

Simulación Aplicada a un Ensayo de Bioequivalencia de Rifampicina

A. Viviana NISELMAN *¹, Marta GARCÍA BEN ² y Modesto C. RUBIO ¹

¹ Cátedras de Matemática y Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica
Universidad de Buenos Aires, Junín 956, Buenos Aires 1113, Argentina.

² Cátedra de Estadística, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires,
Ciudad Universitaria, Buenos Aires, Argentina

RESUMEN. El objetivo de este trabajo es mostrar que una toma de decisión puede ser optimizada realizando una simulación exploratoria previa a un estudio de bioequivalencia. Los métodos estadísticos para bioequivalencia se aplican a datos simulados y experimentales de rifampicina. Estos métodos están basados en cuatro intervalos de confianza: paramétrico, no paramétrico, robustos usando M-estimadores con pesos de Tukey y robustos usando la distribución bootstrap, estos dos últimos con la corrección de Welch para varianzas distintas. Los métodos robustos asignan pesos a las observaciones, penalizando los datos atípicos.

SUMMARY. "Simulation Applied to a Bioequivalence Essay of Rifampicin". The aim of the present work is to show how decision may be optimized by making an exploratory simulation previously to any bioequivalence study. The statistical methods used to prove bioequivalence are applied to simulated and experimental data of rifampicine. These methods are based on four confidence intervals: parametric, non-parametric, robust based on M-estimators with Tukey's weights, and robust using the bootstrap distribution. This last two methods are used with Welch's correction for different variances. Robust methods assign weights to the observations to penalize the outliers.

INTRODUCCIÓN

Dos medicamentos se consideran bioequivalentes si al ser administrados en el mismo régimen de dosis tienen la misma biodisponibilidad. El diseño sugerido para un estudio de bioequivalencia es el "cross-over" y los parámetros que tradicionalmente se registran son: el área bajo la curva de concentración (AUC), el pico (C_{MAX}) y el tiempo para lograr la concentración al pico (T_{MAX}). Los procedimientos estadísticos recomendados para aceptar bioequivalencia de acuerdo a las normas para productos medicinales de la Comunidad Europea ¹ y de la *Farmacopea Americana* ² consisten, para las variables AUC y C_{MAX}, en aplicar primero la transformación logarítmica a los datos de AUC y C_{MAX} y después verificar que el intervalo de confianza paramétrico ³ para la diferencia de medias entre la formulación test y la formulación referencia esté incluido en el intervalo de bioequivalen-

PALABRAS CLAVE: Bioequivalencia, Estadística, Rifampicina, Simulaciones.

KEY WORDS: Bioequivalence, Rifampicine, Simulations, Statistics.

* Autora a quien debe dirigirse la correspondencia