



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“ ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD DE ZIDOVUDINA (AZT) EN POBLACIÓN MEXICANA ”

155262

T E S I S
 QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
 P R E S E N T A N :
 ALEJANDRA QUIRASCO LOPEZ
 ROXANA SERRANO WONG



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A mi tío Pepe, por su inmenso amor, apoyo incondicional, y por todo lo que aprendí de él.

A mi madre, mi abuela y mi tía Alicia, por su amor y confianza.

A Armando, por su amor, cariño, apoyo y paciencia.
GRACIAS por encender la luz. TE AMO.

A todos mis familiares y amigos por brindarme su cariño.

A todas aquellas personas que hicieron posible la realización de este trabajo, especialmente a Luis J. García A., por su amistad y gran apoyo.

A la Facultad de Química por contribuir a mi formación.

A la UNAM por permitirme ser parte de ella.

ÍNDICE

NDICE	i
NDICE DE TABLAS.....	iii
NDICE DE FIGURAS.....	iii
1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	2
3. GENERALIDADES.....	3
3.1. CARACTERÍSTICAS DEL VIH.....	6
3.2. EL CICLO DEL VIH.....	8
3.3. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VIH.....	10
3.4. SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA).....	11
3.5. EPIDEMIOLOGÍA DEL SIDA EN MÉXICO	14
3.6. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....	18
3.6.1. RIESGOS Y BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO	21
3.6.2. RECOMENDACIONES SOBRE EL MOMENTO DE INICIAR EL TRATAMIENTO	21
3.7. ZIDOVUDINA (AZT).....	23
3.7.1. ESTRUCTURA.....	23
3.7.2. PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS.....	24
3.7.3. FARMACOCINÉTICA.....	24
3.7.3.1. ABSORCIÓN.....	24
3.7.3.2. DISTRIBUCIÓN.....	25
3.7.3.3. ELIMINACIÓN.....	26
3.7.4. FARMACODINAMIA.....	27
3.7.5. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.....	28
3.7.6. EFECTOS ADVERSOS.....	28
3.7.7. INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS	30
3.7.8. SOBREDOSIFICACIÓN Y SU MANEJO	32
3.7.9. FORMAS FARMACÉUTICAS DISPONIBLES EN MÉXICO.....	32
3.7.10. MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DE AZT.....	33
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	36
4.1. DESARROLLO DEL MÉTODO	36
4.1.1. MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO:.....	36
4.1.2. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES	38
4.1.2.1. SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE ACETATO DE AMONIO 0.025 M, pH= 5.....	38
4.1.2.2. SOLUCIONES ESTÁNDAR DE AZT	38
4.1.2.3. SOLUCIÓN DE ESTÁNDAR INTERNO DE ÁCIDO FENIL-METIL BARBITÚRICO 10 µg/mL.....	39
4.2. OPTIMIZACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR AZT EN PLASMA POR CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR).....	39
4.2.1. SELECCIÓN DE LA LONGITUD DE ONDA DE MÁXIMA ABSORCIÓN (λ_{max}).....	39
4.2.2. SELECCIÓN DEL ESTÁNDAR INTERNO Y DE LA COLUMNA CROMATOGRÁFICA.....	39
4.2.3. OPTIMIZACIÓN DE LA FASE MÓVIL.....	41
4.2.4. OPTIMIZACIÓN DEL MÉTODO DE EXTRACCIÓN.....	42
4.3. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR AZT EN PLASMA POR CROMATOGRAFÍA LIQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR).....	43
4.3.1. LINEALIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA	43
4.3.2. LINEALIDAD DEL MÉTODO.....	44
4.3.3. PRECISIÓN.....	44
4.3.4. EXACTITUD.....	45
4.3.5. RECOBRO ABSOLUTO	45
4.3.6. SELECTIVIDAD.....	46

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. ESTADÍSTICA Y CARACTERÍSTICAS DEL SIDA A NIVEL MUNDIAL..... 4

TABLA 2. CATEGORÍAS DE TRANSMISIÓN..... 11

TABLA 3. COSTOS DEL TRATAMIENTO CON ANTIRRETROVIRALES..... 20

TABLA 4. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS EN DISTINTAS POBLACIONES 27

TABLA 5. FRECUENCIA DE EFECTOS TÓXICOS 30

TABLA 6. FÁRMACOS QUE INTERACTÚAN CON EL AZT..... 31

TABLA 7. DISEÑO ESTADÍSTICO DEL ESTUDIO 50

TABLA 8. DATOS DEMOGRAFICOS EN HOMBRES 51

TABLA 9. DATOS DEMOGRAFICOS EN MUJERES..... 52

TABLA 10. CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS..... 62

TABLA 11. LINEALIDAD DEL SISTEMA 65

TABLA 12. LINEALIDAD DEL MÉTODO 66

TABLA 13. REPETIBILIDAD..... 68

TABLA 14. REPRODUCIBILIDAD 69

TABLA 15. RECOBRO ABSOLUTO..... 70

TABLA 16. SELECTIVIDAD DEL METODO 71

TABLA 17. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA A TEMPERATURA AMBIENTE..... 73

TABLA 18. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA EN CONGELACIÓN (-20°C)..... 74

TABLA 19. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA PROCESADA..... 75

TABLA 20. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA EN REFRIGERACIÓN (4°C)..... 76

TABLA 21. SEGUIMIENTO DE LAS MUESTRAS DE CONTROL DE CALIDAD..... 78

TABLA 22. SEGUIMIENTO DE LAS CURVAS DE CALIBRACIÓN..... 79

TABLA 23. REPETICIONES DE LAS MUESTRAS PLASMÁTICAS DE AZT..... 80

TABLA 24. CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE AZT 81

TABLA 25. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PROMEDIO CORRESPONDIENTES A LA ZIDOVUDINA 83

TABLA 26. EFECTO DEL GENERO EN LA FARMACOCINÉTICA DE AZT..... 84

TABLA 27. COMPARACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA ENTRE LA POBLACIÓN MEXICANA Y OTRAS POBLACIONES 85

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. PERSONAS QUE VIVEN ACTUALMENTE CON EL VIH/SIDA..... 3

FIGURA 2. ESTRUCTURA DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) 7

FIGURA 3. CICLO DEL VIH..... 9

FIGURA 4. EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH 13

FIGURA 5. CASOS DE SIDA NOTIFICADOS POR AÑO EN MÉXICO..... 16

FIGURA 6. CASOS DE SIDA POR GENERO..... 17

FIGURA 7. CASOS DE SIDA POR EDAD 17

FIGURA 8. CASOS DE SIDA POR EVOLUCIÓN..... 18

FIGURA 9. ESTRUCTURA DE LA AZT..... 23

FIGURA 10. ESPECTRO DE ABSORCIÓN DE AZT 61

FIGURA 11. DIAGRAMA DEL MÉTODO DE EXTRACCIÓN PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ZIDOVUDINA EN PLASMA..... 63

