrato férrico se haya disuelto, el volumen de la solución se afora a 1L con agua destilada. Esta solución es estable indefinidamente.
- **Solución stock de salicilato:** disolver 580mg de salicilato de sodio en cantidad suficiente de agua hasta obtener 250ml de solución. Agregar unas gotas de cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ), el mismo que actuará como conservante. Esta solución contiene 200mg de ácido salicílico/100ml.
- **Solución estándar de salicilato:** tomar 20 ml de la solución stock de salicilato y agregar agua destilada hasta obtener 100ml de solución. Agregar unas gotas de Cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ), el mismo que actuará como conservante. Esta solución contiene 40mg de ácido salicílico/100ml.

### 2.7.2.3 Técnica de cuantificación:

#### 2.7.2.3.1 Curva de calibración

Para realizar la curva de calibración se necesitó 7 tubos, en los cuales se procedió de manera cómo se especifica en la siguiente tabla:

TUBO	SOLUCIÓN SATURADA DE SALICILATO ( $\mu$ l)	AGUA DESTILADA ( $\mu$ l)	REACTIVO DE COLOR (ml)	ABSORBANCIA PROMEDIO (nm)	CONCENTRACIÓN ( $\mu$ g/ml)
Blanco	0	500	2,5	0	0
2	25	475	2,5	0,248	20
3	50	450	2,5	0,472	40
4	75	425	2,5	0,715	60
5	100	400	2,5	0,966	80
6	125	375	2,5	1,223	100
7	150	350	2,5	1,416	120

Para la determinación de salicilatos en sangre, en otro tubo colocar:

- Plasma..... 1ml
- Reactivo de Trinder..... 5ml

Agitar y centrifugar a 2000rpm por 5 minutos.

Extraer el líquido sobrenadante y leer de inmediato en un fotocolorímetro a 540nm. La lectura se hará frente a un blanco de reactivo.

### 2.7.2.3.2 Selección y características de los voluntarios

Se pudo llevar a cabo la realización de este estudio previa la autorización concedida por el Comité de Bioética de la Universidad Central de Quito, el mismo que es precedido por el Dr. Edmundo Estévez (ANEXO 2). Para este estudio cada uno de los voluntarios seleccionados firmó el consentimiento informado (ANEXO 1).

### **2.7.2.3.3 Muestra**

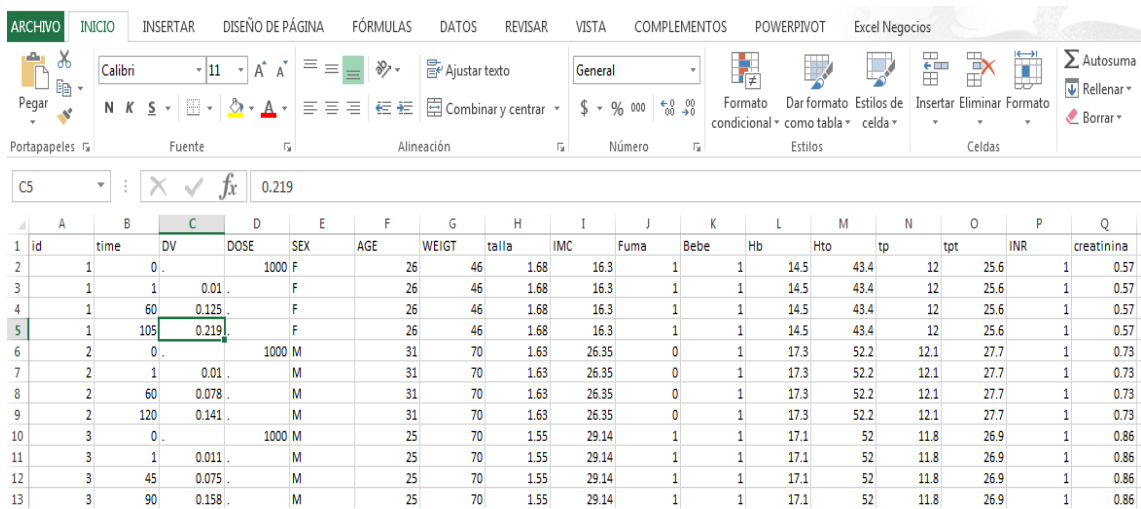
Para este estudio se incluyeron 25 sujetos sanos de ambos sexos, de la provincia de Azuay, comprendidos en edades entre los 18 y 35 años, los mismos que fueron evaluados clínicamente para descartar alguna enfermedad (tales como diabetes, hipotiroidismo, hipertensión, hepatitis, HIV, etc.) o riesgo para el voluntario derivado de alguna reacción idiosincrásica. Dicha valoración la realizó el Dr. Freddy Maxi, médico del dispensario de salud de la Universidad de Cuenca.

### **2.7.2.3.4 Farmacocinética Poblacional:**

Cada voluntario recibió una dosis única de 1000mg de ácido acetilsalicílico ASPIRINA DIRECT<sup>®</sup>, Bayer. Se obtuvieron 4 muestras aleatorias de cada voluntario que cumplió con los criterios de inclusión; las mismas que fueron cuantificadas por el método de espectroscopía, Método de Trinder (19,20).

El procesamiento se inició dando formato de archivo de texto con extensión csv a la base de datos, tal como se muestra en la figura 1, donde se contemplaron las covariables: género, edad, peso, índice de masa corporal (IMC), talla, hábito de fumar y de ingesta de bebidas alcohólicas, hemoglobina, hematocrito, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina, INR y creatinina plasmática. Para el análisis farmacocinético se utilizó el programa Monolix-MLXTRAN 4.3.2 (Francia) (21).

**Figura 2 Formato de la tabla de datos para análisis de PopPk.**



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	id	time	DV	DOSE	SEX	AGE	WEIGT	talla	IMC	Fuma	Bebe	Hb	Hto	tp	tpt	INR	creatinina
2	1	0		1000	F	26	46	1.68	16.3	1	1	14.5	43.4	12	25.6	1	0.57
3	1	1	0.01		F	26	46	1.68	16.3	1	1	14.5	43.4	12	25.6	1	0.57
4	1	60	0.125		F	26	46	1.68	16.3	1	1	14.5	43.4	12	25.6	1	0.57
5	1	105	0.219		F	26	46	1.68	16.3	1	1	14.5	43.4	12	25.6	1	0.57
6	2	0		1000	M	31	70	1.63	26.35	0	1	17.3	52.2	12.1	27.7	1	0.73
7	2	1	0.01		M	31	70	1.63	26.35	0	1	17.3	52.2	12.1	27.7	1	0.73
8	2	60	0.078		M	31	70	1.63	26.35	0	1	17.3	52.2	12.1	27.7	1	0.73
9	2	120	0.141		M	31	70	1.63	26.35	0	1	17.3	52.2	12.1	27.7	1	0.73
10	3	0		1000	M	25	70	1.55	29.14	1	1	17.1	52	11.8	26.9	1	0.86
11	3	1	0.011		M	25	70	1.55	29.14	1	1	17.1	52	11.8	26.9	1	0.86
12	3	45	0.075		M	25	70	1.55	29.14	1	1	17.1	52	11.8	26.9	1	0.86
13	3	90	0.158		M	25	70	1.55	29.14	1	1	17.1	52	11.8	26.9	1	0.86

### 2.7.2.3.5 Etapas del estudio farmacocinético poblacional

El estudio farmacocinético poblacional constó de cuatro etapas:

- 1. Determinación del mejor modelo estructural:** Se realizaron 24 distintos modelajes farmacocinéticos con combinaciones de efectos de error residual (error aditivo, proporcional, combinado). Los modelos farmacocinéticos evaluados fueron de 1, 2, y 3 compartimentos hasta el modelo mickaeliano. Se escogió el mejor modelo de acuerdo al valor más bajo de la función objetivo, dada por el criterio de  $-2\text{LogLikelihood}(-2\log \text{verosimilitud})$ , de Akaike(AKI) y Bayes (BIC)
- 2. Etapa de inicialización:** se planteó un ajuste de la influencia de efectos fijos asignándoles un valor de 0.0115, 905, 1 y 1 para  $K_a$ ,  $V_d$ ,  $V_{\text{max}}$  y  $K_m$  respectivamente. De su parte el impacto de los efectos aleatorios fueron ajustados a 1, y la desviación del modelo residual hasta un valor de 0.2 que corresponde a una tolerancia de 20% de error residual.  
Ajuste de algoritmo de cadena de Markov y Monte-Carlo: para esta fase se ejecutaron con un número de 10000 iteraciones para 50 cadenas de Markov y 100 cadenas de Monte-Carlo.
- 3. Análisis de covariables:** Con el modelo del mejor ajuste se determinó el impacto de las covariables sobre el modelo final, así las covariables





nominales fueron clasificadas de acuerdo a sus categorías ya sean binomiales o multinomiales, por ejemplo para el género se asignó el valor de 0 para el género femenino y 1 para el masculino; para el hábito de fumar (1=SI y 0= NO).

- 4. Análisis estadístico:** Los valores individuales de cada parámetro fueron analizados inicialmente para determinar su distribución de normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov. Además se realizó un análisis de correlación mediante el test de Spearman, utilizando Statistica v7 (USA).

## CAPÍTULO III

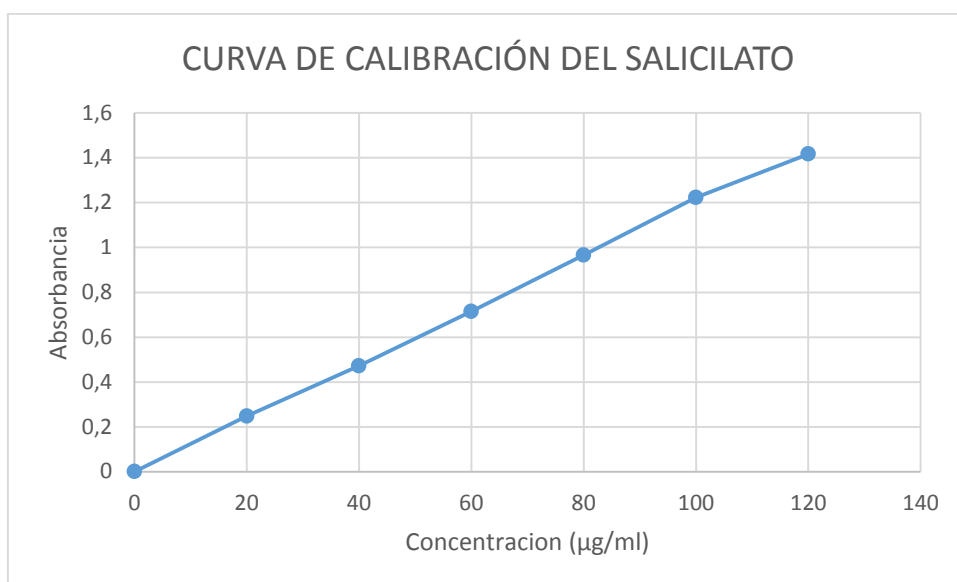
### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 RESULTADOS

##### 3.1.1 Precisión del método analítico

Previo el inicio del análisis farmacocinético, lo primero que se obtuvo fue la curva de calibración del salicilato (figura 1), donde  $r^2=0.9992$  y la ecuación correspondiente es  $y = 0.239x - 0.236$ .

**Figura 1: Curva de calibración del salicilato. Fuente: La Autora**



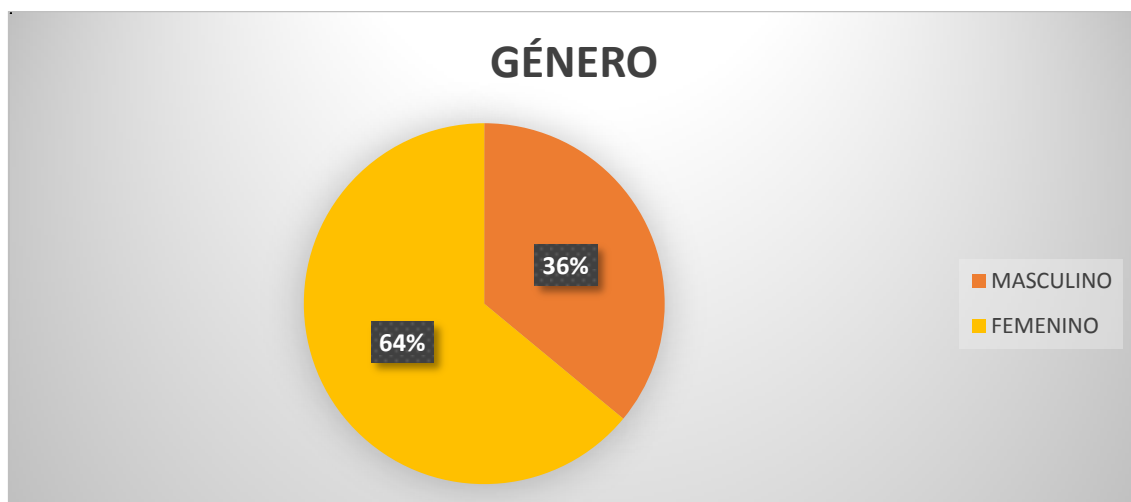
##### 3.1.2 Medidas antropométricas, estadística descriptiva de las variables

Para esta investigación evaluamos 25 individuos de ambos sexos en edades comprendidas entre 18 y 35 años, cuyos datos antropométricos constan en la siguiente tabla:

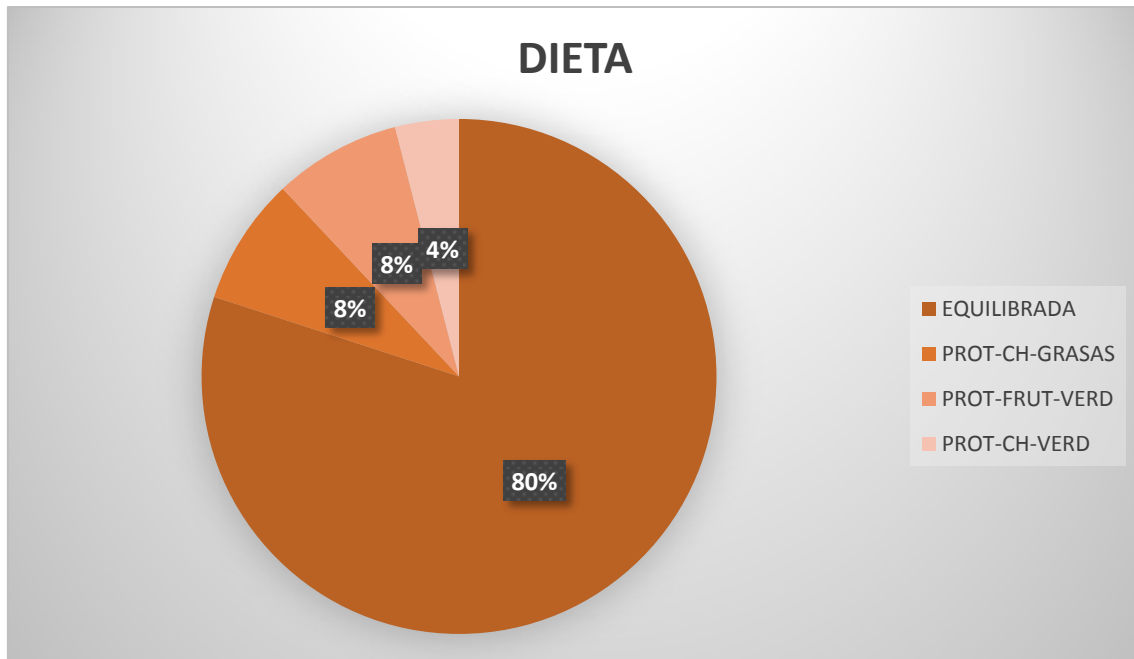
**Tabla 1. Medidas antropométricas de los voluntarios sanos. Fuente: La Autora**

