

Análisis de Estudio de Ratones a Tratamiento Farmacéutico

Alejandro Ayala Castañeda

April 30, 2025

1 Estudio Mono-Compartimental farmacocinético del Sunitinib + ketoconazol en ratones

En este cuaderno se analiza el comportamiento farmacocinético de una formulación que contiene **sunitinib** combinado con **ketotomasapredatidonazol** en ratones.

Utilizamos un **modelo monocompartimental con absorción de primer orden** para describir la concentración del fármaco en distintos compartimentos: **Plasma, Cerebro, Riñón e Hígado**.

1.0.1 Objetivos

- Estimar los parámetros:
 - k_e : constante de eliminación
 - $t_{1/2}$: vida media
 - k_a : constante de absorción
 - Factor de concentración
- Calcular el error cuadrático total (SSR) y el criterio de información de Akaike (AIC)
- Comparar los valores reales y predichos mediante gráficas

	Cerebro	Plasma	Riñón	Hígado
Tiempo				
0.00	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
0.08	2.375455	1.253699	7.725515	28.739378
0.25	2.428088	1.883693	17.777037	43.681615
0.50	2.473455	1.635242	22.042997	53.189255
1.00	3.671161	2.028957	35.874868	80.544272
2.00	4.597385	2.850109	66.188478	158.306083
4.00	6.108580	3.384569	64.424283	119.348789
6.00	4.235917	2.608140	53.622046	90.896761
8.00	2.888443	1.869260	39.509340	71.328054
12.00	2.103540	1.188970	19.110558	27.001372

1.1 Función analizar_compartimento

Esta función estima los parámetros cinéticos a partir de los datos experimentales de un compartimento dado.

Se realiza el siguiente flujo:

1. Se encuentra el tiempo al que se alcanza la concentración máxima C_{max} (es decir, t_{max}).

2. Se utiliza la fase terminal para ajustar una recta a $(\ln(C))$ y calcular :
 - $k_e = -\text{pendiente}$
 - $t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_e}$
3. Se estima k_a utilizando el **método de bisección** con la ecuación:

$$\ln(x) = k_e \cdot (x - 1) \cdot t_{max}$$

4. Se ajusta el modelo monocompartimental con absorción de primer orden:

$$C(t) = F \cdot (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

Donde F es un **factor de concentración** calculado a partir de C_{max} , k_e , y k_a .

5. Se calcula el **SSR** y el **AIC** para evaluar el ajuste.

1.2 Aplicación del modelo a los compartimentos

Aplicamos la función `analizar_compartimento` a los siguientes compartimentos:

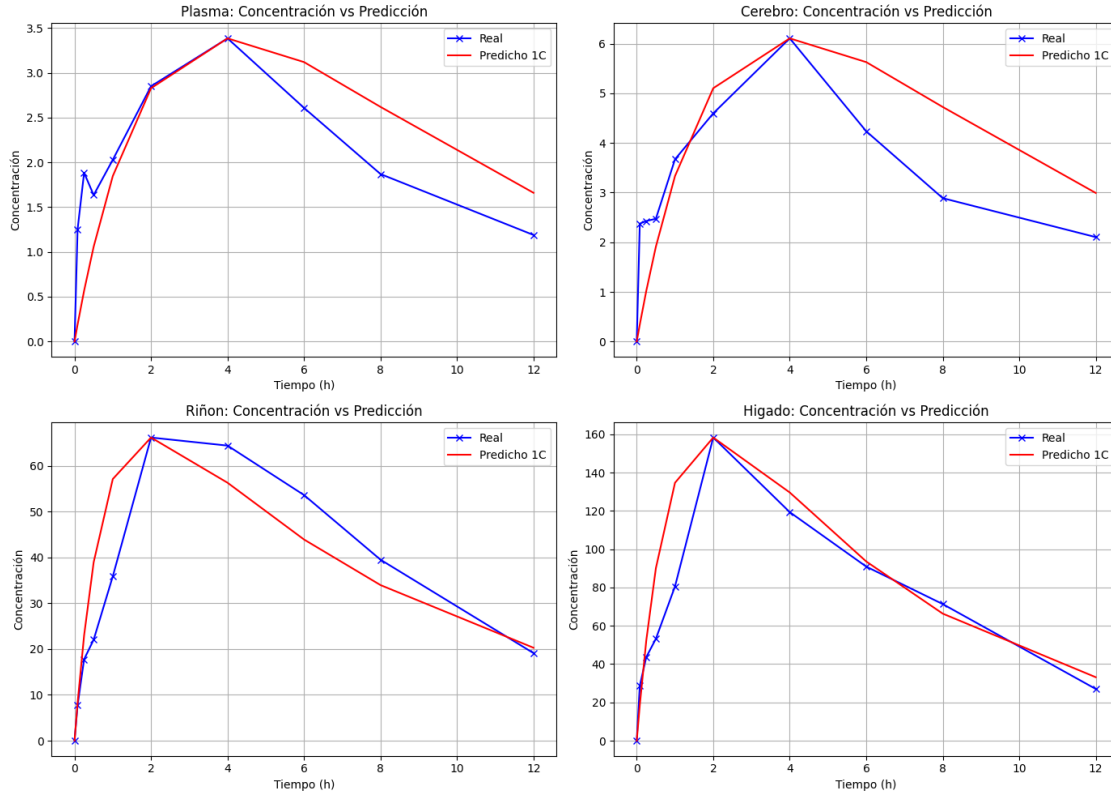
- Plasma
- Cerebro
- Riñón
- Hígado

Y mostramos los parámetros estimados para cada uno.

1.3 Visualización de los modelos

Comparamos la concentración real con la concentración predicha por el modelo monocompartimental con absorción para cada compartimento.

Se espera que el modelo prediga adecuadamente la fase de absorción y eliminación.



2 Estudio Bi-Compartmental farmacocinético del Sunitinib + ketoconazol en ratones

Este análisis se basa en un estudio farmacocinético del fármaco **sunitinib** combinado con **ketoconazol** administrado a ratones. El objetivo es ajustar un modelo bicompartimental con absorción para describir la cinética del fármaco en distintos tejidos (plasma, hígado, riñón y cerebro), y calcular parámetros como:

- Tasa de absorción (k_a)
- Tasas de eliminación de los compartimentos (α , β)
- Concentración máxima (C_{max}) y tiempo a la concentración máxima (T_{max})
- Área bajo la curva hasta infinito (AUC_{inf})
- Semivida terminal ($t_{1/2}$)
- Depuración aparente (CL/F)
- Volumen de distribución aparente (V_d/F)
- Tiempo medio de residencia (MRT)

	Cerebro	Plasma	Riñon	Hígado
Tiempo				
0.00	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
0.08	2.375455	1.253699	7.725515	28.739378
0.25	2.428088	1.883693	17.777037	43.681615

0.50	2.473455	1.635242	22.042997	53.189255
1.00	3.671161	2.028957	35.874868	80.544272
2.00	4.597385	2.850109	66.188478	158.306083
4.00	6.108580	3.384569	64.424283	119.348789
6.00	4.235917	2.608140	53.622046	90.896761
8.00	2.888443	1.869260	39.509340	71.328054
12.00	2.103540	1.188970	19.110558	27.001372

2.1 Modelo bicompartimental con absorción

El modelo describe la concentración del fármaco $C(t)$ en función del tiempo t mediante la siguiente ecuación:

$$C(t) = A \left(e^{-\alpha t} - e^{-k_a t} \right) + B \left(e^{-\beta t} - e^{-k_a t} \right)$$

Donde: - (k_a): constante de absorción - (A), (B): coeficientes de distribución - (α): tasa de distribución (fase rápida) - (β): tasa de eliminación terminal (fase lenta)

2.2 Ajuste del modelo y cálculo de parámetros farmacocinéticos

Se ajusta el modelo bicompartimental a los datos experimentales usando mínimos cuadrados no lineales, y se calculan los siguientes parámetros:

- **C_{max}**: concentración máxima predicha.
- **T_{max}**: tiempo en el que ocurre C_{max}.
- **AUC**—: área bajo la curva desde 0 hasta infinito, usando:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-12h} + \frac{C_{\text{last}}}{\beta}$$

- **t_{1/2}** (semivida terminal):

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\beta}$$

- **CL/F** (depuración aparente):

$$CL/F = \frac{D}{AUC_{0-\infty}} \quad \text{donde } D = 40 \mu g/kg$$

- **Vd/F** (volumen de distribución aparente):

$$Vd/F = \frac{CL/F}{\beta}$$

- **MRT** (tiempo medio de residencia):

$$MRT = \frac{Vd/F}{CL/F}$$

- $SE_{\{AUC_{\{0-\infty\}}\}}$ (error estándar de la AUC extrapolado) :

$$SE_{AUC_{0-\infty}} = \frac{C_{\text{last}}}{\beta^2} \cdot SE_{\beta}$$

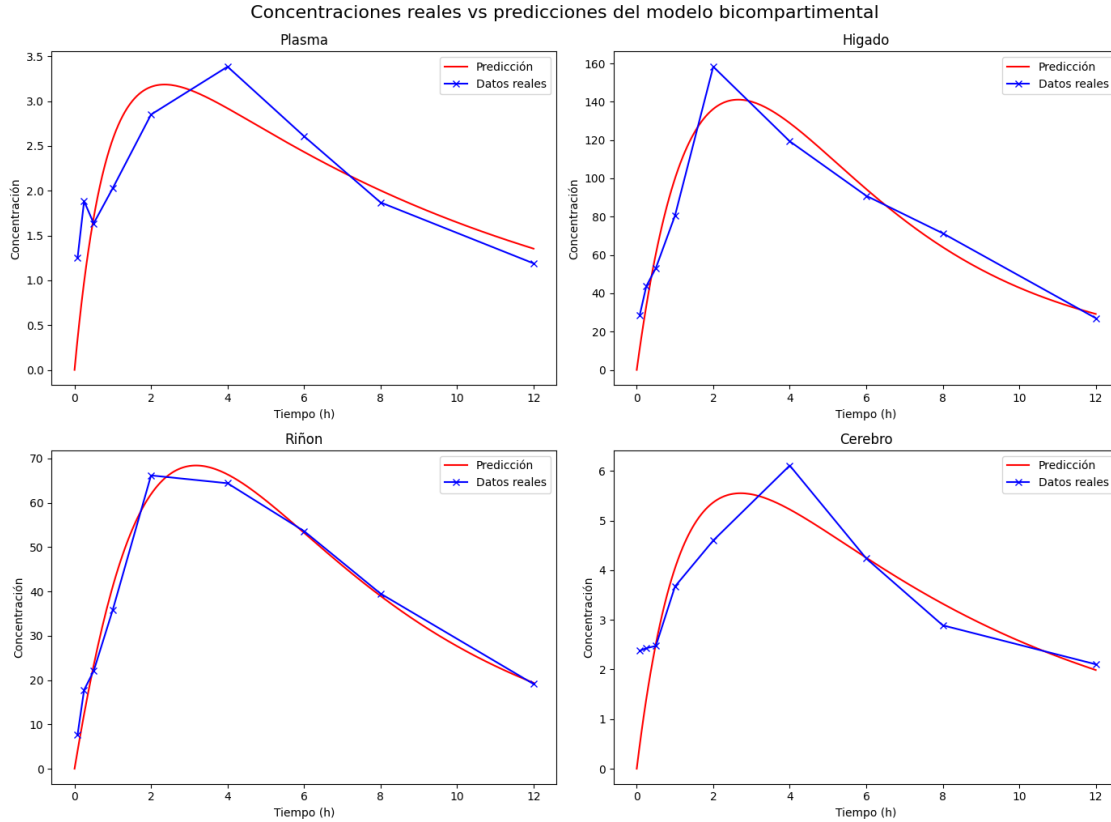
- $SE_{\{CL/F\}}$ (error estándar de la depuración aparente, por propagación):