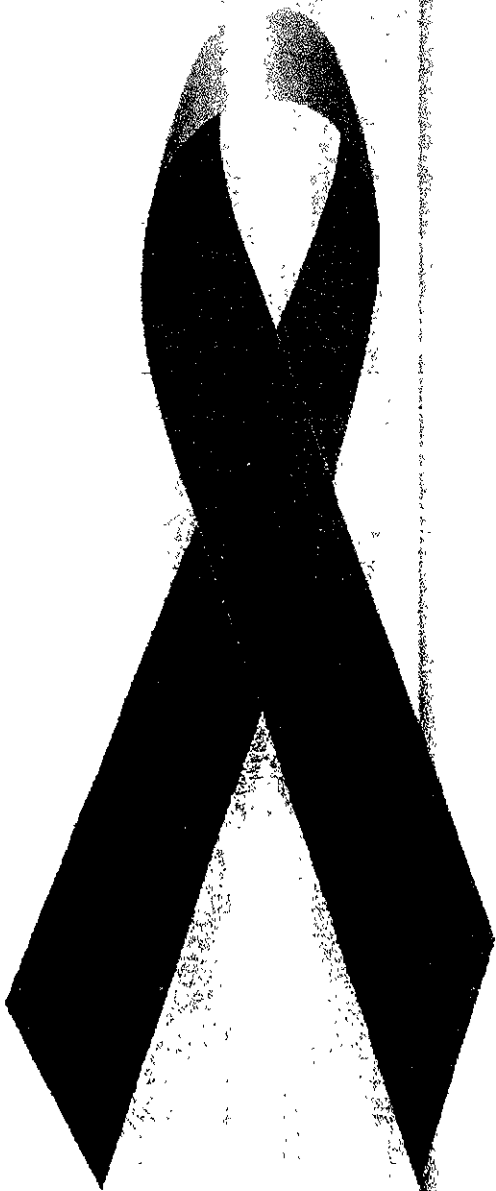
FIGURA 12. LINEALIDAD DEL SISTEMA..... 65

FIGURA 13. LINEALIDAD DEL MÉTODO..... 66

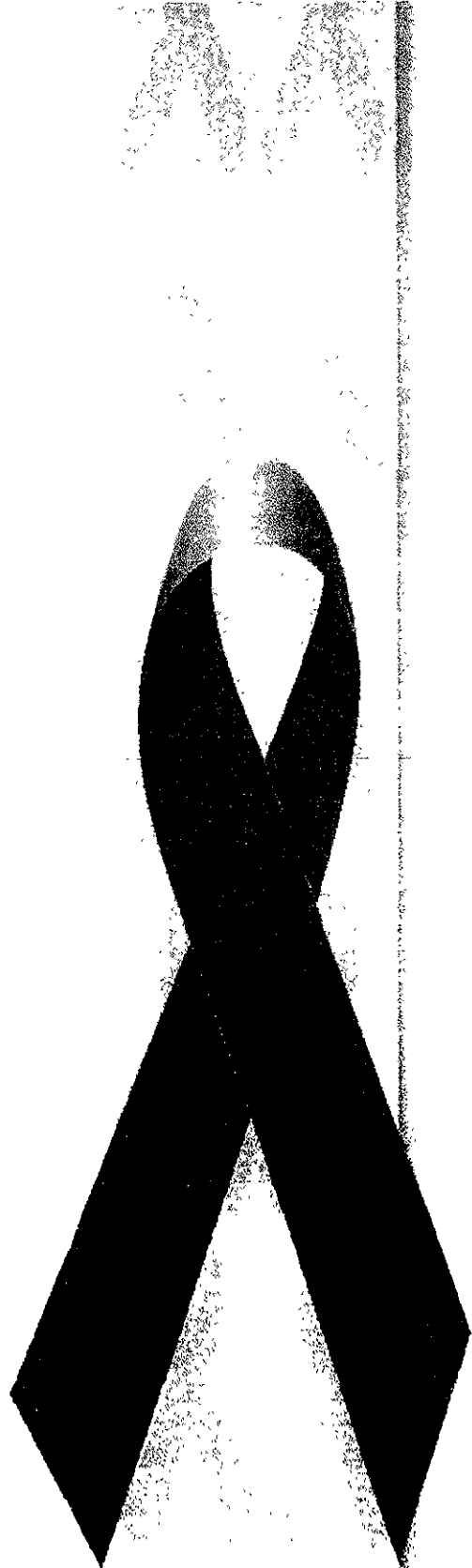
FIGURA 14. SELECTIVIDAD DEL MÉTODO PARA CUANTIFICAR AZT EN PLASMA 71

FIGURA 15. CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA PROMEDIO DE AZT (± D.E) VS TIEMPO 82

FIGURA 16. CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA PROMEDIO DE AZT EN HOMBRES Y MUJERES (± D.E) VS TIEMPO..... 82



1. RESUMEN



2. INTRODUCCION Y OBJETIVOS



3. GENERALIDADES

son las células que tienen la mayor expresión de la molécula CD4+ en su superficie, pero no son las únicas. (1,4,6,8,9,11,12)

