

## Controversias en la Estimación de Diferencias Significativas en Áreas Bajo la Curva en Cronofarmacocinética

Pilar SÁNCHEZ O., A. María THIELEMANN y Hernán CHÁVEZ G\*.

*Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.  
Casilla 233, Santiago 1, Chile*

---

**RESUMEN.** Una de las características de los estudios de cronofarmacocinética es que los datos obtenidos de voluntarios sean considerados pareados. El objetivo es comparar el comportamiento de los parámetros durante el día y la noche en los mismos sujetos. En este trabajo se muestran diferentes tratamientos estadísticos aplicados a una tabla de datos en que se compara el área bajo la curva entre la administración diurna y nocturna. Inicialmente se analizó la normalidad de la variable en el día y la noche. La prueba de Shapiro-Francia que está desarrollada para tamaños muestrales entre 5 y 5000 observaciones indicó que la variable AUC sigue la distribución normal. Lo mismo ocurrió al aplicar la prueba de Shapiro - Wilks diseñada para tamaños muestrales entre 7 y 2000 observaciones. Con estos antecedentes de normalidad se aplicó el test-Student para datos pareados encontrándose un valor de  $p = 0,0476$ , lo que implica diferencias significativas. Como el valor está cercano a 0,05 se procedió a aplicar otras pruebas (no-paramétricas) donde las exigencias del tamaño de muestra son menores. Los valores obtenidos fueron  $p = 0,1250$  para la prueba de los signos y de  $p = 0,063$  para la prueba de los rangos con signos para datos pareados de Wilcoxon. Dada la situación producida al comprobar las diferencias se procedió a analizar el problema con el criterio de bioequivalencia, para lo cual se aplicó la prueba "Two one-sided test" indicada por la FDA para discernir bioequivalencia entre dos productos. En nuestro caso las situaciones a estudiar son distintas (día y noche). Esta prueba la aplicamos usando un programa computacional creado por nosotros llamado "Dosx1" (En Visual Basic). Los resultados indican que se cumple sólo una de las dos pruebas implicadas, pues  $t_{\text{teor}} = 2,015$ ,  $t_1 = 0,922$  y  $t_2 = 5,665$  con lo cual no se puede afirmar equivalencia. Se concluye que esta prueba es útil para tomar decisiones en situaciones límites como la presentada debido a su sensibilidad.

**SUMMARY.** "Controverses on the Estimation of Significant Differences in Areas Under the Curve in Chronopharmacokinetics". The characteristics of chronopharmacokinetic studies cause volunteer data to be treated as paired. The idea is to compare daytime and night behavior in the same subjects. This study shows different statistical treatments ap-

---

**PALABRAS CLAVE:** Análisis estadístico, Cronofarmacocinética, Farmacocinética, Farmacométrica, Two one sided test.

**KEY WORDS:** Statistical analysis, Chronopharmacokinetics, Pharmacokinetics, Pharmacometrics, Two one-sided test.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia.