

**Universidad Autónoma de Baja California**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA**  
**COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

FOLIO No. 100  
Tijuana, B. C., a 23 de mayo de 2013

**C. Lilian Shadai Salazar Vázquez**  
**Pasante de: Maestro en Ciencias de la Salud**  
**Presente**

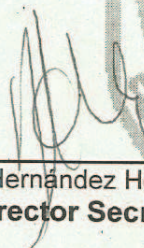
El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la  
Opción TESIS

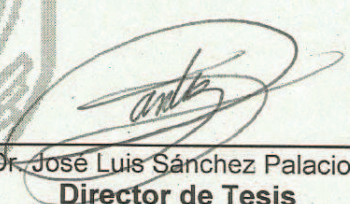
Es propuesto, por el C. Dr. José Luis Sánchez Palacio


Quien será el responsable de la calidad de trabajo que usted presente, referido al  
tema FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE ENOXAPARINA EN PACIENTES  
CON DIFERENTES GRADOS DE QUEMADURA.

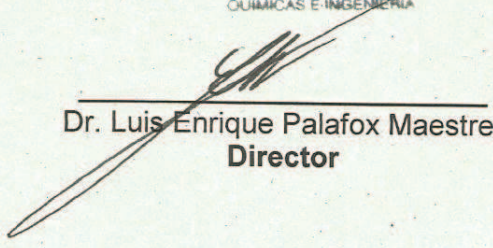
el cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

- I.- INTRODUCCION
- II.- ANTECEDENTES
- III.- HIPÓTESIS
- IV.- METODOLOGIA
- V.- RESULTADOS
- VI.- DISCUSION DE LOS RESULTADOS
- VII.- CONCLUSIONES
- VIII.- REFERENCIAS
- IX. ANEXOS

  
Q. Noemí Hernández Hernández  
**Sub-Director Secretario**

  
Dr. José Luis Sánchez Palacio  
**Director de Tesis**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE BAJA CALIFORNIA  
  
FACULTAD DE CIENCIAS  
QUÍMICAS E INGENIERÍA

  
Dr. Luis Enrique Palafox Maestre  
**Director**

Esfuérzate y sé valiente, no temas ni desmayes,  
porque Jehová tu Dios estará contigo  
en dondequiera que vayas.

Josué 1:9

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA



FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE ENOXAPARINA EN PACIENTES  
CON DIFERENTES GRADOS DE QUEMADURA

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

LILIAN SHADAI SALAZAR VÁZQUEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ LUIS SÁNCHEZ PALACIO

TIJUANA, B.C

JUNIO 2013

## ÍNDICE

Agradecimientos-----	iv
Reconocimientos-----	v
Lista de Abreviaturas-----	vi
Lista de Figuras-----	vii
Lista de Tablas-----	viii
Resumen-----	ix
I. Introducción-----	1
1.1 Anatomía venosa y fisiopatología -----	1
1.2 Hemostasia y coagulación de la sangre -----	2
1.3 Tromboembolismo venoso-----	5
1.4 Tratamiento del tromboembolismo venoso-----	7
1.5 Obesidad-----	11
1.6 Farmacocinética poblacional -----	12
1.7 Análisis farmacocinético poblacional-----	13
1.8 Simulación de modelos farmacocinéticos-----	16
II. Antecedentes-----	17
2.1 Fisiología de la piel-----	17
2.2 Quemaduras-----	18
2.3 Alteraciones fisiopatológicas y farmacocinéticas de las quemaduras-----	19
2.4 Hipercoagulabilidad en pacientes quemados-----	21
2.5 Evaluación de la lesión por quemadura-----	22
2.6 Tratamiento de pacientes quemados -----	23
2.7 Enoxaparina-----	26
2.8 Estudios de enoxaparina en poblaciones especiales-----	32
III. Hipótesis-----	34
3.1 Objetivo general-----	34
3.2 Objetivos específicos-----	34
IV. Metodología-----	35
4.1 Diseño del estudio-----	35

4.2 Etapas del estudio-----	38
V. Resultados -----	38
5.1 Demografía de los pacientes-----	39
5.2 Resultados farmacocinéticos-----	39
5.3 Gráficas de bondad de ajuste para modelos básico y final-----	41
5.4 Gráficas de variabilidad interindividual en volumen para modelo básico y final-----	42
5.5 Gráficas de variabilidad interindividual en depuración para modelo básico y final-----	43
5.6 Resultados del Bootstrap-----	44
5.7 Resultados de la Simulación de Monte Carlo-----	45
VI. Discusión de los resultados-----	47
VII. Conclusiones-----	49
VIII. Referencias-----	50
8.1 Libros-----	50
8.2 Internet-----	50
8.3 Artículos científicos-----	51
IX. Anexos-----	54
9.1 Archivo control de modelo básico-----	54
9.2 Archivo de salida de modelo básico-----	56
9.3 Archivo control de modelo final-----	59
9.4 Archivo de salida de modelo final-----	61



## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias en todo a Dios, a mi familia y a mis amigos.

Todo lo que logro es reflejo del apoyo e inspiración que dan a mi vida.

## **RECONOCIMIENTOS**

Por su apoyo durante la maestría:

Al Dr. José Luis Sánchez Palacio,

A mi comité de tesis, Maestra Evangelina Herrán Paz, Dr. José Manuel Cornejo Bravo y al Dr. Samuel Meléndez López,

De la University of California San Diego - Medical Center Hill Crest, al Dr. James Lane, Dr. Dmitri Lerner, Dr. Bruce Potenza y a Pablo Lucero,

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, a través de la convocatoria 290611.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
% TBSA	% Total Body Surface Area siglas en ingles de área de superficie corporal total
AT	Antitrombina
CI	Depuración
EP	Embolia pulmonar
Fxa	Factor X activado
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HNF	Heparina no fraccionada
IMC	Índice de masa corporal
IV	Intravenosa
NONMEM	NONlinear Mixed Effects Modeling
SC	Subcutánea
$t_{1/2}$	tiempo de vida media
TEV	Tromboembolismo venoso
TVP	Trombosis venosa profunda
Vd	Volumen de distribución
ETA	Interindividual variability, variabilidad interindividual
EPS	Intraindividual variability, variabilidad intraindividual

## LISTA DE FIGURAS

<b>1</b> El sistema venoso profundo de la pierna-----	1
<b>2</b> Esquema de la Coagulación-----	2
<b>3</b> Cascada de la coagulación-----	3
<b>4</b> Vía extrínseca para iniciar la coagulación de la sangre-----	4
<b>5</b> Vía intrínseca para iniciar la coagulación de la sangre-----	4
<b>6</b> Trombosis venosa-----	5
<b>7</b> Mecanismos de acción en la cascada de la coagulación de diferentes anticoagulantes-----	10
<b>8</b> Estructura de la piel -----	18
<b>9</b> Tabla de Lund y Browder-----	22
<b>10</b> Estructura química de la enoxaparina-----	27
<b>11</b> Demostración de la mejora de la bondad de ajuste, en las gráficas del modelo básico y el modelo final-----	41
<b>12</b> Variabilidad interindividual en volumen (ETA1) con parámetros de %TBSA y peso en modelos básicos y final-----	42
<b>13</b> Variabilidad interindividual en depuración (ETA2) con parámetros de %TBSA y peso en modelos básicos y final-----	43

## LISTA DE TABLAS

I.	Factores de Riesgo Adquiridos para TEV-----	6
II.	Nueva generación de anticoagulantes-----	9
III.	Software de análisis poblacional-----	14
IV.	Funciones de las capas de la piel-----	17
V.	Respuestas sistémicas a lesiones por quemadura-----	20
VI.	Farmacocinética de enoxaparina-----	28
VII.	Ejemplo de la base de datos-----	36
VIII.	Demografía de los Pacientes-----	39
IX.	Fórmula y función objetiva del modelo básico y final en NONMEM-----	40
X.	Estimaciones no paramétricas de Bootstrap en el modelo final de NONMEM-----	44
XI.	Simulación de Monte Carlo-----	46

## RESUMEN

El tromboembolismo venoso, es una enfermedad causada por la alteración de la coagulación de la sangre, que aumenta la estancia hospitalaria y las complicaciones en pacientes hospitalizados. Los pacientes quemados presentan un alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a la inmovilidad, las lesiones vasculares y el estado de hipercoagulabilidad que presentan. Las dosis estándar de enoxaparina para prevenir (20-40 mg/SC/24 h) y tratar (1 mg/kg/12 h, 1.5 mg/kg/24 h) el tromboembolismo venoso, pueden resultar inadecuadas por las alteraciones de la farmacocinética en las quemaduras.

En el presente trabajo, se realizó un estudio farmacocinético poblacional retrospectivo en pacientes quemados tratados con enoxaparina, en el Centro Médico de la Universidad de California en San Diego (UCSD, Medical Center). El estudio incluyó a 166 pacientes con quemaduras, la mayoría hombres (72.89%), con edad promedio de 46.8 años, y un porcentaje promedio de superficie corporal total quemada (TBSA) de 15.17%. De acuerdo a su dosificación, se dividió a los pacientes en dos grupos: uno con régimen profiláctico y otro con terapéutico, encontrándose que en ambos grupos, no se alcanzaban los niveles plasmáticos indicados (44% y 70.27% en los regímenes profiláctico y terapéutico respectivamente). En el análisis farmacocinético, se encontró, que el peso del paciente y una extensión de la quemadura >15% TBSA tienen relevancia en la farmacocinética de enoxaparina en pacientes con quemaduras.

En base a los resultados obtenidos, los regímenes de dosificación que sugerimos son ajustados en base al peso del paciente (kg), con un intervalo de dosificación de 12 h. Para el régimen profiláctico recomendamos 0.5 mg en pacientes obesos o con  $\leq 15\%$  TBSA, y 0.625 mg para pacientes con >15% TBSA. Mientras que para el régimen terapéutico recomendamos dosis de 1 mg en pacientes obesos o con  $\leq 15\%$  TBSA, y 1.25 mg para pacientes con >15% TBSA.

## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1 ANATOMÍA VENOSA Y FISIOPATOLOGÍA

El sistema venoso, recibe un volumen de sangre de 5-10 L / min, el cual regresa al corazón y los pulmones. Una gran parte de este volumen pasa por el sistema venoso periférico de las extremidades, donde es recibido contra un gradiente de presión inverso, y después impulsado cuesta arriba contra la gravedad, gracias a una serie compleja de válvulas y bombas. Las venas, a diferencia de las arterias, son de paredes delgadas, muy distensibles, y con menos resistencia al flujo sanguíneo.<sup>1</sup>

**El sistema venoso superficial:** sirve como conducto para pasar la sangre al sistema venoso profundo. Las principales venas superficiales de las extremidades inferiores son: la vena safena y la vena safena interna.<sup>1</sup>

**El sistema venoso profundo:** Integrado por cinco venas, dos arriba de la rodilla: la vena poplítea y la vena femoral; y tres debajo de la rodilla (venas profundas de la pantorrilla): vena tibial anterior, vena tibial posterior y la vena peronea, permiten que toda la sangre venosa llegue al corazón.<sup>1</sup>

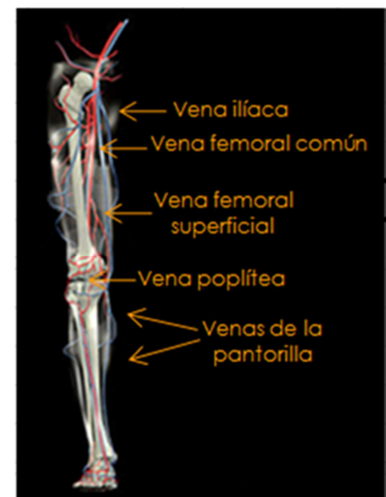


Figura 1. El sistema venoso profundo de la pierna<sup>6</sup>

**La bomba muscular de la pantorrilla:** La fuerza para regresar la sangre desde los pies hacia arriba, en contra de la gravedad, la proporciona la bomba muscular de la pantorrilla, que son las bombas del músculo de la pantorrilla y del pie.<sup>1</sup>

**Disfunción venosa:** Ocurre cuando el retorno venoso es afectado. Sucede por la falla de la bomba muscular, la obstrucción venosa (a causa de un trombo), o la incompetencia valvular venosa. Para mantener el buen funcionamiento del sistema venoso, es necesario mover las piernas, para activar las bombas musculares y el vaciado de las venas de las piernas.<sup>1</sup>

## 1.2 HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN DE LA SANGRE

En el organismo, se evita la pérdida de sangre, gracias a la hemostasia. Al lesionarse un vaso sanguíneo, los pasos que mantienen la hemostasia son: <sup>2</sup>

- 1) Contracción de la pared vascular.
- 2) Formación de un tapón de plaquetas: en el lugar de la lesión, las plaquetas aumentan de tamaño, adquieren formas irregulares y liberan gránulos que aumentan la adherencia de plaquetas para formar el tapón plaquetario.
- 3) Formación de un coágulo de sangre.
- 4) Aumento de tejido fibroso para cerrar la lesión.

El mecanismo de coagulación de la sangre se muestra en la figura 2, donde aparecen las diferentes etapas de la coagulación.

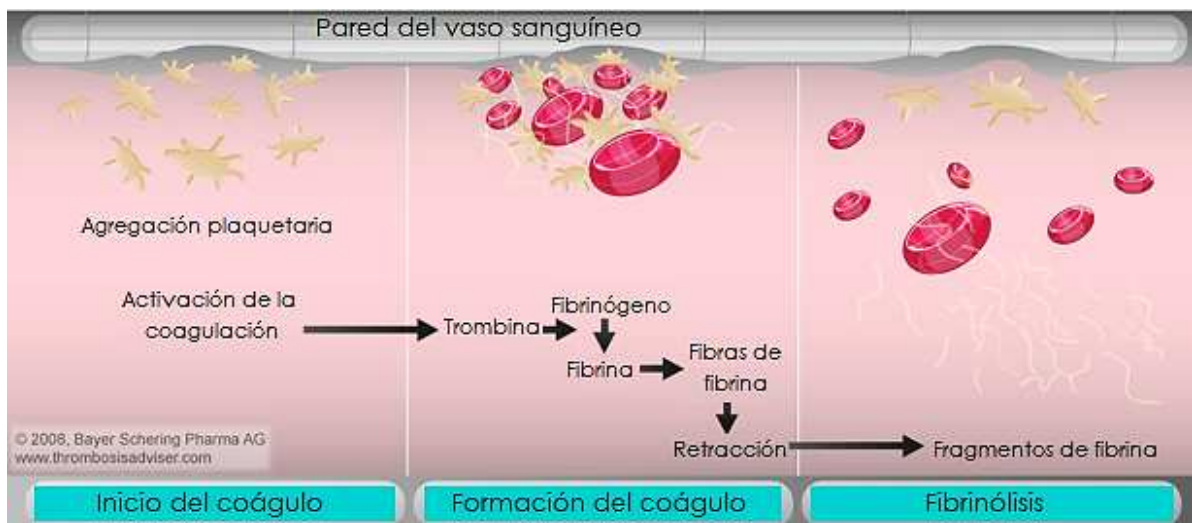


Figura 2. Esquema de la coagulación<sup>7</sup>

Cuando se lesiona un vaso sanguíneo, primero se forma el activador de la protrombina, después el activador de la protrombina cataliza la protrombina en trombina, y finalmente, la trombina cataliza la conversión de fibrinógeno en fibras de fibrina, las cuales forman el coágulo al atrapar plaquetas, eritrocitos y plasma.<sup>2</sup>

La cascada de la coagulación, son una serie de reacciones como respuesta a una lesión endotelial o tisular, y que tiene el objetivo de formar un coágulo para limitar la pérdida de sangre. En la figura 3 aparecen las etapas de la cascada de la coagulación.]

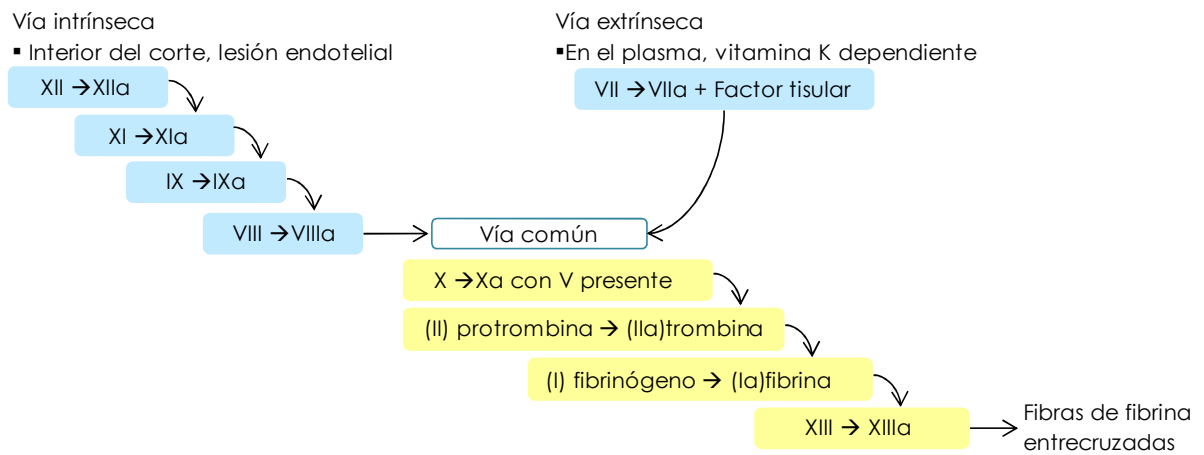


Figura 3. Cascada de la coagulación<sup>2</sup>

El activador de la protrombina, que es el primer paso de la coagulación, puede formarse por dos vías: extrínseca o intrínseca. En las figuras 4 y 5 se muestran las etapas de la formación del activador de la protrombina.