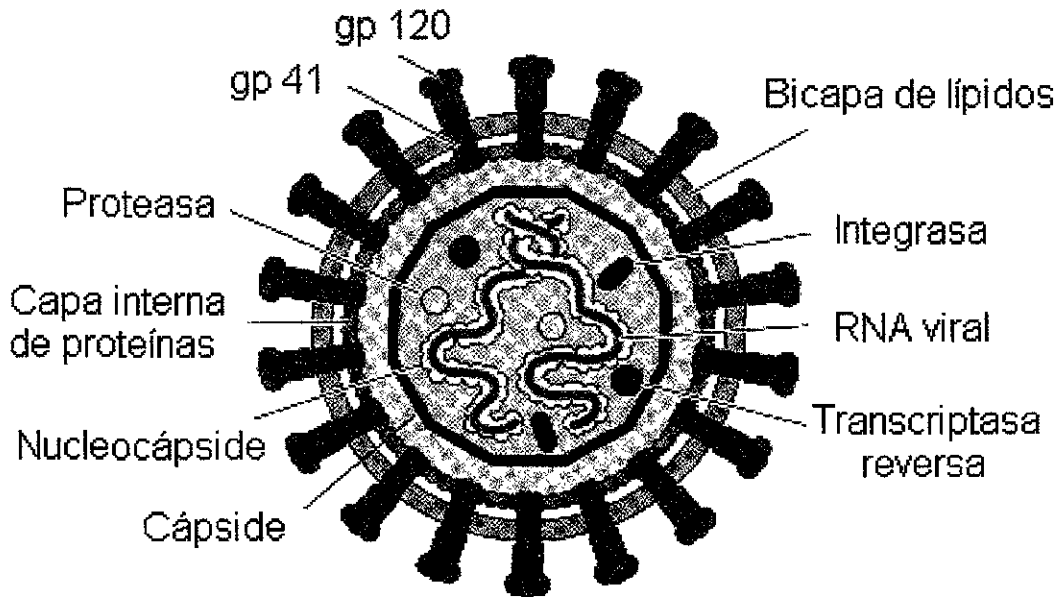


Figura 2. ESTRUCTURA DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Cuando el virus entra al organismo, rápidamente busca e infecta a los linfocitos CD4+, a través de los cuales asegura su sobrevivencia, ya que no puede vivir libre durante mucho tiempo. El VIH puede vivir dentro de las células por muchos años, sin embargo, fuera de ellas su sobrevivencia es muy corta, por lo que requiere de líquidos corporales que contengan células que pueda penetrar para sobrevivir, como son la sangre, el semen, las secreciones cervicovaginales y la leche materna. En otro tipo de líquidos como las lágrimas, saliva, sudor u orina su vida es muy corta ya que se encuentra libre, fuera de células. (1,4,6,8,9,11,12)

Existen diversas etapas a partir de que la persona es infectada por el VIH, las cuales varían si es una persona adulta o un menor de 13 años. Las principales etapas de la infección son: infección aguda, período asintomático o latencia clínica y SIDA. ^(1,4,7,8,10)

La infección aguda se refiere al período comprendido desde que el VIH ingresa al organismo, hasta la formación de anticuerpos específicos contra el VIH, esta etapa dura en promedio de 8 a 12 semanas y en la mayoría de los casos puede pasar inadvertida o con manifestaciones clínicas similares a un resfriado. ^(6,7,9,10)

La etapa asintomática o de latencia, dura en promedio 10 años, existe actividad viral constante y no se producen manifestaciones clínicas de la infección; por lo que la mayoría de las personas no se dan cuenta de que se encuentran infectadas. Para las personas que se encuentran en esta etapa de latencia clínica, la única manera de saber que se encuentran infectadas es a través de una prueba de laboratorio que detecta los anticuerpos que existen en la sangre contra el virus, la cual da positiva de 2 a 3 meses después de que sucedió la infección. Es importante señalar que una persona asintomática puede transmitir el virus aunque no tenga manifestaciones de la enfermedad. Paulatinamente, una persona infectada por el VIH va teniendo manifestaciones clínicas, las que fundamentalmente se observan en la piel y la boca, así como trastornos gastrointestinales, crecimientos ganglionares o manifestaciones neurológicas; las cuales se van agravando conforme avanza el daño que causa el VIH en el cuerpo, hasta que se llega a la etapa de la infección conocida como SIDA. ^(1,6,7,9,10)

Durante el período agudo o inicial el nivel de VIH en la sangre aumenta rápidamente hasta llegar a un punto máximo, donde el nivel de anticuerpos se

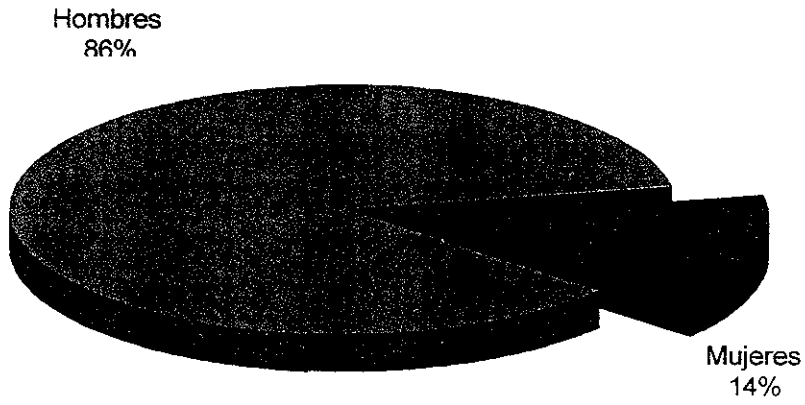


Figura 6. CASOS DE SIDA POR GENERO

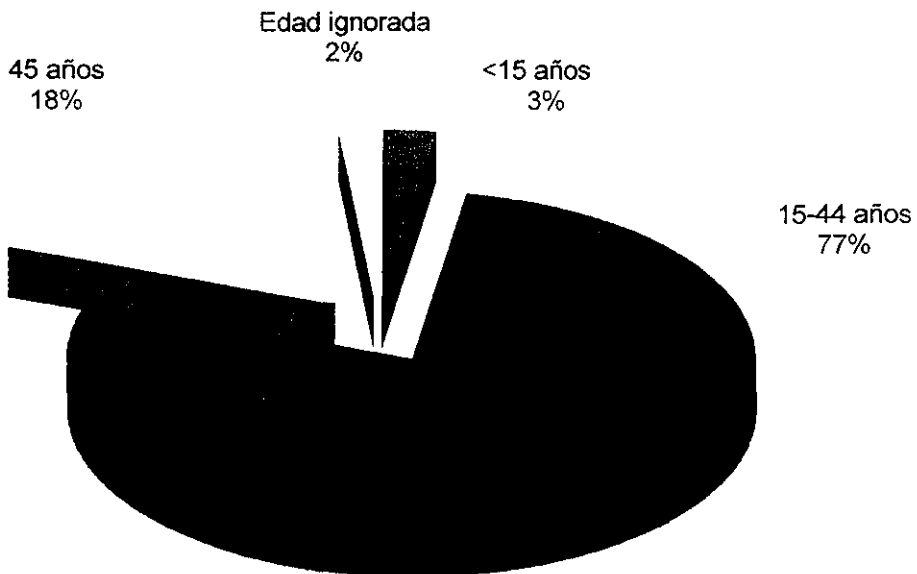


Figura 7. CASOS DE SIDA POR EDAD

Recuento de CD4 > 500 cel/ μ L: se recomienda el tratamiento. Aunque algunos autores recomiendan que se postergue el tratamiento de pacientes con recuentos estables de CD4 de 350 a 500 cel/ μ L y ARN de VIH plasmático constantemente inferior de 5,000 a 10,000 ejemplares por mL.

Recuento de CD4 < 500 cel/ μ L : se recomienda el tratamiento en pacientes con ejemplares de ARN de VIH mayores de 30,000 a 50,000 por mL, o recuento de CD4 en rápido descenso. Debe plantearse el tratamiento en pacientes con ARN de VIH mayor de 5,000 a 10,000 ejemplares por mL.