$$SE_{CL/F} = \frac{D}{AUC_{0-\infty}^2} \cdot SE_{AUC_{0-\infty}}$$

	ka	alfa	beta	Cmax	Tmax	AUC_inf	SE_AUC_inf	t1/2 \
Tejido								
Plasma	1.140	1.141	0.098	3.185	2.352	40.922	17.022	7.069
Higado	0.426	0.399	0.111	141.103	2.653	1273.524	22700.578	6.218
Riñon	0.782	0.794	0.181	68.430	3.196	641.877	85.610	3.838
Cerebro	0.800	0.800	0.130	5.550	2.714	60.887	19.471	5.349
	CL/F	SE_CL/F	Vd/F	MRT	A	B		
Tejido								
Plasma	0.977	0.407	9.969	10.199	0.475	4.390		
Higado	0.031	0.560	0.282	8.971	4669.783	72.466		
Riñon	0.062	0.008	0.345	5.537	4349.814	169.873		
Cerebro	0.657	0.210	5.070	7.717	0.753	9.416		

2.3 Comparación gráfica entre datos reales y predicción del modelo

En esta sección se grafican las concentraciones reales observadas y las curvas predichas por el modelo bicompartimental para cada tejido. Esto permite visualizar qué tan bien se ajusta el modelo a los datos experimentales.



3 Conclusiones del estudio

En esta sección final de nuestro estudio, vamos a **evaluar cuantitativamente el ajuste de nuestros modelos** farmacocinéticos a los datos experimentales obtenidos de ratones tratados con sunitinib. Para ello, utilizaremos dos métricas muy importantes:

- **SSR (Suma de los Cuadrados del Residuo)**: mide el error total entre los valores predichos por un modelo y los valores observados. Cuanto menor sea el SSR, mejor es el ajuste del modelo.
- **AIC (Criterio de Información de Akaike)**: evalúa la calidad de un modelo teniendo en cuenta tanto el ajuste a los datos como la complejidad del modelo (número de parámetros). Un AIC más bajo indica un modelo más eficiente.

Vamos a comparar **cuatro funciones modelo** y determinar cuál se ajusta mejor a nuestros datos reales.

3.1 Cálculo del SSR

El SSR (Suma de los Cuadrados del Residuo) se calcula usando la siguiente fórmula:

$$SSR = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$$

Donde:

- y_i son los valores reales.
- \hat{y}_i son los valores predichos por el modelo.

3.2 Cálculo del AIC

El AIC (Criterio de Información de Akaike) penaliza la complejidad del modelo. La fórmula que usaremos es:

$$AIC = n \cdot \ln \left(\frac{SSR}{n} \right) + 2k$$

Donde:

- n : número de observaciones.
- SSR : suma de los cuadrados de los residuos.
- k : número de parámetros del modelo.

Asumiremos lo siguiente para nuestros modelos: - Modelo 1: 2 parámetros - Modelo 2: 3 parámetros
- Modelo 3: 2 parámetros - Modelo 4: 4 parámetros

3.3 Conclusiones

	Tejido	SSR	AIC
Modelo			
Bicompartimental	CEREBRO	6.324883	6.825402
Monocompartimental	CEREBRO	12.903700	9.242600
Bicompartimental	HIGADO	1485.013923	55.953594
Monocompartimental	HIGADO	4641.323000	62.209800
Bicompartimental	PLASMA	2.322398	-2.191619
Monocompartimental	PLASMA	4.276900	-0.695900
Bicompartimental	RIÑÓN	94.974923	31.207495
Monocompartimental	RIÑÓN	956.999700	47.999200