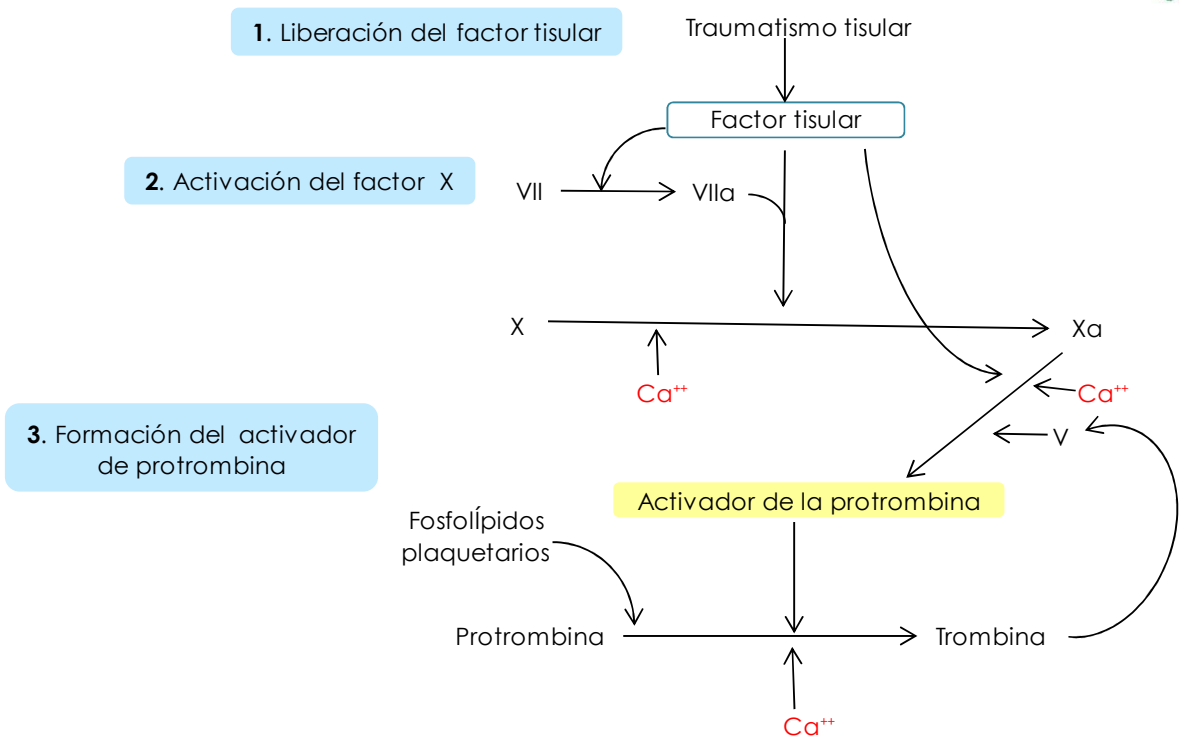


Figura 4. Vía extrínseca para iniciar la coagulación de la sangre<sup>2</sup>

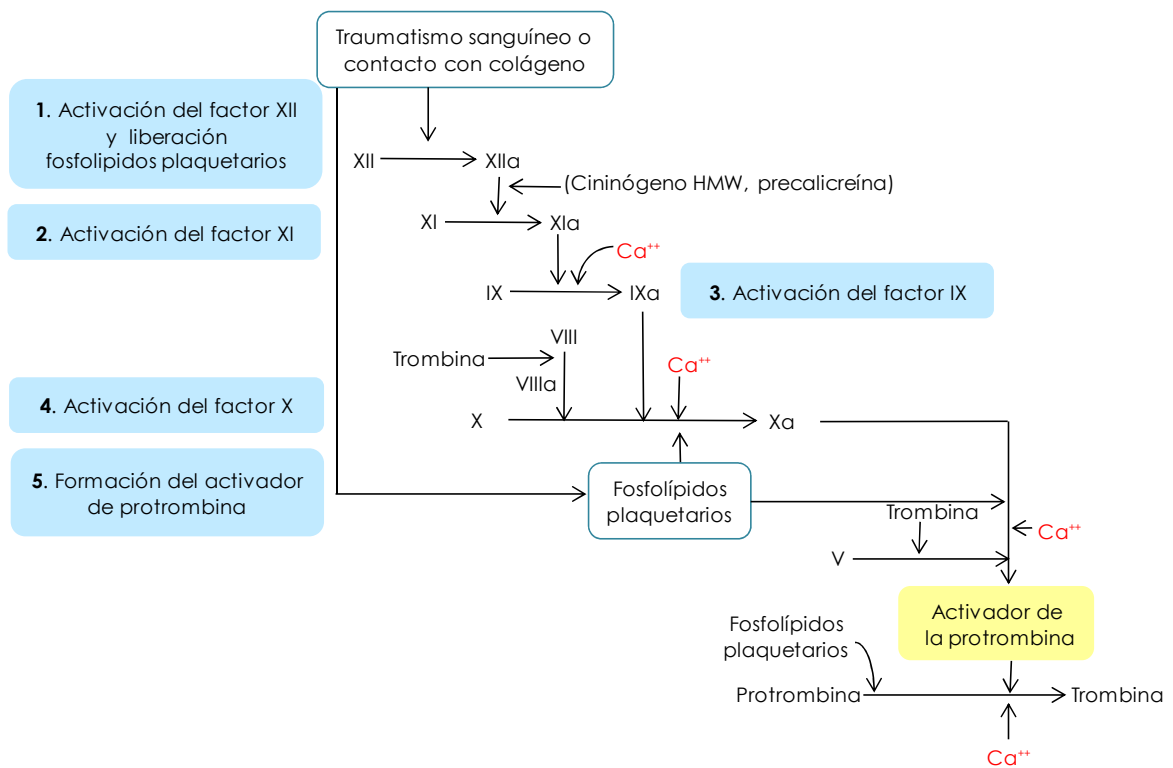


Figura 5. Vía intrínseca para iniciar la coagulación de la sangre<sup>2</sup>

**Anticoagulantes intravasculares:** La regulación de la propagación del coágulo, se obtiene mediante la inactivación de la trombina. En la sangre se encuentran presentes dos anticoagulantes con dicho mecanismo de acción: <sup>2</sup>

- 1) Las fibras de fibrina
- 2) Antitrombina III o cofactor antitrombina-heparina

Las fibras de fibrina, se forman durante la coagulación, y atrapan a la trombina, limitando de esta manera su acción. La antitrombina III se une a la trombina no atrapada en las fibras de fibrina, inactivándola.