En estudios controlados se demostró una disminución significativa en la tasa de progresión de la enfermedad en los pacientes infectados por el VIH, con el uso de antirretrovirales, tanto en monoterapia como en combinación doble; pero fue hasta que se iniciaron combinaciones triples o cuádruples (usualmente incluyen inhibidores de proteasa) que se observó un impacto significativo en cuanto a la mortalidad de la enfermedad, incidencia de infecciones oportunistas, y tasas de hospitalización. Sin embargo, a pesar de estos beneficios, su alto costo ha limitado su aplicación generalizada en la mayor parte de los países en desarrollo. Por lo tanto, en nuestro país se ha considerado a la terapia con zidovudina como el tratamiento de primera elección contra la infección del VIH. ^(1,8,12)

Tabla 4. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS EN DISTINTAS POBLACIONES

REF	N	ABC _{0→Inf} (ng*h/mL)	C _{máx} (ng/mL)	T _{máx} (h)	t _½ (h)	TIPO DE PACIENTE
14	N.R	N.R	1159.8 ± 240.5	0.95 ± 0.55	1.35 ± 0.55	N.R
16	65	1670.6 ± 961.8	1226.9 ± 788.1	N.R	1.04 ± 0.78	Asintomáticos
16	16	1850.0 ± 550.0	1512.5 ± 800	N.R	1.3 ± 0.2	Sintomáticos
16	8	1375.0 ± 550.0	1075.0 ± 737.5	N.R	N.R	Mujeres embarazada
16	5	N.R	1180.0 ± 590.0	N.R	0.85 ± 0.42	Sintomáticos
24	N.R	N.R	928.8 ± 486	N.R	N.R	N.R

EF= Referencia, N= Número de individuos, N R = No reportado.

3.7.4. FARMACODINAMIA

La actividad antiviral del AZT depende de la conversión intracelular al metabolito trifosfatado, ya que este es el que tiene la actividad farmacológica. El AZT se convierte a su forma monofosfatada gracias a la acción de la timidinaquinasa, se difosforila por la timidilatoquinasa y posteriormente se trifosforila por otras enzimas celulares, la conversión del AZT se lleva a cabo tanto en células infectadas como en las no infectadas.⁽¹⁴⁾

El AZT trifosfatado es un análogo estructural de la timidina trifosfatada, que es el sustrato de la DNA polimerasa celular y de la transcriptasa reversa del VIH. La actividad antiviral se debe a que el AZT trifosforilado actúa como competidor de la timidina trifosfatada, además de que una vez incorporada en la cadena, la síntesis de

3.7.8. SOBREDOSIFICACIÓN Y SU MANEJO

Se cuenta con datos limitados acerca de sobredosis aguda por vía oral en niños y adultos, sin embargo, se recomienda la observación de la persona afectada brindando terapia de soporte como hemodiálisis y diálisis peritoneal.

3.7.9. FORMAS FARMACÉUTICAS DISPONIBLES EN MÉXICO.

➤ **ISADOL** Cápsulas

LABORATORIOS PISA, S.A. DE C.V.

Cada cápsula contiene:

Zidovudina. 100 mg

Excipiente, c.b.p. 1 cápsula

Presentación comercial: frasco con 100 cápsulas de 100 mg.

➤ **RETROVIR** Cápsulas, Solución Oral y Solución Inyectable

WELLCOME DE MÉXICO, S.A. DE C.V.

Cada cápsula contiene:

Zidovudina. 100 mg ó 250 mg

Excipiente, c.b.p. 1 cápsula

Presentación comercial: frasco con 100 cápsulas de 100 mg
caja con 30 cápsulas de 250 mg

Cada 100ml de Solución Oral contienen:

Zidovudina. 1 g

Vehículo, c.b.p. 100 mL

Presentación comercial: frasco con 200 mL (1g/1000mL) y dispensador.



4. PARTE EXPERIMENTAL

Se realizaron los análisis cromatográficos de los siguientes compuestos: AZT, Ácido dietil-metil-barbitúrico, Ácido fenil-metil-barbitúrico, Barbital, Hexobarbital, Metobarbital y Pentobarbital.

Para la selección de la columna, se probaron columnas cromatográficas de características semejantes a las empleadas en las referencias consultadas.

La elección del estándar interno y la columna a emplear más adecuados se hizo con base en la medición de los parámetros cromatográficos como tiempo de retención (t_r), factor de capacidad (k') y simetría, bajo los siguientes criterios de aceptación:

- t_r de AZT correspondiente a un pico eluído en un área del cromatograma libre de picos endógenos.
- Factor de capacidad: $2 < k' < 10$, como indicador del grado de retención de AZT entre la fase estacionaria y la fase móvil.
- Simetría ≤ 2.0 , como un estimador de la deformación o asimetría del pico, ya que anchos de pico muy grandes pueden conducir a separaciones deficientes lo que se traduce en pérdida de resolución y límites del pico no bien definidos dificultan la integración, lo que con lleva a errores en la cuantificación
- Resolución: ≥ 1.5 , es el parámetro que mide el grado de separación de los componentes eluídos.

concentraciones conocidas de AZT en plasma: baja, media y alta, diferentes a los puntos de la curva de calibración pero que se incluyen en el rango de ésta misma.

Los valores de concentración recuperada se obtuvieron introduciendo los valores de relación de áreas (AZT/E.I) en la ecuación de la línea recta generada por mínimos cuadrados e interpolando el valor de concentración correspondiente.

Para evaluar la repetibilidad se analizaron por quintuplicado y durante el mismo día los tres niveles de concentración. Para el caso de la reproducibilidad se analizaron por duplicado durante tres días.

El criterio de aceptación consiste en que el coeficiente de variación no sea mayor al 15%.

4.3.4. EXACTITUD

La exactitud se evaluó a partir de los datos de precisión (repetibilidad y reproducibilidad), determinando la desviación absoluta de la concentración recuperada promedio con respecto a la concentración nominal correspondiente.

$$\% \text{ Desviación Absoluta} = \left[\frac{\text{Concentración nominal} - \text{Concentración recuperada promedio}}{\text{Concentración nominal}} \right] \times 100$$

El criterio de aceptación menciona que el valor promedio de las determinaciones en cada nivel de concentración deben estar dentro del $\pm 15\%$ del valor nominal.

4.3.5. RECOBRO ABSOLUTO

El recobro absoluto se evaluó preparando por triplicado en plasma y agua tres concentraciones conocidas de AZT: baja, media y alta, las cuales difieren de los puntos

Tabla 7. DISEÑO ESTADÍSTICO DEL ESTUDIO

VOLUNTARIOS	
GRUPO I (Hombres) Semana 1	GRUPO II (Mujeres) Semana 2
1	13
2	14
3	15
4	16
5	17
6	18
7	19
8	20
9	21
10	22
11	23
12	24

Los sujetos recibieron una dieta de 1,800 Kcal, dividida entre el desayuno (proporcionado dos horas después de la administración del medicamento), la comida a las 14:00 y la cena a las 21:00 horas.

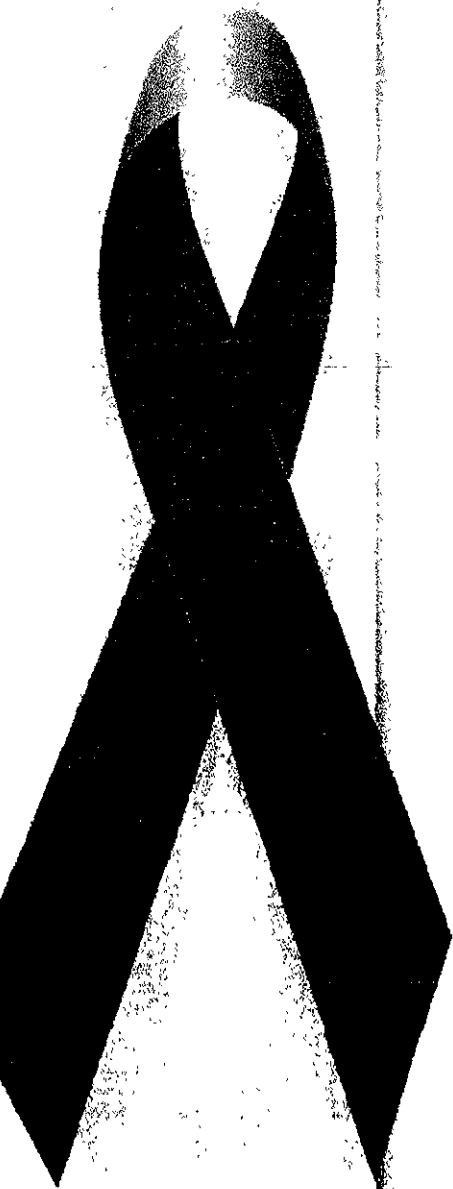
4.5. ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS

Las muestras de dos voluntarios, se analizaron en la misma corrida. Las muestras del estudio se analizaron individualmente, mientras que las muestras de control de calidad se analizaron en replicas (una serie de muestras control por voluntario), colocando una muestra control cada 4 muestras de voluntario. Se utilizó un integrador computacional Millennium de Waters S.A. para determinar las áreas de los picos de AZT y estándar interno. Las relaciones entre las áreas de AZT y áreas de estándar interno se calcularon utilizando el paquete Microsoft Excel 97 .

Las relaciones de áreas (y) de AZT con respecto al estándar interno y las concentraciones de los estándares (x) se ajustaron por medio de un análisis de regresión lineal por mínimos cuadrados a la ecuación $y = b + mx$, donde "b" es la ordenada al origen (intercepto y), y "m" es la pendiente de la curva de calibración. Las relaciones de áreas de picos de las muestras del estudio se convirtieron a concentraciones usando los parámetros estadísticos generados.

4.5.1. CRITERIOS DE VALIDEZ DE LA CORRIDA

La validez de cada corrida durante el análisis de las muestras se determinó examinando los resultados de la linealidad y muestras de control de calidad. Se aceptó la corrida analítica como válida cuando:



5. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 11. LINEALIDAD DEL SISTEMA

CONCENTRACIÓN (ng/mL)	CURVA 1 Relación de Áreas	CURVA 2 Relación de Áreas	PROMEDIO	D.E.	C.V. (%)
20	0.0509	0.0512	0.0511	0.0002	0.42
50	0.1012	0.0997	0.1005	0.0011	1.06
100	0.2025	0.2059	0.2042	0.0024	1.18
200	0.4002	0.3914	0.3958	0.0062	1.57
500	1.0301	1.0192	1.0247	0.0077	0.75
1000	2.0273	1.9983	2.0128	0.0205	1.02
1500	3.0262	2.9724	2.9993	0.0380	1.27
m	0.0020	0.0020			
b	0.0053	0.0081			
r	0.9999	0.9999			
ER%	0.9769	0.9626			

D.E.=Desviación estándar, C.V.=Coeficiente de variación, m=pendiente, b=intercepto al origen; r=coeficiente de correlación; ER%=Error relativo debido a la desviación.

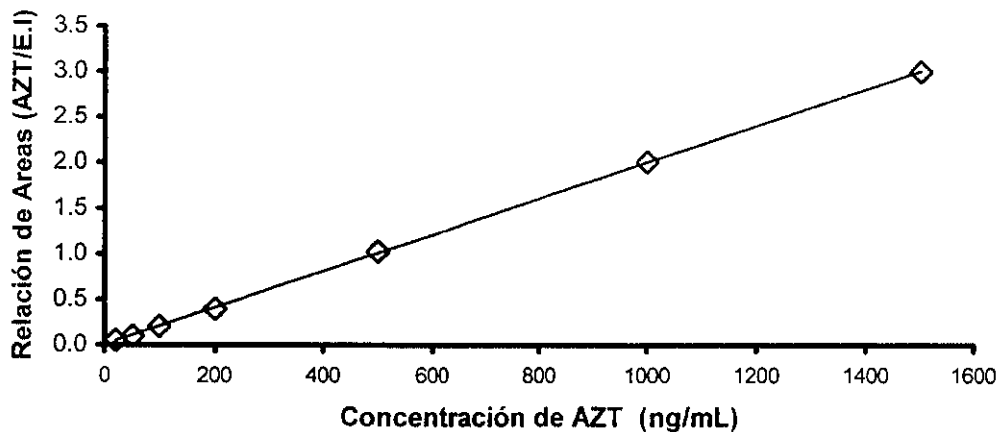


Figura 12. LINEALIDAD DEL SISTEMA

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 15. RECOBRO ABSOLUTO

CONCENTRACIÓN (ng/mL)		ÁREA DE AZT AGUA			ÁREA DE AZT EN PLASMA		
		40	400	1200	40	400	1200
REPLICA	1	42034	433820	1307019	34696	364144	937640
	2	35712	407652	1190908	34475	359246	1009725
	3	41032	423951	1227522	35189	349126	1036318
	4	47700	451303	1245081	24903	356629	998820
	5	44030	403342	1323857	37406	336079	1058290
PROMEDIO		42102	424014	1258877	33334	353045	1008159
% RECOBRO					79.2	83.3	80.1

5.4. SELECTIVIDAD

En la Tabla 16 se presentan los resultados obtenidos en la evaluación de la selectividad del método analítico, después de procesar muestras plasmáticas conteniendo diversos fármacos de uso común.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 19. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA PROCESADA

TIEMPO			CONCENTRACIÓN (ng/mL)		
			40	400	1200
0 Horas	Replica	1	54.6376	554.7718	1674.9060
		2	44.9060	457.8591	1359.4027
	Promedio		49.7718	506.3155	1517.1544
24 Horas	Replica	1	55.3758	553.0268	1673.7651
		2	50.3423	456.3154	1358.3289
	Promedio		52.8591	504.6711	1516.0470
	% Desv. Abs		6.20	0.32	0.07
48 Horas	Replica	1	54.8389	551.7517	1673.1611
		2	45.6443	436.9195	1337.9933
	Promedio		50.2416	494.3356	1505.5772
	% Desv. Abs		0.94	2.37	0.76
72 Horas	Replica	1	53.3624	549.0671	1687.3893
		2	43.6309	463.9664	1358.8658
	Promedio		48.4967	506.5168	1523.1276
	% Desv. Abs		2.56	0.03	0.39

5.3.7.4. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA EN REFRIGERACIÓN (4°C)

En la Tabla 20 se muestran los resultados correspondientes a la cuantificación de muestras procesadas conservadas en refrigeración a 4°C durante 15 y 26 días, después de su preparación.