Parámetro o medida	Valor Mediana (IC)	Rango
Edad (años)	25	31-18
Peso (kg)	59,1	95-38
Talla (m)	1,635	1,82-1,48
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,0	32,1-16,3
<i>Parámetros bioquímicos clínicos</i>		
Hemoglobina(mg/dL)	15,5	18,5-8,8
Hematocrito (%)	46,8	56,1-39,9
TP(min)	12,1	12,9-11,7
TPT(min)	27,2	35,8-20,8
INR	1	1-1
Creatinina plasmática(mg/dL)	0,76	0,99-0,54
Posología	1000mg STAT, PO	

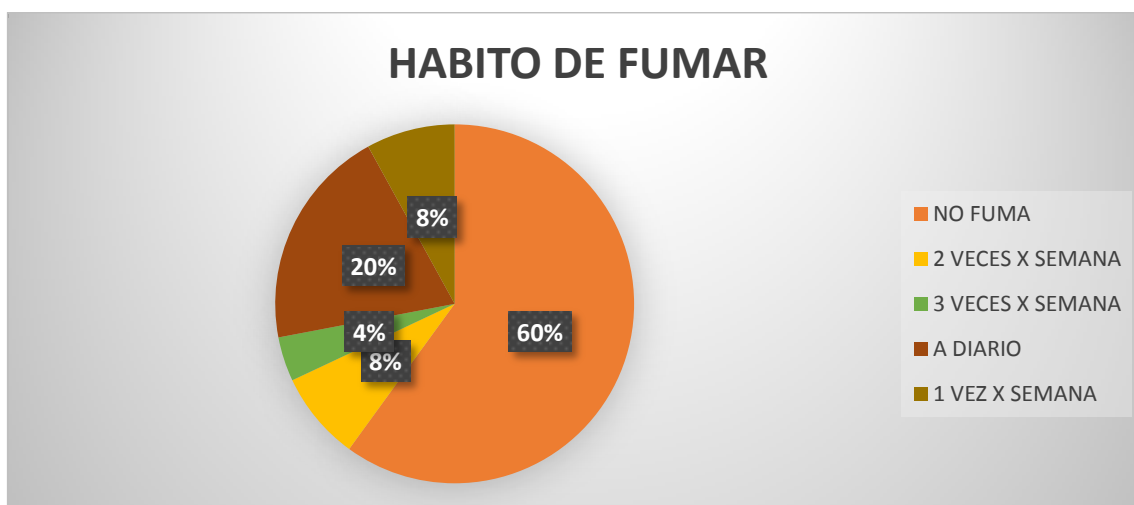
**Figura 2. Gráfico del porcentaje de voluntarios según el género, se puede observar que en su mayoría (64%) pertenecen al género femenino. Fuente: La Autora**



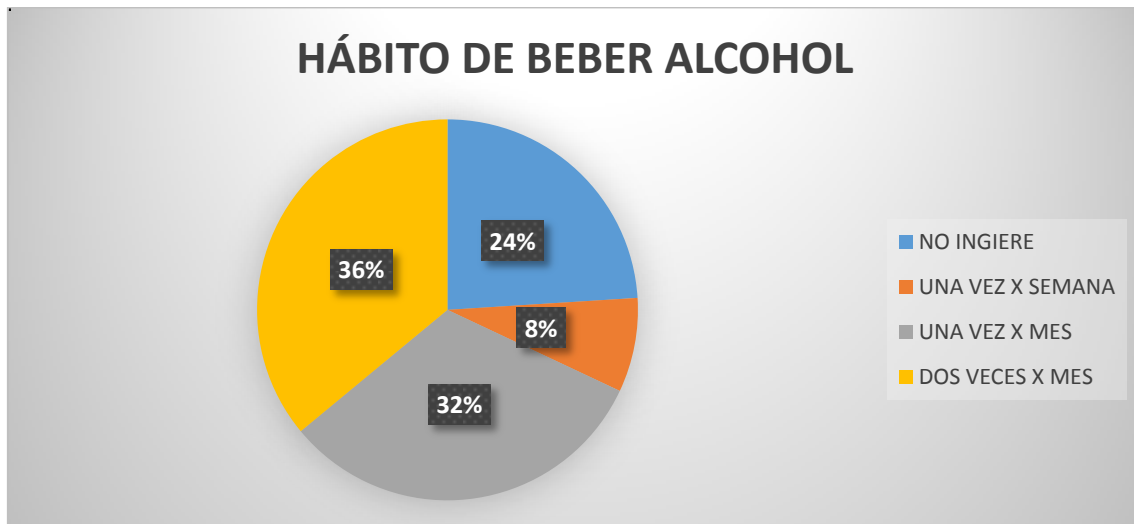
**Figura 3. Prevalencia del tipo de dieta de los 25 voluntarios; se puede observar que la mayoría de la población mantiene una dieta equilibrada (80%). Fuente: La Autora.**



**Figura 4. Prevalencia del Hábito de fumar en los 25 voluntarios, se puede observar la clasificación de los fumadores y no fumadores donde el 60% indica no fumar, mientras que el resto en mayor o en menor proporción son fumadores, por lo cual esto puede tener influencia en el metabolismo de ASA. Fuente: la Autora**



**Figura 5. Prevalencia del hábito de ingerir alcohol en los 25 voluntarios; se puede observar la clasificación de los bebedores y no bebedores donde apenas el 24% indica no ingerir bebidas alcohólicas mientras que el resto si se consideran bebedores sociales, lo que pudiera tener influencia en el metabolismo y sistema enzimático hepático. Fuente: La Autora.**

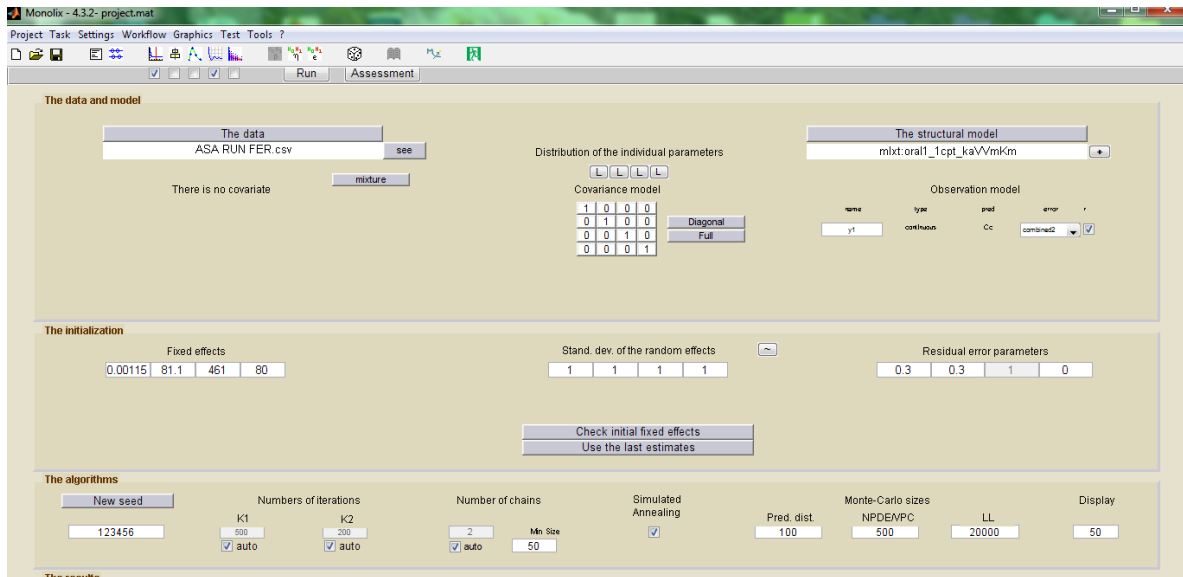


### 3.1.3 RESULTADOS DE FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL

#### Determinación de la función objetivo

Se obtuvieron los siguientes resultados indicados en la tabla 2. Además se presenta la interfaz del modelo que reprodujo el mejor ajuste (ver figura 6). Cabe señalar que no se han registrado los 24 algoritmos utilizados. El modelo del mejor ajuste se consideró aquel que presentó el menor valor absoluto de los criterios de información de  $-2\text{Log}$  verosimilitud ( $-2\text{Log}$  Likelihood), Akaike (AIC) y Bayes (BIC).