### 1.3 TROMBOEMBOLISMO VENOSO

**Fisiopatología:** La trombosis como enfermedad, fue descrita desde 1856 por el patólogo alemán Rudolf Virchow como una enfermedad causada por la coagulación de la sangre. La trombosis son los coágulos formados en el sistema circulatorio. Estos están formados de fibrina y eritrocitos, principalmente. Su clasificación se basa en el lugar donde se origina, por lo que el Tromboembolismo venoso (TEV) se divide en Trombosis venosa profunda (TVP) y Embolia pulmonar (EP). <sup>17,18</sup>

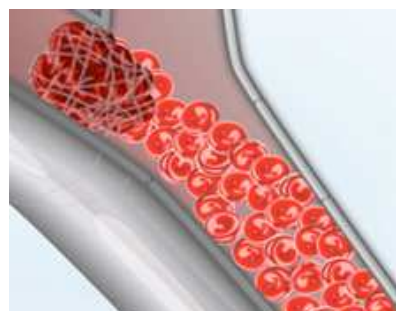


Figura 6. Trombosis venosa <sup>7</sup>

**Etapas del Tromboembolismo venoso:** Generalmente, los trombos se originan en el sistema venoso profundo de la pierna (venas de las pantorrillas), después pueden movilizarse a las venas proximales, y si eventualmente llega a liberarse un trombo, se desarrolla la Embolia Pulmonar. <sup>18</sup>

**Factores de riesgo:** Se conoce como triada de Virchow las tres condiciones descritas por Rudolph Virchow en 1884 que predisponen la formación de trombos:?

1. Daño endotelial
2. Estasis venosa
3. Hipercoagulabilidad

El riesgo para desarrollar TEV puede ser hereditario o adquirido. Los factores hereditarios se relacionan con problemas genéticos (deficiencias en factores inhibidores de la coagulación).<sup>18</sup> Los factores adquiridos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Factores de Riesgos Adquiridos para TEV<sup>23</sup>

#### ALTO

---

1. Fractura (cadera o pierna)
2. Reemplazo de cadera o rodilla
3. Cirugía general
4. Trauma mayor
5. Lesión de medula espinal

#### MODERADO

---

1. Cirugía artroscópica de la rodilla
2. Línea venosa central
3. Quimioterapia
4. Congestión cardíaca o insuficiencia respiratoria
5. Terapia de reemplazo hormonal
6. Terapia con anticonceptivos orales
7. Ataque de parálisis
8. Embarazo/parto
9. TEV anterior
10. Trombofilia

#### BAJO

---

1. Reposo en cama (> 3 días)
2. Inmovilidad prolongada (viaje en avión > 8 h)
3. Edad > 40 años
4. Cirugía laparoscópica
5. Obesidad
6. Embarazo/preparto
7. Venas varicosas

## Epidemiología

Su importancia clínica se debe a que ocupa el 3º lugar en trastornos vasculares en la población caucásica (después del infarto al miocardio y el accidente cerebrovascular).<sup>19</sup>

Se calcula que la TVP tiene una incidencia por año de 0,1%, y que esta aumenta con la edad (>40 años). La incidencia anual para TEV es de 117/100.000 (DVT: 48/100.000, PE: 69/100.000), con mayores tasas ajustadas por edad entre los varones que entre las mujeres (130 frente a 110 por 100.000, respectivamente).

Los hombres tienen un mayor riesgo de recaída de trombosis.<sup>18</sup>

La etnia, es otro factor para desarrollar TEV, los estadounidenses afroamericanos y caucásicos tienen mayor incidencia que los hispanos y los isleños del Asia-Pacífico.<sup>20</sup>

**México:** El número de casos de TVP aumenta proporcionalmente de acuerdo a la edad, la incidencia en adultos jóvenes y mayores es de 1/10,000 y 1/100 respectivamente, por edad la incidencia de TVP de 65 a 69 años es de 1.8 /1,000 habitantes/año y 3.1 /1,000 habitantes/año de 85 y 89 años. De dos hospitales mexicanos evaluados, en uno de ellos la incidencia de EP fue de 15% con la mayoría de los casos en el intervalo de edad entre 60 y 80 años y en el otro fue la tercera causa de mortalidad.<sup>21</sup>

## 1.4 TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

La prevención y tratamiento del TEV, puede ser por medio de dispositivos mecánicos o tratamiento farmacológico.

☑ **Dispositivos mecánicos:** Si está contraindicado el tratamiento con anticoagulantes, en este caso una opción son los dispositivos que aumentan el flujo venoso o disminuyen la estasis en las venas de las piernas:<sup>8</sup>

- Compresión neumática intermitente (CNI)
- Media de compresión gradual (MDG)
- Bomba plantar de retorno venoso
- Filtro de vena cava inferior

☑ **Farmacológico:** La base del tratamiento farmacológico del TEV son los anticoagulantes: <sup>19</sup>

- 1) Heparina no fraccionada (HNF)
- 2) Heparina de bajo peso molecular (HBPM)
- 3) Antagonistas de la vitamina K
- 4) Nueva generación de anticoagulantes

1. **Heparina no fraccionada (HNF):** Desde su descubrimiento en 1916, la heparina es la base del tratamiento farmacológico en pacientes con TEV. Cataliza la inactivación de la trombina y de otros factores de coagulación al unirse a la antitrombina. Tiene una farmacocinética y farmacodinamia impredecibles, por su alta afinidad de unión no específica a las células endoteliales, factor plaquetario 4, y las plaquetas. Necesita monitoreo de laboratorio, y presenta efectos secundarios (complicaciones hemorrágicas, trombocitopenia inmune y la osteoporosis).<sup>19</sup>
2. **Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM):** Derivada de la heparina, como la enoxaparina. Es aproximadamente un tercio del peso molecular de la HNF. Farmacológicamente igual de eficaz como HNF pero más segura y se puede administrar en una dosis fija, en base al peso del paciente.<sup>19</sup>
3. **Antagonistas de la vitamina K:** La warfarina es uno de los anticoagulantes orales más comunes. Sin embargo, presenta un inicio de acción lento, una estrecha ventana terapéutica, interacciones con medicamentos y variabilidad interindividual de dosificación.<sup>19</sup>
4. **Nueva generación de anticoagulantes:** Se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales, utilizando tecnología de ADN recombinante o por medio del diseño de fármacos basada en la estructura. Son más específicos, y se ha demostrado su eficacia para el tratamiento del TEV.<sup>19</sup>

En la tabla 2 y en la figura 7 se muestran la nueva generación de anticoagulantes y los mecanismos de acción de estos en la cascada de la coagulación.