Tabla 23. REPETICIONES DE LAS MUESTRAS PLASMATICAS DE AZT

Voluntario	Tiempo (h)	Razón	Valor Original	Repetición 1 (R1)	Repetición 2 (R2)	Diferencia (V. Original - R1)	Diferencia (V. Original - R2)	Diferencia (R1 - R2)	Valor Usado	Comentarios
14	3	Coleo de pico > 2	137.4	112.9		19.5			112.9	Asimetría del pico
14	4	Coleo de pico > 2	71.7	56.3		24.1			56.3	Asimetría del pico
14	5	Coleo de pico > 2	27.5	19.4		34.6			19.4	Asimetría del pico
14	6	Coleo de pico > 2	15.4	11.9		26.1			11.9	Asimetría del pico
4	0.333	Valor > 1500 ng/mL	1792.3	2680.1	1997.4	39.7	10.8	29.2	1792.3	Se aplicó criterio 3 de análisis de muestras
8	0.5	Valor > 1500 ng/mL	1674.5	5796.7	1749.3	110.3	4.4	107.3	1674.5	Se aplicó criterio 3 de análisis de muestras
9	6	Valor aberrante	70.3	30.6		78.8			30.6	Ajuste farmacocinético
10	0.333	Valor > 1500 ng/mL	1581.6	1576.7		0.3			1581.6	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
11	0.333	Valor > 1500 ng/mL	2130.0	2238.7		5.0			2130.0	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
11	0.5	Valor > 1500 ng/mL	2384.8	691.5	2373.0	110.1	0.5	109.7	2384.8	Se aplicó criterio 3 de análisis de muestras
13	0.75	Valor > 1500 ng/mL	1590.1	1563.4		1.7			1590.1	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
14	0.333	Valor > 1500 ng/mL	1557.4	1736.8		10.9			1557.4	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
15	0.333	Valor > 1500 ng/mL	1638.1	1630.8		0.4			1638.1	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
15	0.5	Valor > 1500 ng/mL	2270.0	2118.4		6.9			2270.0	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
15	0.75	Valor > 1500 ng/mL	2402.1	2857.9	2449.5	17.3	2.0	15.4	2402.1	Se aplicó criterio 3 de análisis de muestras
15	1	Valor > 1500 ng/mL	1986.2	2057.2		3.5			1986.2	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
16	0.333	Valor > 1500 ng/mL	2130.9	2215.1		3.9			2130.9	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
16	0.5	Valor > 1500 ng/mL	2315.7	2596.0		11.4			2315.7	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
16	0.75	Valor > 1500 ng/mL	1576.2	1460.4		7.6			1576.2	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
17	0.167	Valor > 1500 ng/mL	2731.2	2786.8		2.0			2731.2	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
17	0.333	Valor > 1500 ng/mL	3647.6	4001.3	4063.9	9.2	10.8	1.6	3647.6	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
17	0.5	Valor > 1500 ng/mL	1778.3	2159.8	2000.5	19.4	11.8	7.7	1778.3	Se aplicó criterio 3 de análisis de muestras
18	0.333	Valor > 1500 ng/mL	1736.0	1868.3		7.3			1736.0	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
18	0.5	Valor > 1500 ng/mL	1525.4	1418.0		7.3			1525.4	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
19	0.333	Valor > 1500 ng/mL	1518.5	1589.4		4.6			1518.5	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
20	0.75	Valor > 1500 ng/mL	1653.5	1929.5	1820.2	15.4	9.6	5.8	1653.5	Se aplicó criterio 3 de análisis de muestras
21	0.333	Valor > 1500 ng/mL	2415.7	2666.2		9.9			2415.7	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
21	0.5	Valor > 1500 ng/mL	2320.2	2384.1		2.7			2320.2	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
21	0.75	Valor > 1500 ng/mL	2068.4	2247.3		8.3			2068.4	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
22	0.333	Valor > 1500 ng/mL	1754.5	1797.7		2.4			1754.5	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
22	0.5	Valor > 1500 ng/mL	1843.2	1908.4		3.5			1843.2	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
22	0.75	Valor > 1500 ng/mL	1587.3	2343.4	1734.9	38.5	8.9	29.8	1587.3	Se aplicó criterio 3 de análisis de muestras
24	0.333	Valor > 1500 ng/mL	2147.5	2339.9		8.6			2147.5	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
24	0.5	Valor > 1500 ng/mL	1476.1	1449.1		1.8			1476.1	Se aplicó criterio 1 de análisis de muestras
24	0.75	Valor > 1500 ng/mL	1966.6	2344.0	2616.7	17.5	28.4	11.0	2480.4	Se aplicó criterio 4 de análisis de muestras

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

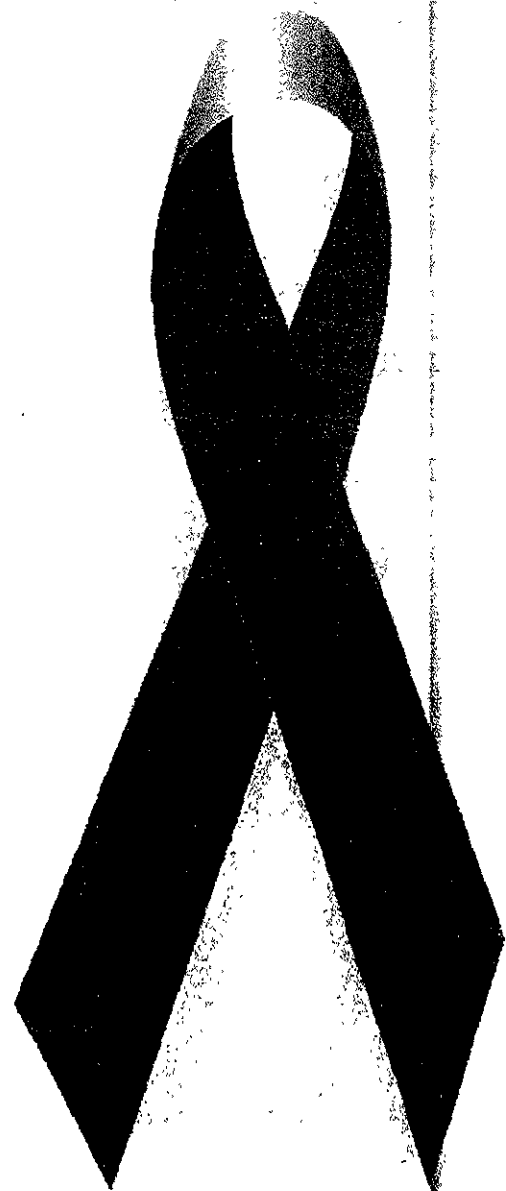
Tabla 27. COMPARACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA ENTRE LA POBLACIÓN MEXICANA Y OTRAS POBLACIONES