Figura 6. Interfaz de ajuste de algoritmo óptimo. Fuente: La Autora.



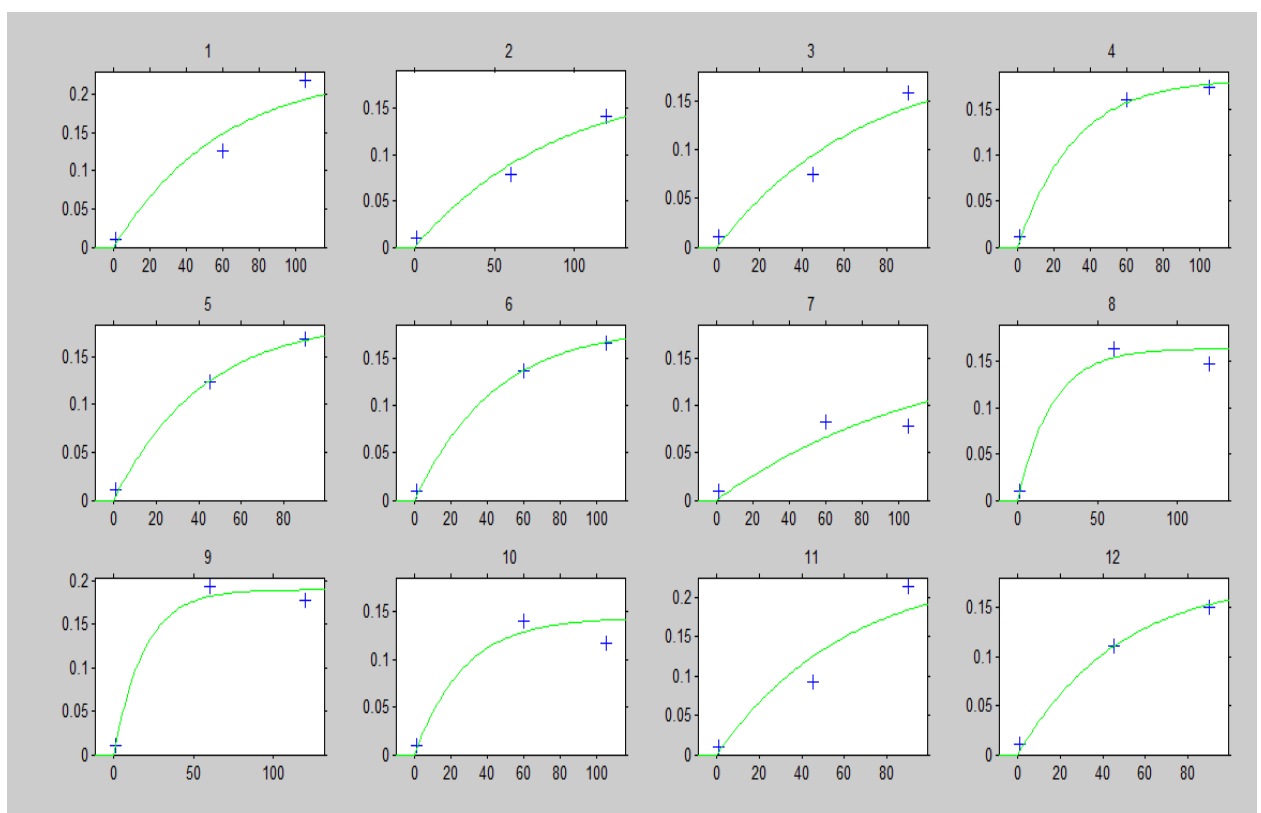
Modelo poblacional	-2Log Likelihood	AIC	BIC
estructural, error residual			
oral1_1cpt_kaVk , constant	-334.77	-318.77	-309.02
oral1_1cpt_kaVk , proporcional	-410.30	-394.30	-385.55
oral1_1cpt_kaVk , comb1	-116.98	-98.88	-88.01
oral1_1cpt_kaVk , comb2	<b>-18.25</b>	<b>-36.25</b>	<b>-47.22</b>
oral1_1cpt_kaVk , proporcionalc	-431.52	-413.52	-402.53
oral1_1cpt_kaVk , proporcional1c	-436.22	-416.22	-404.03
oral1_1cpt_kaVCl , comb2	-405.90	-387.90	-376.93
oral0_1cpt_koVk , comb2	-100.26	-84.26	-74.51
oral0_1cpt_koVk , comb1	-100.26	-82.26	-71.29
oral0_1cpt_TlagTk0Vk	-291.00	-271.00	-258.81
mixt:oral0_1cpt_Tk=VvmKm, comb2	<b>2059.15</b>	<b>2001.5</b>	<b>2094.5</b>

Según lo indicado el mejor modelo fue el algoritmo *mixt:oral0\_1cpt\_Tk=VVmKm, comb2* que registró un valor de función objetivo, es decir con menos error en los 3 criterios estudiados.

### Resultados de los parámetros farmacocinéticos por covariables

El ajuste de efectos fijos de los perfiles PopPk se muestra en la figura 8.

**Figura 8. Ajuste de efectos fijos**



El ajuste de efectos fijos es una aplicación que sirve para que los cálculos de parámetros poblacionales tengan un punto de partida.

El impacto de cada una de las variables se muestra en la tabla 3 en la misma que constan los valores de beta significan el estimado poblacional y omega ( $\omega$ ) indica la variabilidad interindividual y han sido remarcados los parámetros que presentaron diferencias estadísticas significativas para un nivel de confianza del 95%.

**Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos poblacionales e impacto de las covariables**

Modelo	Ka/F (beta; $\omega$ ) ( $h^{-1}$ )	Vd/F(beta; $\omega$ ) (L)	Vmax/F(beta; $\omega$ ) (mg/h)	Km/F(beta; $\omega$ ) (mg/L)
<b>Sn covariables (oral1_1cpt_kaVk , comb2)</b>	0.001	107	435	64
<b>Género: Femenino/masculi no</b>	0.0006/ 0.001 7%	59.1/ 104 11%	<b>213/ 82.5</b> <b>12%</b>	<b>52.3/ 10.6</b> <b>9%</b>
<b>Edad (años)</b>	<b>0.108;</b> <b>15%</b>	<b>1.4*10<sup>4</sup></b> ; <b>18%</b>	<b>7.31*10<sup>5</sup>; 39%</b>	780; 68%
<b>Peso(Kg)</b>	0.0001; 17%	20; 18%	<b>2.07, 50%</b>	2.91, 41%
<b>Talla (m)</b>	44; 75%	2.13*10 <sup>6</sup> ; 66 %	ND	ND
<b>IMC(Kg/m<sup>2</sup>)</b>	2.45e- 005; 56%	3.07;58%	63.5; 52%	<b>673; 30%</b>
<b>Hábito fumar</b>	<b>0.0007;</b> <b>19%</b>	<b>65.1;65%</b>	<b>684; 54%</b>	<b>157 ; 46%</b>
<b>Hábito beber</b>	0.0001; 10%	49.9;8%	390; 15%	130; 7%
<b>Hemoglobina (mg/dL)</b>	0.0001; 62%	0.634; 61%	13.3; 52%	804; 19%
<b>Hematocrito %</b>	0.0001; 24%	0.32; 30%	<b>2.81e+005;</b> <b>21%</b>	<b>2.32e+007;</b> <b>32%</b>
<b>TP (min)</b>	<b>5.73e+01</b> <b>2; 42%</b>	<b>2.4e+018;36</b> <b>%</b>	<b>7.49e+012;22</b> <b>%</b>	0.658;16%
<b>TPT(min)</b>	<b>0.0095;</b> <b>29%</b>	<b>1.02e+03;</b> <b>27%</b>	<b>7.83e+05;</b> <b>14%</b>	<b>1.83e+04;9</b> <b>%</b>