Tabla 2. Nueva generación de anticoagulantes<sup>19</sup>

ANTICOAGULANTE	MECANISMO DE ACCIÓN
Proteína anticoagulante de nematodo c2 recombinante (rNAPc2)	Inhibe factor VIIa/Complejo factor tisular
Fondaparinux	Inhibe indirectamente factor Xa al unirse a AT
Rivaroxaban	inhibe directamente factor Xa
Apixaban	Inhibe directamente factor Xa
Dabigatran etexilato	Inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina

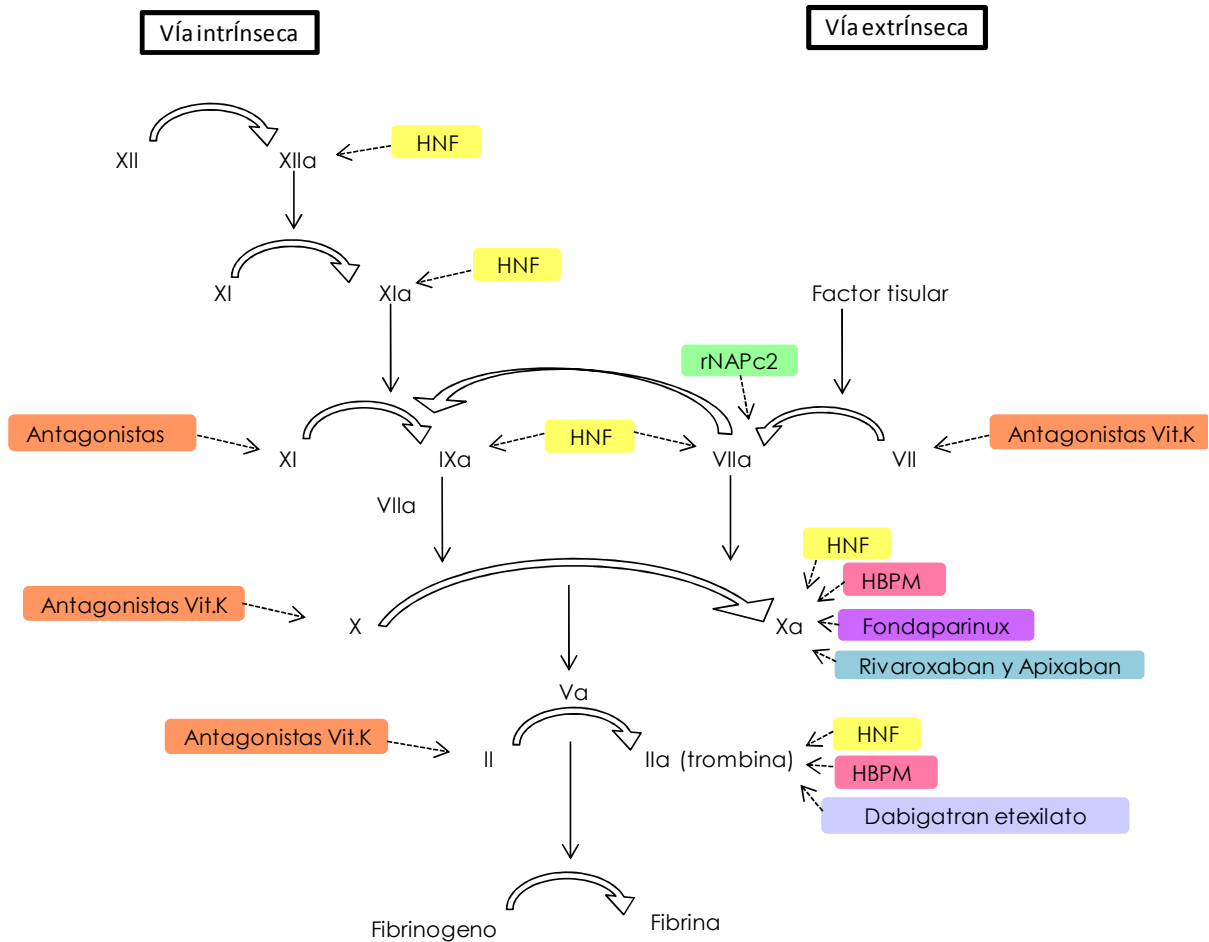


Figura 7. Mecanismos de acción en la cascada de la coagulación de diferentes anticoagulantes.<sup>19</sup>Anticoagulantes tradicionales: HNF: heparina no fraccionada, HBPM: heparina de bajo peso molecular, y antagonistas de la vitamina K. Nueva generación de anticoagulantes; rNAPc2 (Proteína anticoagulante de nematodo c2 recombinante), fondaparinux, rivaroxaban, apixaban y dabigatrán etexilato.

La importancia de un régimen profiláctico o terapéutico en la TVP, se demuestra con el hecho de que sin tratamiento, aproximadamente 50% de los pacientes con TVP de las venas proximales, desarrollará Embolia Pulmonar dentro de los siguientes tres meses.

La EP derivada de TVP solo se presenta en 8% de los casos de pacientes que tuvieron un régimen profiláctico, en comparación a 42% sin tratamiento.

La Embolia Pulmonar sintomática es letal, en aproximadamente el 10% de los casos, una hora después de iniciar los síntomas. En general, el embolismo pulmonar tiene peor pronóstico, y, sin tratamiento es fatal en 25% de los casos.<sup>19</sup>

22

Desafortunadamente, muchos de los casos de TVE son asintomáticos, por lo tanto, es fundamental identificar los factores de riesgo, e iniciar un esquema profiláctico o de tratamiento en caso necesario.

### 1.5 Obesidad

El sobrepeso y la obesidad son un factor de riesgo para desarrollar diabetes, enfermedades cardiovasculares, y algunos tipos de cáncer (del endometrio, la mama y el colon).

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, el sobrepeso y la obesidad es una acumulación anormal o excesiva de grasa, potencialmente perjudicial para la salud.

Para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos se utiliza el índice de masa corporal (IMC). Este se obtiene dividiendo el peso de una persona en kilos entre su estatura en metros al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

En base al IMC la clasificación de la OMS del sobrepeso y la obesidad es la siguiente:

$\text{IMC} \geq 25$  = Sobrepeso

$\text{IMC} \geq 30$  = Obesidad

A nivel mundial, el sobrepeso y la obesidad representan la 5° causa de muerte. De acuerdo a datos de la OMS, en 2008, 1400 millones de adultos ( $\geq 20$  años) tenían sobrepeso. Dentro de este grupo, aproximadamente 500 millones de adultos eran obesos.<sup>10</sup>

## 1.6 FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL

La farmacocinética poblacional, identifica los factores que ocasionan los cambios en la relación dosis-concentración. Su objetivo principal, es individualizar el régimen de dosificación, de acuerdo a las necesidades del grupo de sujetos estudiados. La individualización de un régimen de dosificación se obtiene conociendo como varían los efectos farmacológicos, a una dosis e intervalo de dosificación, administradas en la población objetivo.