PARÁMETRO FARMACOCINÉTICO	POBLACIÓN MEXICANA	OTRAS POBLACIONES ⁽¹⁸⁾	PRUEBA DE t
ABC _{0→inf} (ng*h/mL)	2287.8 ± 639.5 N = 24	1670.6 ± 961.8 N = 65	Hay Diferencias (P= 0.0046) Poder = 0.7835, α = 0.0500
		1850.0 ± 550.0 N = 16	Hay Diferencias (P= 0.0311) Poder = 0.4872, α = 0.0500
		1375.0 ± 550.0 N = 8	Hay Diferencias (P= 0.0235) Poder = 0.5491, α = 0.0500
C _{máx} (ng/mL)	1717.2 ± 633.2 N = 24	1226.9 ± 788.1 N = 65	Hay Diferencias (P= 0.0075) Poder = 0.7190, α = 0.0500
		1512.5 ± 800.0 N = 16	No Hay Diferencias (P= 0.3732) Poder = 0.05, α = 0.0500
		1075.0 ± 737.5 N = 8	Hay Diferencias (P= 0.0235) Poder = 0.5491, α = 0.0500
		1180.0 ± 590.0 N = 5	No Hay Diferencias (P= 0.0927) Poder = 0.2655, α = 0.0500
t _½ (h)	0.94 ± 0.12 N = 24	1.04 ± 0.78 N = 65	No Hay Diferencias (P= 0.5479) Poder = 0.0500, α = 0.0500
		1.3 ± 0.2 N = 16	Hay Diferencias (P= < 0.0001) Poder = 1.0, α = 0.0500
		0.85 ± 0.42 N = 5	No Hay Diferencias (P= 0.3460) Poder = 0.0500, α = 0.0500

⁽¹⁸⁾ = Número de voluntarios



6. CONCLUSIONES



7. BIBLIOGRAFIA



APENDICE I

VOLUNTARIO 9

TIEMPO (h)	CONCENTRACIÓN (ng/mL)
0.00	0.0000
0.17	N.D.
0.33	448.3769
0.50	1075.6643
0.75	952.0357
1.0	683.0478
1.5	504.3232
2.0	394.7449
3.0	187.8379
4.0	100.5974
5.0	63.4473
6.0	33.6030

N.D. = NO DETECTABLE

VOLUNTARIO 10

TIEMPO (h)	CONCENTRACIÓN (ng/mL)
0.00	0.0000
0.17	51.6081
0.33	1581.5906
0.50	1462.6842
0.75	980.4250
1.0	877.3896
1.5	713.4383
2.0	336.7106
3.0	167.8211
4.0	106.2678
5.0	51.7151
6.0	35.5074

VOLUNTARIO 19

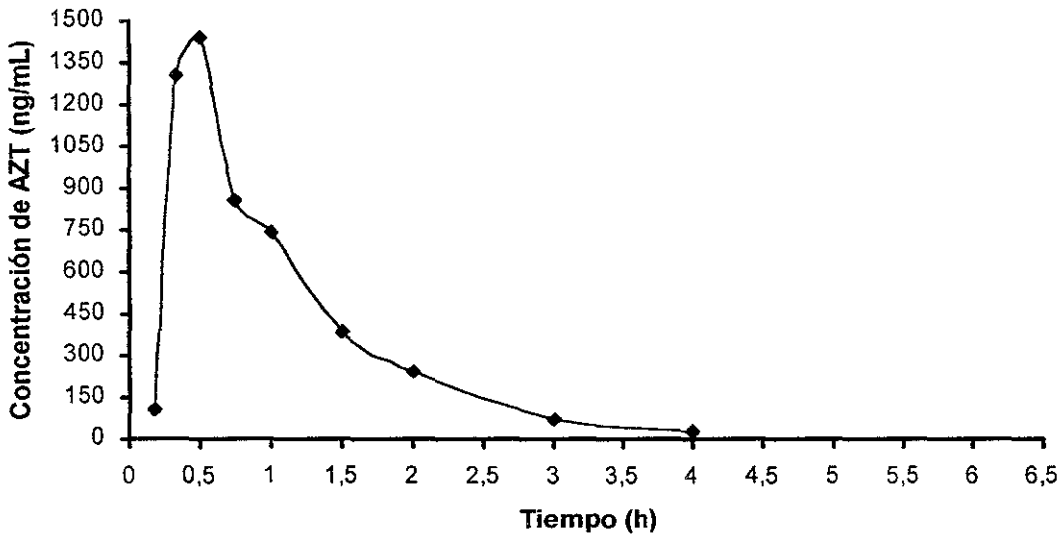
TIEMPO (h)	CONCENTRACIÓN (ng/mL)
0.00	0.0000
0.17	230.6653
0.33	1518.5497
0.50	1259.2170
0.75	1587.2044
1.0	1378.2407
1.5	943.1847
2.0	646.4629
3.0	267.3637
4.0	141.3209
5.0	89.6564
6.0	57.6644