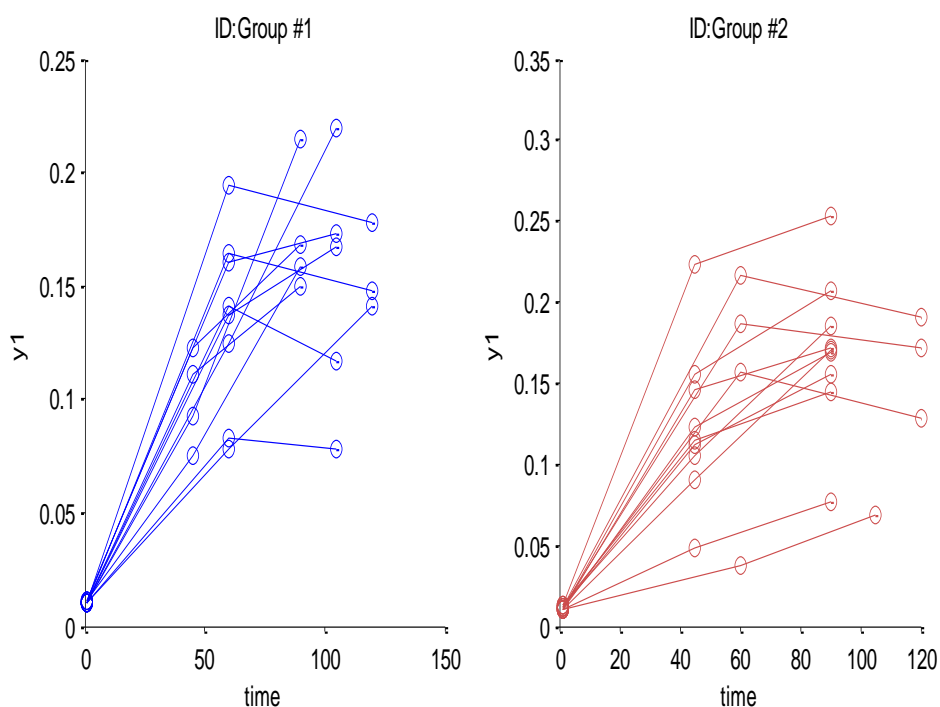


INR	ND	ND	ND	ND
<b>Creatinina plasmática(mg/dL)</b>	<b>7.28e-006;26%</b>	<b>0.56;27%</b>	<b>7.07;52%</b>	<b>105;50%</b>

### Impacto del género sobre la distribución farmacocinética.

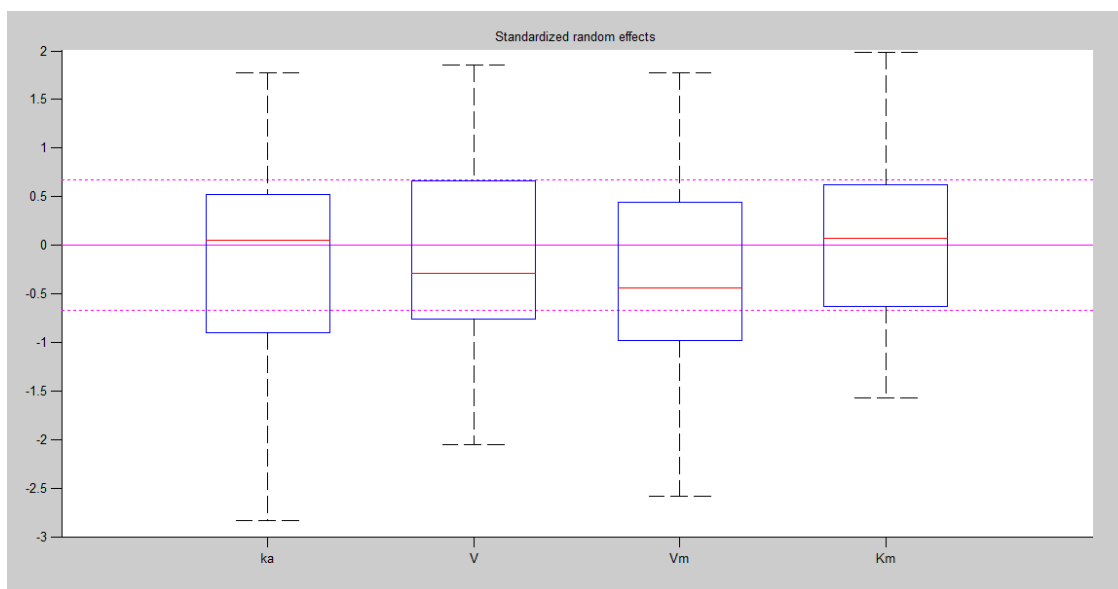
En la figura 9 se muestra el comportamiento de las concentraciones de los voluntarios según su sexo. Se puede apreciar que los varones tuvieron mayor tendencia a eliminar el fármaco. (Group#1) comparado al grupo femenino.

**Figura 9. Distribución de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo según el género Group#1: masculino; Grupo#2: Femenino**



La distribución de la influencia de los efectos aleatorios (residuales) se muestra en la siguiente gráfica donde claramente se aprecia una distribución estable de los parámetros farmacocinéticos.

**Figura 10. Estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de acuerdo a efectos aleatorios**



También se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos individuales (ANEXO 4).

### **Análisis estadístico**

El análisis de normalidad mediante la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov sobre los parámetros farmacocinéticos indicaron un valor de Z-KS de 2.224 con una  $p=0.000101$ , lo que indica que los valores mencionados no tienen una distribución normal por lo cual los siguientes tratamientos estadísticos se evaluaron mediante pruebas no paramétricas.

### **Análisis de correlación (pruebas de asociación):**

Luego de realizar el impacto de cada covariable con el valor de cada una de los parámetros PopPk especialmente con Km como parámetro predictivo de ajuste de dosis pudimos comprobar que solamente peso, IMC, Hb y Hto tuvieron influencia sobre la velocidad de eliminación (Km). En la siguiente tabla (Tabla 4) se puede apreciar lo antes mencionado:

**Tabla 4. Valores de correlación de Spearman.**

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet1)  
 MD pairwise deleted  
 Marked correlations are significant at  $p < 0.05000$