Entre los factores que pueden cambiar la relación concentración-dosis de un fármaco, se encuentran las características demográficas, fisiopatológicas y terapéuticas del paciente, como el peso corporal, las funciones metabólicas y excretoras, así como la presencia de otras terapias. A diferencia de los estudios tradicionales de farmacocinética, que se realizan en voluntarios sanos, los estudios de farmacocinética poblacional, se realizan en la población a la que va dirigida el fármaco.<sup>24,25</sup>

Algunos objetivos de la farmacocinética poblacional son:<sup>24</sup>

1. Obtener información farmacocinética de la población objetivo.
2. Identificar y medir la variabilidad del fármaco.
3. Identificar los factores que causan la variabilidad, ya sean estos demográficos, fisiopatológicos, ambientales o relacionados con el origen del fármaco.
4. Estimar cuantitativamente, la variabilidad no explicada en la población de pacientes.

### Análisis poblacional

Son las técnicas estadísticas utilizadas para conocer la respuesta promedio y la variabilidad en una población. La respuesta, es cualquier biomarcador o evento que pueda medirse clínicamente. El análisis poblacional, es la aplicación de un modelo para describir los datos obtenidos de más de un individuo. Puede ser descriptivo o predictivo.<sup>25</sup>

**Análisis descriptivo poblacional:** Aporta una descripción de los datos actuales. Por ejemplo, en estudios clínicos, para predecir la exposición al fármaco, sin la necesidad de un muestreo intensivo de todos los individuos. Estas predicciones se utilizan para analizar la correlación entre la seguridad o medidas de eficacia y la exposición individual.<sup>25</sup>

**Análisis predictivo poblacional:** Se utilizan simulaciones del modelo poblacional, para conocer, por ejemplo, a que dosis y a que intervalo de dosificación aumentará el número de pacientes que llegan al objetivo terapéutico; o para disminuir la ocurrencia de un efecto adverso.<sup>25</sup>

**Identificación de las covariables:** es la aplicación clínica más importante de un análisis poblacional. Una covariable es una característica del paciente, ya sea fenotípica o genotípica. En el modelo obtenido del análisis poblacional, se identifican las covariables que ocasionan la variabilidad en la respuesta al fármaco. De esta manera, se obtiene una mejor dosis y régimen de dosificación para la población de pacientes estudiada.<sup>25</sup>

## 1.7 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL

Existen dos métodos para realizar el análisis farmacocinético poblacional; el método de dos etapas y el modelado no lineal de efectos mixtos.

**Método de dos etapas:** se utilizan muchos datos (múltiples mediciones en cada sujeto). Primero, calcula los parámetros farmacocinéticos mediante regresión no lineal, usando todos los datos de concentración-tiempo de un individuo. Después, los parámetros individuales de la primera fase, son analizados estadísticamente para calcular los valores promedios de los parámetros (efectos fijos) y sus correspondientes varianzas (efectos aleatorios).<sup>3, 24</sup>

**Modelo no lineal de efectos mixtos:** Utilizado cuando se tienen pocos datos (no se realizaron muchas mediciones), calcula al mismo tiempo, los parámetros de efectos fijos (parámetros farmacocinéticos) y aleatorios (variabilidad interindividual y residual) que tengan una mayor probabilidad de producirse.<sup>3, 24</sup>

## NONMEM®

El primer programa de software de análisis poblacional, y actualmente el más utilizado, es NONMEM (NONlinear Mixed Effects Modeling) o Modelado no lineal de efectos mixtos. Es un programa de regresión no lineal que utiliza una función objetivo de máxima probabilidad; a valores menores de función objetiva el modelo tiene mejor predicción de las concentraciones. Calcula mediante regresión no lineal y simultáneamente los parámetros de efectos fijos (parámetros farmacocinéticos poblacionales del modelo estructural) y los parámetros de efectos aleatorios (variabilidad interindividual y residual).<sup>25</sup>

En la tabla 3 se muestran los diferentes software para realizar análisis poblacional, así como el número de publicaciones y el primer año que fue indexado en MEDLINE y EMBASE.

Tabla 3. Software de análisis poblacional<sup>25</sup>

Software	No. publicaciones	1er año indexada en MEDLINE y EMBASE
NONMEM	2456	1980
NPEM (NonParametric Expectation Maximization) o NPAG (Non Parametric Adapative Grid)	139	1991
PPharm	4	1996
WinBUGS o relacionados	27	1998
Monolix	30	2007
MCPEM (Monte Carlo Parametric Expectation Maximization)	4	2007

La farmacocinética poblacional, se obtiene de un modelo poblacional. Los elementos que forman un modelo poblacional son:<sup>25</sup>

- 1) Un modelo estructural: la respuesta para un paciente promedio.
- 2) Un modelo de heterogeneidad.
- 3) Un modelo para la incertidumbre.

**Modelo estructural:** En farmacocinética es un modelo compartimental, que describe la concentración del fármaco en plasma con respecto al tiempo.<sup>25</sup>

**Modelo de heterogeneidad:** describe la variabilidad entre individuos. La variabilidad puede ser interindividual (variabilidad entre los sujetos) o intraindividual (variabilidad dentro del sujeto). Son dos modelos distintos. El primer modelo, describe las razones predecibles de por qué las personas son diferentes; el segundo modelo permite cuantificar estadísticamente la variabilidad aleatoria. Se cuantifica la variabilidad predecible e impredecible en una población.<sup>25</sup>

**Modelo para la incertidumbre:** Es un modelo estadístico que describe por qué nuestros modelos anteriores (estructural y de heterogeneidad) no coinciden con exactitud con nuestras observaciones. La incertidumbre también se llama, error residual. En teoría, la incertidumbre proviene de cuatro fuentes: <sup>25</sup>

- 1) Error de proceso: la dosis, la administración de la dosis, o la toma de las muestras de sangre, no se realizan en los tiempos que se registran.
- 2) Error de medición: la respuesta (por ejemplo, concentración) no se mide exactamente a causa de un error del ensayo.
- 3) Errores de modelo: los modelos propuestos no son los adecuados.
- 4) La variabilidad momento a momento dentro de un paciente.