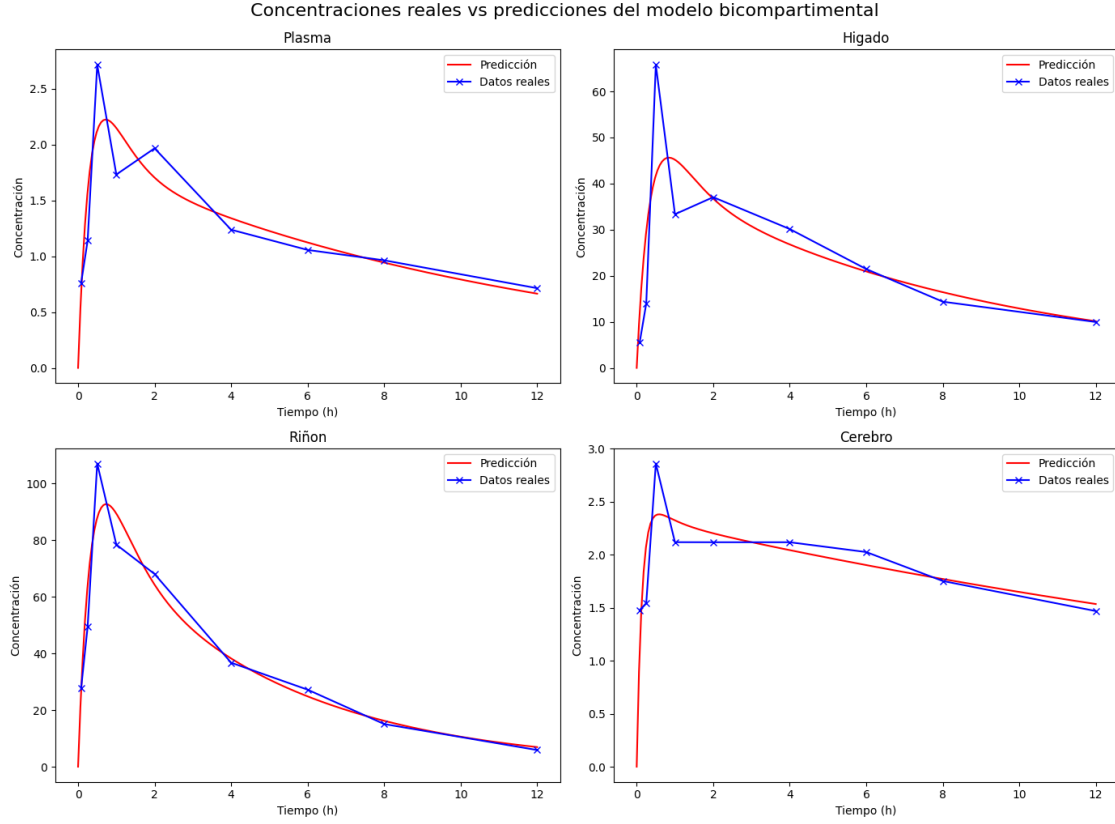
Al comparar los modelos farmacocinéticos mono y bicompartimental en diferentes tejidos (cerebro, hígado, plasma y riñón), se observa que el modelo bicompartimental proporciona un mejor ajuste general a los datos. Esto se evidencia tanto por los valores más bajos de **Suma de los Cuadrados de los Residuos (SSR)** como por los **criterios de información de Akaike (AIC)** más reducidos en todos los tejidos evaluados. En particular, las diferencias son más marcadas en tejidos como el hígado y el riñón, donde el modelo bicompartimental reduce significativamente el error de ajuste en comparación con el monocompartimental. Estos resultados sugieren que el comportamiento farmacocinético del compuesto estudiado se describe mejor con un enfoque bicompartimental, reflejando posiblemente una distribución más compleja en los tejidos analizados.