VOLUNTARIO 20

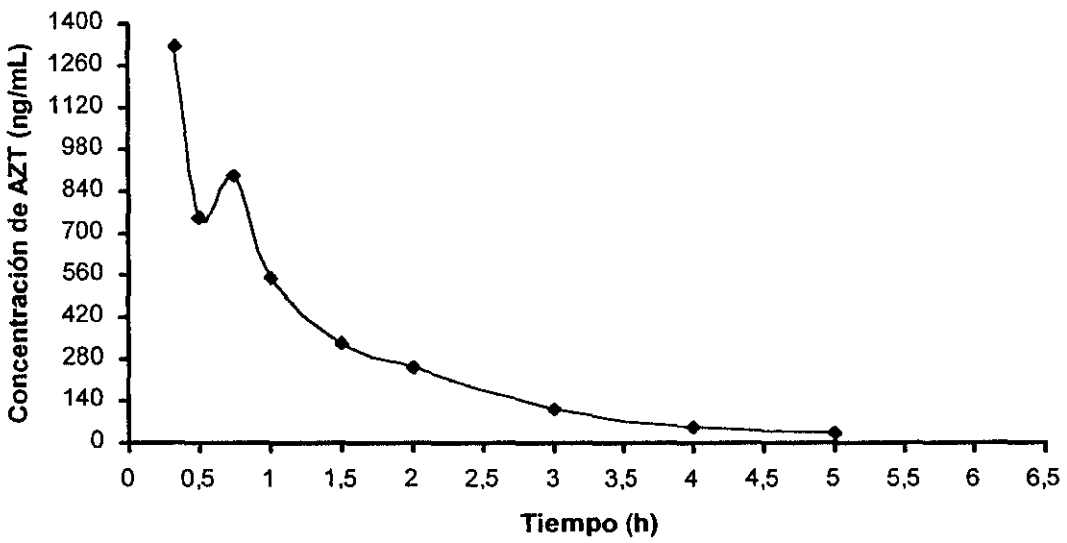
TIEMPO (h)	CONCENTRACIÓN (ng/mL)
0.00	0.0000
0.17	< 20.0
0.33	1064.1516
0.50	*
0.75	1653.5224
1.0	1407.7867
1.5	728.2362
2.0	434.5355
3.0	127.5035
4.0	65.6914
5.0	36.0131
6.0	21.4729

* = MUESTRA QUE NO FUE TOMADA ; < 20.0 = NO CUANTIFICABLE

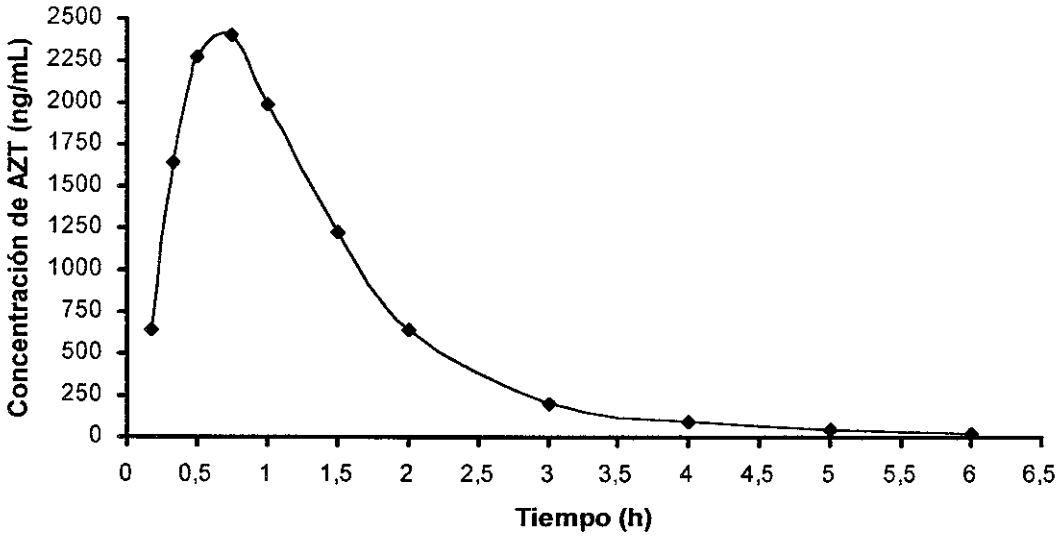
OLUNTARIO 5



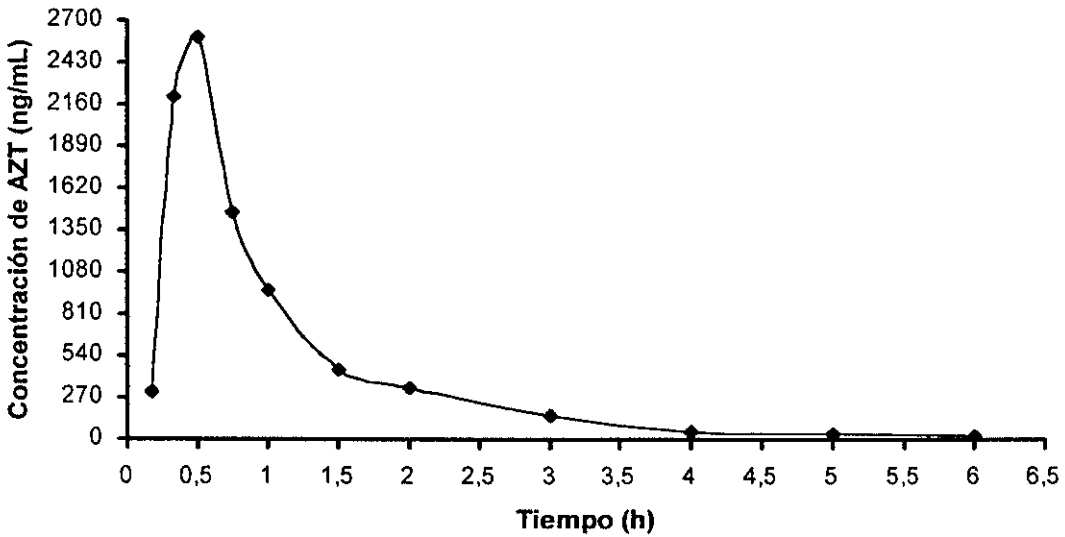
OLUNTARIO 6



VOLUNTARIO 15



VOLUNTARIO 16





APENDICE II



APENDICE III

COMPARACIÓN ENTRE POBLACIONES

BC 0 → inf

test

Group	N	Missing		
Group 1	24	0		
Group 2	65	0		
Group	Mean	Std Dev	SEM	
Group 1	2287.8	639.5	130.5	
Group 2	1670.6	961.8	119.3	
Difference	617.2			

t = 2.91 with 87.0 degrees of freedom. (P = 0.0046)

95 percent confidence interval for difference of means: 195.6 to 1038.8

The difference in the mean values of the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference between the input groups (P = 0.0046).

Power of performed test with alpha = 0.0500: 0.7835

The power of the performed test (0.7835) is below the desired power of 0.8000. You should interpret the negative findings cautiously.

BC 0 → inf

test

Group	N	Missing		
Group 1	24	0		
Group 2	16	0		
Group	Mean	Std Dev	SEM	
Group 1	2287.8	639.5	130.5	
Group 2	1850.0	550.0	137.5	
Difference	437.8			

t = 2.24 with 38.0 degrees of freedom. (P = 0.0311)

95 percent confidence interval for difference of means: 42.0 to 833.5

The difference in the mean values of the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference between the input groups (P = 0.0311).

Power of performed test with alpha = 0.0500: 0.4872

The power of the performed test (0.4872) is below the desired power of 0.8000. You should interpret the negative findings cautiously.