Variable	Ka	Vd	Vmax	Km	sexo	edad	peso	talla	IMC	Fuma	Bebe	Hb	Tho	TP	TPT	Cr
Ka	1.000000	0.997692	-0.634353	-0.995385	-0.358244	-0.006312	-0.545596	-0.239044	-0.540769	-0.215133	-0.025976	-0.407551	-0.416009	-0.018565	-0.008471	-0.048969
Vd	0.997692	1.000000	-0.613580	-0.997692	-0.346688	-0.001973	-0.524390	-0.235182	-0.520000	-0.215133	-0.025976	-0.402158	-0.411776	-0.030169	-0.007701	-0.035859
Vmax	-0.634353	-0.613580	1.000000	0.628967	0.190715	-0.000789	0.323950	0.035342	0.365070	-0.033975	0.000000	0.331921	0.198037	-0.079305	0.191412	-0.134593
Km	-0.995385	-0.997692	0.628967	1.000000	0.346688	-0.016176	0.508966	0.234410	0.503846	0.203810	0.000000	0.420648	0.421012	0.042546	0.036196	0.023906
sexo	-0.358244	-0.346688	0.190715	0.346688	1.000000	-0.005927	0.770419	0.324890	0.635594	0.238145	0.031220	0.625000	0.745809	-0.197561	0.370228	0.503959
edad	-0.006312	-0.001973	-0.000789	-0.016176	-0.005927	1.000000	0.013250	-0.167365	0.085218	-0.046458	-0.193181	0.173069	0.071845	-0.280896	-0.359040	-0.282795
peso	-0.545596	-0.524390	0.323950	0.508966	0.770419	0.013250	1.000000	0.359466	0.895704	0.448372	0.227862	0.453177	0.603782	-0.197364	0.205559	0.383069
talla	-0.239044	-0.235182	0.035342	0.234410	0.324890	-0.167365	0.359466	1.000000	-0.013130	0.341063	0.391226	0.239993	0.462522	0.379806	0.198338	0.080527
IMC	-0.540769	-0.520000	0.365070	0.503846	0.635594	0.085218	0.895704	-0.013130	1.000000	0.294392	0.077929	0.410247	0.391380	-0.336110	0.076627	0.370928
Fuma	-0.215133	-0.215133	-0.033975	0.203810	0.238145	-0.046458	0.448372	0.341063	0.294392	1.000000	0.458831	0.221134	0.345544	-0.267582	0.164370	0.011351
Bebe	-0.025976	-0.025976	0.000000	0.000000	0.031220	-0.193181	0.227862	0.391226	0.077929	0.458831	1.000000	-0.065041	0.097467	-0.124081	0.104025	0.006510
Hb	-0.407551	-0.402158	0.331921	0.420648	0.625000	0.173069	0.453177	0.239993	0.410247	0.221134	-0.065041	1.000000	0.688958	-0.351155	0.378712	0.089786
Tho	-0.416009	-0.411776	0.198037	0.421012	0.745809	0.071845	0.603782	0.462522	0.391380	0.345544	0.097467	0.688958	1.000000	-0.215560	0.354074	0.444252
TP	-0.018565	-0.030169	-0.079305	0.042546	-0.197561	-0.280896	-0.197364	0.379806	-0.336110	-0.267582	-0.124081	-0.351155	-0.215560	1.000000	0.019168	-0.103529
TPT	-0.008471	-0.007701	0.191412	0.036196	0.370228	-0.359040	0.205559	0.198338	0.076627	0.164370	0.104025	0.378712	0.354074	0.019168	1.000000	-0.117738
Cr	-0.048969	-0.035859	-0.134593	0.023906	0.503959	-0.282795	0.383069	0.080527	0.370928	0.011351	0.006510	0.089786	0.444252	-0.103529	-0.117738	1.000000

Los celdas con color rojo indican la una significancia estadística de  $p < 0.05$ , y el signo negativo explica una correlación inversa. Se estima que los valores de Spearman superiores a 0.4-0.6 son considerados moderados y superiores a 0.6 se establecieron como buena fuerte correlación.



### 3.2 DISCUSIÓN

Según los hallazgos encontrados al finalizar este trabajo se pudo observar que el modelo que mejor se ajustó fue un modelo Michaeliano (modelo de orden cero), no se han realizado estudios de PopPk de AAS, sin embargo si hay reportes de otros fármacos de uso crónico que han sido administrados por vía oral como un AINE. COX2 selectivo, meloxicam (utilizado en artritis reumatoide) (22). Además la metformina (utilizado para diabetes) (23) de acuerdo a los trabajos de Barranco M et al (23), indican que su mejor modelo fue es similar al de nuestro estudio, lo que para nuestro caso es importante tomar en consideración puesto que la metformina utiliza una vía metabólica general oxidativa a nivel hepático, tal como el AAS, y por tanto se infiere que el sistema enzimático sea el que regule su biodisponibilidad y eliminación.

Por otro lado es posible tomar como referencia este estudio poblacional debido a que aparte de analizar el fármaco en pacientes enfermos se lo realizó en individuos sanos, pudiendo así encontrar la relación entre los parámetros farmacocinéticos evaluados con las covariables analizadas. Mientras que en el estudio farmacocinético realizado por Meineke I. et al y Türk D et al (22) el modelo farmacocinético poblacional se ajusta a un modelo monocompartimental de primer orden, las diferencias entre este estudio y el de AAS pueden deberse a que la población de estudio son personas que presentan artritis reumatoide y además en la mayoría de los casos se les administra medicación concomitante, lo cual va a causar distinto impacto de las covariables analizadas sobre los parámetros farmacocinéticos estudiados.

Los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en este estudio son:  $Ka/F=0,001h^{-1}$ ,  $Vd/F=107L$ ,  $Vmáx/F=435mg/h$  y  $Km/F=64mg/L$ .

Entre las covariables que presentan impacto en la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos en el estudio tenemos:

- Género: esta covariable no presenta influencia ni en la velocidad de absorción, ni en el volumen de distribución, pero si en la velocidad máxima, y en cinética de eliminación, como lo explica Schrör et al (13)



que después de realizar un estudio en voluntarios sanos, de ambos géneros, tras administrar vía oral AAS 1000mg no se detectaron diferencias significativas con respecto a la vida media y al volumen de distribución, pero si hay diferencias en cuanto a la eliminación, la eliminación de AS en las mujeres es más lenta, es decir hay una mayor eliminación en los hombres (22,24) debido también a las diferencias fisiológicas existentes entre géneros (25).

- Peso e Índice de masa corporal: estas covariables van a intervenir sobre la Velocidad máxima, debido a que mientras más haya un aumento excesivo de peso menor será la respuesta bioquímica de la aspirina (15), así como también se presentará una disminución en el aclaramiento renal (26,27,28).
- Hábito de fumar: este hábito interfiere tanto en la absorción, el volumen de distribución, en la velocidad máxima y en la constante de eliminación; esto se debe a que la nicotina va a competir con los sitios activos de unión a la aspirina, evitando que se absorba la cantidad normal que se absorbería en una persona no fumadora, al no haber la suficiente absorción va a haber modificaciones tanto en el volumen de absorción, en la velocidad máxima y en la cinética de eliminación (29,30,31).
- Con respecto a las demás covariables que tenemos están el hematocrito, Tp y Tpt y la creatinina. Las pruebas de Tp y Tpt que se les realizó a los pacientes fueron con el fin de evitar posibles complicaciones debido a que uno de los mecanismos de acción de AAS es ser antiagregante plaquetario.



## CAPITULO IV

### 4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

#### 4.1 CONCLUSIONES

Luego de finalizado este estudio se pudo concluir que las covariables estudiadas que presentaron variabilidad inter e intraindividual en los parámetros farmacocinéticos (constante de absorción, volumen de distribución, velocidad máxima y constante de eliminación) de la aspirina son género, peso e índice de masa corporal, edad y el hábito de fumar.



## 4.2 RECOMENDACIONES

Al finalizar este estudio, se recomienda seguir con la realización de este tipo de investigaciones, utilizando la misma metodología seguida en este trabajo o con algunas modificaciones. Puesto que este es un estudio piloto y se trabajó con individuos sanos, se puede continuar con este estudio realizándolo en individuos pero que presenten alguna patología de base o que se les administre terapia concomitante.



## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Rollins D. Remington Farmacia Buenos Aires: Panamericana; 2003.
2. Flórez J. Farmacología Humana. Cuarta Edición ed. Barcelona: MASSON; 2003.
3. Fuentes R. Farmacocinética. [Online]. [cited 2014 10 18. Available from: [http://tienda.enfermeria21.com/attachment.php?id\\_attachment=7](http://tienda.enfermeria21.com/attachment.php?id_attachment=7).
4. Carcamo EC. Introducción a la Farmacocinética Washington D.C.; 1982.
5. Garduño LMB, SJC, MHL, PMDCC, MaFJF, & CSIP. La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. Medicina Interna de México. 2011;: p. 370-377.
6. Moltó J. Farmacocinética poblacional de lopinavir y ritonavir en pacientes adultos infectados por el VIH. Tesis. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Medicina; 2008.
7. Calvo Malvar M, & BEAJ. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. Revisión de métodos. Química Clínica. 2004;: p. 417-422.
8. Korolkovas A. BJ. Compendio esencial de química farmacéutica España: Reverté; 1983.
9. Vademécum. PR. Venezuela: G.E.I. S.A; 2002.
10. IQB V. Salud.es. [Online].; 2013 [cited 2014 Abril 06. Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a015.htm>.
11. Mendoza N. Farmacología médica México: Editorial Médica Panamericana ; 2008.
12. Índice de tóxicos: ácido acetilsalicílico. [Online]. [cited 2014 Abril 16. Available from: <http://wzar.unizar.es/stc/toxicologianet/pages/x/x02/x02a/05.htm>.
13. Schrör K. Acetylsalicylic Acid Alemania: Wiley-Vch; 2009.
14. Rainsford KD. Aspirin and Related Drugs Londres: K.D. Rainsford; 2004.
15. Roca B. PG. Variability in the responsiveness to low-dose aspirin: pharmacological and disease-related mechanism. Hindawi. 2012; Volume 12.
16. Waksman J. Intoxicación por Analgésicos: Acetaminofén y Salicilatos. EEUU: Universidad de Colorado, Centro de Ciencias de la Salud; 2007.





17. Suz EA. Determinación de la concentración plasmática y salivar de salicilato, en niños con artritis crónica juvenil, mediante cromatografía líquida de alta resolución. Madrid: Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Departamento de Pediatría; 1991.
18. Levy G. Pharmacokinetics of salicylate elimination in man. Journal of pharmaceutical sciences. 2006 September; 54.
19. López N. Validación del método de Trinder modificado por Bauer, Ackermann y Toro para determinación de salicilatos en sangre. Tesis. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2006.
20. Trinder P. Rapid determination of salicylate in biological fluids. Biochemical Journal. 1954 June;(57-59).
21. SAS L. Monolix v4.3.1 Users Guidelines. [Online].; 2014 [cited 2014 Abril 03. Available from: <http://www.lixoft.eu/wp-content/resources/docs/UsersGuide.pdf>.
22. Ingolf Meineke DT. Population pharmacokinetic analysis of meloxicam in rheumatoid arthritis patients. Br J Clin Pharmacol. 2003 January.
23. Barranco M. Farmacocinética poblacional de metformina en mexicanos. Tesis. México: Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina; 2009.
24. Graham GG CGDRPP. Patterns of plasma concentrations and urinary excretion of salicylate in rheumatoid arthritis. Pubmed. 1977 Octubre.
25. Tmavská Z TK. Sex differences in the pharmacokinetics of salicylates. Pubmed. 1983.
26. Hanley MJ ADD. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. Pubmed. 2010.
27. G C. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. Pubmed. 2000 September.
28. G. C. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. Pubmed. 1993 August.
29. Lucas C. MJ. Smoking and drug interactions. Australian Prescriber. June 2013; 36.
30. Smoking and drug interactions. Uk Medicines Information, Medicines Information Centre Pharmacy Department; 2007.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

31. Miller L. Recent Developments un the study of the effects of cigarette smioking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. Clinical Pharmacokinetics. 1989 August; 17.



## 6. ANEXOS

### 4.1. ANEXO 1:

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO VOLUNTARIO PARA LA PARTICIPACIÓN DE ADULTOS EN EL ESTUDIO DE FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL ÁCIDO ACETIL SALICILICO (AAS) ORAL EN INDIVIDUOS SANOS**

Estimado Paciente:

La presente tiene por objetivo informarle que Ud. puede participar en el estudio investigativo que se va a realizar con la participación de los docentes y estudiantes de la carrera Bioquímica y Farmacia de la Universidad de Cuenca. El estudio que se va a desarrollar es: "FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL ÁCIDO ACETIL SALICILICO (AAS) ORAL EN INDIVIDUOS SANOS". Este estudio está autorizado y con visto bueno por las autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Cuenca.

#### **PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO:**

- 1) Establecer el mejor modelo farmacocinético poblacional para AAS mediante modelización de efectos mixtos y bayesianos.
- 2) Determinar tanto la variabilidad intra como la interindividual de los parámetros farmacocinéticos de la aspirina oral.
- 3) Establecer los factores de impacto causantes de la variabilidad intra e interindividual de los parámetros farmacocinéticos en los pacientes para un ajuste de dosis.
- 4) Asociar los parámetros farmacocinéticos poblacionales con las covariables de interés/edad, sexo, peso, talla, hábitos, parámetros clínicos hepato-renales, etc.).
- 5) Definir la expresión general para el modelo poblacional

**IMPORTANCIA DEL ESTUDIO:** Si Ud. participa en este estudio, usted podrá ayudar a la determinación de los parámetros farmacocinéticos de AAS en la población del Austro del País.



**PROCEDIMIENTOS A SEGUIR:** Si Ud. participa en este estudio se realizará el siguiente procedimiento:

Cada paciente voluntario sano tomará 1000mg de aspirina con 500ml de agua (en ayunas).

Se realizará 3 tomas de muestra de sangre (una antes de la toma de las tabletas y las demás a distintas horas) en la vena superficial de la flexura del codo, en cada procedimiento se extraerá 1 tubo de muestra con capacidad aproximada de 4ml de sangre.

Preparación del paciente para la toma de la muestra:

1. Correcta identificación del paciente (dos nombres y dos apellidos)
2. Posición (sentado)

Técnica:

1. Aplicar el torniquete
2. Cerrar el puño del paciente
3. Seleccionar la vena superficial de la flexura del codo o lugar de punción
4. Limpiar con alcohol el lugar elegido para realizar la punción
5. Practicar la punción.
6. Liberar el torniquete
7. Abrir el puño del paciente
8. Extraer la aguja
9. Presionar suavemente el lugar de la punción con algodón humedecido en alcohol
10. Etiquetar correctamente cada tubo.
11. Traslado y procesamiento de las muestras de sangre en los laboratorios de la Universidad de Cuenca.

**RIESGOS:** Si usted acepta participar en este estudio le informamos que la administración de este medicamento es segura, es decir, no provocará ningún riesgo a su salud, ya que la dosis administrada se encuentra dentro del rango



terapéutico para AAS. Los exámenes que se van a realizar (toma de muestra de sangre post-administración de AAS) no genera ningún riesgo para su salud.

**BENEFICIO:**

Si Usted autoriza su participación en este estudio, tendrá el siguiente beneficio:

- Conocer cómo puede obtener efectividad o riesgo al consumir los salicilatos.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito. Sus respuestas a las encuestas serán codificadas y anónimas. Si alguna de las preguntas durante las encuestas le parece incómoda, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador.

Usted puede retirarse en cualquier momento si así lo desea.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación a la Dra. Maritza Ochoa/Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Cuenca. Celular: 0998052559

Desde ya le agradecemos su participación.

Yo,

con CEDULA:

---

Acepto voluntariamente participar en esta investigación. He sido informado/a en todos los aspectos de este estudio: "FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL ÁCIDO ACETIL SALICILICO (AAS) ORAL EN INDIVIDUOS SANOS"

-----

Firma del Paciente Voluntario

---

Dra. Maritza Ochoa

CI: 0301843090

Celular: 0998052559



## 6.2 ANEXO 2

### PERMISO DEL COMITÉ DE BIOETICA

**Doctores**

Maritza OCHOA, Fausto ZARUMA TORRES y María FERNANDA ZARUMA V.

INVESTIGADORES DEL PROYECTO FARMACOCINETICA POBLACIONAL

Cuenca

De nuestra consideración

El Comité de Bioética (COBI), se complace en informar a usted que el 27 JUN 2014, aprobó los siguientes documentos correspondientes al Protocolo de investigación: "Farmacocinética poblacional del Acido Acetil Salicílico (ASA) oral en individuos sanos"

1. Protocolo de estudio fechado el 26 MAY 2014
2. Formulario de Consentimiento Informado fechado el 26 MAY 2014
3. Recomendamos observar las normas sobre GCP y Helsinki

Muy atentamente,



COBI IEPIDNPI12575412

Dr. Edmundo ESTEVEZ M.  
By BIOETHICS COMMITTEE  
COBI



BIOETHICS COMMITTEE COBI - ASFORUM

FEDERALWIDE ASSURANCE FWA00002482 IEC IORG0001932 IRB00002438

IEPIDNPI 125754-12 / 132854-13

Quito - ECUADOR

### 6.3 ANEXO 3

#### PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS



Toma de muestra (en ayunas M1)



El paciente toma 1g de ASA



Toma de muestra a los 60 minutos (M2) y a los 120 minutos (M3).



Procesamiento de la muestra

### Procesamiento de las muestras



Centrifugar las muestras  
(5min/2000rpm)



Colocar 5ml del  
sobrenadante +1ml de  
reactivo de Trinder



Centrifugar  
(5min/2000rpm)



Leer el sobrenadante a  
540nm en el  
espectrofotometro  
frente a blanco de  
reactivo.







6.4 ANEXO 4:

**TABLA DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUALES:**

Los valores obtenidos para cada voluntario se encuentran en la siguiente tabla, la cual muestra las medianas, promedios y desviación estándar de la constante de velocidad de absorción, volumen aparente de distribución, velocidad máxima y constante Mickaelis -Menten

ID	Ka	Vd	Vm	Km	Ka	Vd	Vm	Km	Ka	Vd	Vm	Km
	Moda	moda	moda	Mod	mean	mea	me	me	sd*	sd*	sd*	sd*
				a	*	n*	an*	an*				
	0.000											
1	9785		150.4	29.4	0.001	137.	147.	35.0	0.000	97.1	20.	23.
	7	107.4	8	33	2622	42	99	91	90714	03	643	245
	0.000				0.000							
2	1402		156.0	138.	1934	21.7	157.	162.	0.000	24.1	19.	94.
	2	15.99	9	37	8	74	19	53	22097	63	881	179
	0.000				0.000							
3	1377	15.70	155.7	141.	1993	22.4	144.	163.	0.000	22.0	22.	99.
	5	7	6	19	8	83	93	93	20101	94	982	99
	0.000											
4	4554	50.72		54.4	0.001	130.	151.	60.2	0.002	233.	19.	38.
	7	2	153.1	39	2124	32	58	32	2269	75	825	917
	0.000				0.000							
5	3008	33.79		75.4	4797	52.6	154.	89.9	0.000	97.6	19.	54.
	6	1	153	74	4	6	24	47	9263	66	586	818
	0.000				0.000							
6	3861	43.19	151.8	61.3	7797	84.2	152.	76.9	0.001	156.	22.	45.
	6	3	3	03	1	69	32	02	4911	31	677	443
	2.25E	2.655	163.7	605.	3.49E	4.04	169.	874.	4.44E-	4.98	20.	957
7	-05	5	1	91	-05	63	45	7	05	76	176	.98
8	0.000	71.33	155.0	41.0	0.001	156.	156.	60.5	0.002	265.	19.	50.



	6446	8	2	26	4605	34	16	69	5339	21	469	484
	6											
	0.001	155.4	153.8	21.9	0.002	221.	155.	29.0	0.001	182.	23.	23.
9	428	7	2	08	0673	74	5	14	7358	82	544	747
	0.000				0.000							
	2198	24.81	160.8	98.3	8722	92.5	159.	143.	0.002	265.	19.	123
10	6	4	9	56	3	32	66	99	5575	43	544	.62
					0.000							
	0.000	60.01		46.9	8646	94.4	149.	51.9	0.000	91.1	16.	33.
11	5402	7	148.6	84	5	64	42	94	85565	84	609	414
	0.000				0.000							
	2117	23.88	161.4	102.	3203	35.5	163.	123.	0.000	48.6	23.	74.
12	4	9	4	6	2	09	11	03	45068	55	066	301
	8.28E	0.997		1341	1.28E	1.51	174.	179	1.21E-	1.39	25.	121
13	-06	19	164.9	.3	-05	25	07	3.7	05	82	615	4.7
	4.90E	0.598	153.8	1959	5.99E	0.72	155.	227	3.05E-	0.36	21.	145
14	-06	49	9	.3	-06	612	33	6.7	06	276	417	3
					0.000							
	0.000	47.36	161.6	59.3	9873	106.	162.	84.2	0.001	168.	23.	62.
15	426	6	7	11	3	13	93	47	6055	59	59	279
	0.000				0.000							
	1895	21.47	156.3	109.	4044	43.9	157.	140.	0.001	149.	20.	102
16	5	5	2	6	3	87	54	7	448	74	356	.79
	0.001	175.0	152.1	19.9	0.002	247.	141.	25.4	0.001	184.	18.	22.
17	6121	8	8	18	2964	18	34	49	7446	87	875	052
	0.001	109.8	154.8	29.0	0.001	186.	155.	39.1	0.002	217.	17.	31.
18	0022	7	3	84	7305	09	04	47	0623	03	829	688
	0.002	306.3	144.5	12.5	0.003	348.	147.	13.8	0.001	178.	17.	5.6
19	8496	1	1	14	2589	54	58	07	6915	37	898	361
	0.000	17.62	153.9	127.	0.000	61.0	155.	163.	0.002	270.	21.	105
20	1548	6	7	5	5752	5	38	95	625	3	129	.39



	2				2							
	0.000				0.000							
	3568	39.90		66.6	5937	64.8	157.	79.6	0.001	127.	18.	46.
21	2	1	158.2	16	2	86	23	97	2156	89	7	384
	0.000				0.000							
	4184	46.68	152.7	58.1	7341	80.4	155.	54.5	0.000	81.2	18.	27.
22	7	8	9	28	3	15	87	16	76747	83	965	722
	0.000				0.000							
	2326	26.24	155.0	93.3	4677	51.6	151.	86.4	0.000	82.3	19.	54.
23	3	2	2	87	8	58	24	64	77498	82	979	756
	0.000											
	8255	90.92	149.4	33.6	0.001	152.	149.	44.5	0.001	186.	18.	32.
24	9	4	4	56	4131	4	78	56	7609	03	29	879
	0.000				0.000							
	4242	47.30	156.8		7500	81.5	156.	75.9	0.001	122.	20.	54.
25	9	1	7	57.8	2	96	34	12	1628	75	204	095

## 6.5 ANEXO 5:



## CERTIFICADO MÉDICO DE LOS PACIENTES REVISADOS

Cuenca, 10 de Noviembre de 2014

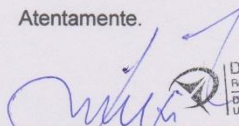
Dr.  
FREDDY MAXI  
MEDICO DEL DISPENSARIO MEDICO DE LA UNIVERSIDAD DE CUENCA  
Ciudad.-

CERTIFICO:

Que se les ha realizado la revisión metabólica de los pacientes que van a participar en la tesis con el tema "FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL ÁCIDO ACETIL SALICILICO (ASA) ORAL EN INDIVIDUOS SANOS", la misma que será realizada por la estudiante María Fernanda Zaruma Villamarín y dirigida por la Dra. Maritza Ochoa, y se ha observado que ningún paciente presenta ninguna alteración en su estado de salud, por lo cual los pacientes son aptos para la administración de Ácido Acetil Salicílico.

Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad y autorizo a la interesada a hacer uso de este documento en lo que creyera conveniente.

Atentamente.

  
Dr. Freddy Maxi M.  
Reg. MFP L.VIF 1856 N°. 4792  
Dispensario Anastro I.E.S.S.  
Universidad de Cuenca

Dr. Freddy Maxi  
MEDICO DEL DISPENSARIO MEDICO DE LA UNIVERSIDAD DE CUENCA