4 Aplicar modelo Bi-Compartmental sobre los datos de Test

	Cerebro	Plasma	Higado	Riñon
Tiempo				
0.00	0.010000	0.010000	0.010000	0.010000
0.08	1.478175	0.761520	5.620105	27.757062
0.25	1.542916	1.140623	13.975576	49.453853
0.50	2.860693	2.716908	65.792679	107.025753
1.00	2.118253	1.732809	33.339625	78.384621
2.00	2.117737	1.967675	37.041934	68.008447
4.00	2.117785	1.238243	30.133649	36.716059
6.00	2.025212	1.056993	21.450501	27.188582
8.00	1.752101	0.964013	14.368102	15.055364
12.00	1.468479	0.714241	9.960894	5.880010

	ka	alfa	beta	Cmax	Tmax	AUC_inf	SE_AUC_inf	t1/2 \
Tejido								
Plasma	2.245	2.202	0.087	2.225	0.724	22.019	8.047	7.932
Higado	2.102	1.840	0.121	45.624	0.844	359.293	144.925	5.725
Riñon	2.040	2.023	0.213	92.700	0.724	427.977	28.970	3.256
Cerebro	7.039	1.957	0.036	2.381	0.603	65.727	45.382	19.386

	CL/F	SE_CL/F	Vd/F	MRT	A	B
Tejido						
Plasma	1.817	0.664	20.788	11.443	133.456	1.898
Higado	0.111	0.045	0.920	8.260	331.606	43.277
Riñon	0.093	0.006	0.439	4.697	13162.078	89.006
Cerebro	0.609	0.420	17.020	27.967	0.368	2.357



5 Análisis de diferencias de AUC usando el Test de Yuan

En este análisis comparamos los valores de **AUC_{inf}** entre un grupo **control** y un grupo **inhibidor** utilizando el **Test de Yuan**, considerando la varianza en **CL/F** (Clearance/F).

5.1 Funciones utilizadas

5.1.1 Calcular la varianza del AUC_{inf}

La fórmula para la varianza de AUC es:

$$\text{Var}(AUC) = \frac{\text{dosis}^2 \times \text{Var}(CL/F)}{(CL/F)^4}$$

donde:

- $\text{Var}(CL/F) = (SE_{CL/F})^2$

5.1.2 Test de Yuan para comparar AUC_{inf}

El estadístico de prueba (Z) se calcula como:

$$Z = \frac{AUC_{\text{control}} - AUC_{\text{inhibidor}}}{\sqrt{\frac{\text{Var}(AUC_{\text{control}})}{n_{\text{control}}} + \frac{\text{Var}(AUC_{\text{inhibidor}})}{n_{\text{inhibidor}}}}}$$

El valor p (p-value) se calcula como:

$$p\text{-value} = 2 \times P(Z > |z|)$$

	AUC_Control	Var_AUC_Control	AUC_Inhibidor	Var_AUC_Inhibidor	\
Plasma	22.019	0.440896	40.922	0.165649	
Higado	359.293	0.002025	1273.524	0.313600	
Riñon	427.977	0.000036	641.877	0.000064	
Cerebro	65.727	0.176400	60.887	0.044100	

	Z	p-value	Significativo
Plasma	-48.543291	0.0	Sí
Higado	-3254.619643	0.0	Sí
Riñon	-42780.000000	0.0	Sí
Cerebro	20.614417	0.0	Sí

5.2 Interpretación

- Si el valor **p** < **0.05**, se considera que hay una diferencia estadísticamente significativa en los valores de AUC_inf entre el grupo control y el grupo inhibidor para ese tejido.
- El **estadístico Z** indica cuántas desviaciones estándar separan los valores de AUC entre los grupos.

Se compararon los valores de AUC entre **Control** e **Inhibidor**. Todos los cambios fueron **estadísticamente significativos** (**p** = **0.0**), lo que implica un **efecto real del inhibidor** sobre la farmacocinética en cada tejido.

Tejido	Efecto del Inhibidor	Implicación
Plasma	↑ AUC	Mayor exposición sistémica, el inhibidor podría reducir el aclaramiento.
Hígado	↑↑ AUC	Acumulación hepática marcada, posible inhibición del metabolismo hepático.
Riñón	↑ AUC	Mayor retención renal, podría afectar la excreción.
Cerebro	↓ AUC	Menor penetración al SNC, el inhibidor podría estar bloqueando el paso a través de la barrera hematoencefálica.