Se debe considerar la incertidumbre en las predicciones de nuestro modelo. Generalmente, se asume que la incertidumbre es totalmente aleatoria y debida a un error. Este error representa la diferencia (residual) de la predicción del modelo a partir de los datos.<sup>25</sup>

**Etapas del desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional:**<sup>26</sup>

1. Desarrollo del modelo.
2. Evaluación del modelo (bondad de ajuste, evaluación de la fiabilidad y estabilidad).
3. Validación del modelo (en modelos predictivos).

El Bootstrap (o bootstrapping) es un método de remuestreo estadístico, creado en 1979 por Bradley Efron, para dar medidas de precisión a las estimaciones de una muestra. El Bootstrap se utiliza, tanto para la evaluación, como para la validación del modelo.<sup>27</sup>

En la evaluación del modelo, la bondad de ajuste del modelo, se valora a través de las gráficas de diagnóstico:

- a. Valor predicho en comparación con la variable dependiente observada.
- b. Residuales comparados con el valor predicho.
- c. Residuales ponderados comparados con el valor predicho.
- d. Residuales ponderados comparados con el tiempo.
- e. Residuales ponderados comparados con las covariables.

La fiabilidad (la incertidumbre de los parámetros del modelo) y la estabilidad (las covariables son las adecuadas) del modelo, se evalúan, usando técnicas no paramétricas, como el bootstrap.<sup>26</sup>

## 1.8 SIMULACIÓN DE MODELOS FARMACOCINÉTICOS

La simulación, es el uso de un modelo para predecir resultados futuros, por ejemplo en farmacocinética, el efecto de un fármaco después de un régimen de dosificación. Estas simulaciones se clasifican en determinista y estocástica.

1. **Simulación determinista:** considera solamente los valores típicos de los parámetros y no a toda la distribución de los parámetros del modelo; por ejemplo: la relación del régimen de dosificación en el control de las respuestas farmacodinámicas.<sup>11</sup>

2. **Simulación estocástica** (al azar): considera la variabilidad interindividual, inter-ocasión y residual; por ejemplo: evaluación de los intervalos de equivalencia de fármacos altamente variables.<sup>11</sup>

Las simulaciones estocásticas se clasifican en:

- 1) **Simulación paramétrica (Monte Carlo):** Realiza un nuevo muestreo a partir de uno o más modelos de distribución paramétricos, por ejemplo: la simulación de un régimen de dosificación particular, para una población virtual, con el fin de determinar la proporción de pacientes que se espera logre el objetivo farmacocinético.<sup>11</sup>
- 2) **Simulación no paramétrica:** Realiza un nuevo muestreo a partir de un conjunto de datos observados, en lugar de utilizar una distribución ajustada a esos datos; por ejemplo: el muestreo de la depuración de un fármaco a partir de un conjunto de depuraciones, usando las técnicas de bootstrap.<sup>11</sup>

## II. ANTECEDENTES

### 2.1 FISIOLÓGÍA DE LA PIEL

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, representando el 16% del peso corporal. Una función importante de la piel es proteger al organismo de agresiones físicas, químicas o microbiológicas.<sup>4</sup>

Las dos principales capas de la piel son la epidermis y la dermis. Entre las capas de la piel, se encuentran células, nervios, vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas y sebáceas, folículos pilosos, fibras de colágeno y elastina.<sup>28</sup>

En la tabla 4 se definen las funciones de las capas de la piel, mientras que en la figura 8 se puede apreciar un esquema de la estructura de la piel.

Tabla 4. Funciones de las capas de la piel

CAPA DE LA PIEL	Función
Epidermis	Capa resistente al agua (retención de vapor de agua). Protección contra las bacterias.
Dermis	Tejido conectivo: da a la piel resistencia y durabilidad. Terminaciones nerviosas: sensibles a la temperatura.

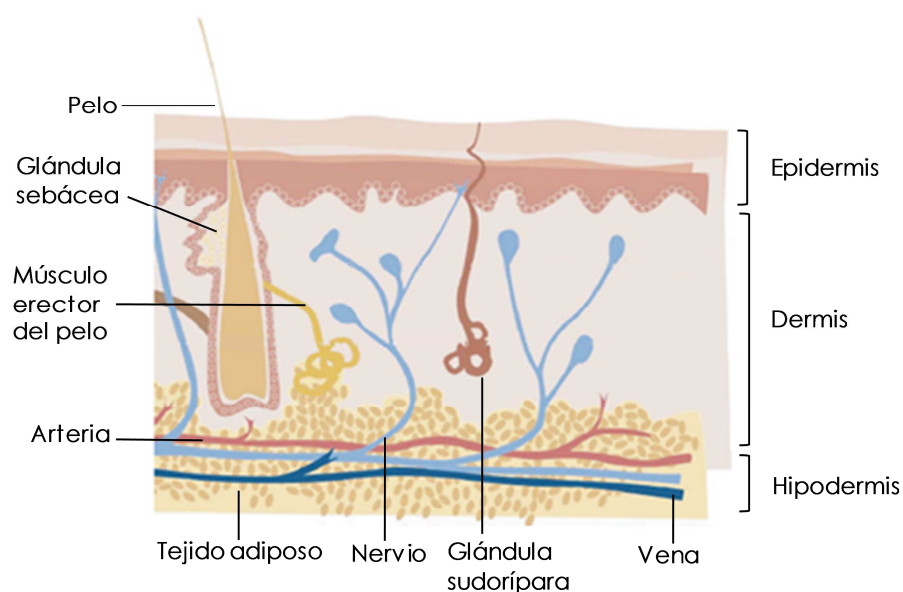


Figura 8. Estructura de la piel<sup>29</sup>

## 2.2 QUEMADURAS

Una quemadura de la piel, es la lesión ocasionada por calor, frío, productos químicos, electricidad, radiación o fricción. Dependiendo de la profundidad de la lesión, pueden resultar afectadas la epidermis y la dermis.<sup>28</sup>

**Incidencia de las quemaduras:** De acuerdo a datos de la OMS, el número de muertes a nivel mundial relacionadas exclusivamente a incendios se calculan en 195 000 por año, donde la gran mayoría se originan en países de ingresos bajos y medianos. En el grupo de población de 5 a 29 años, las quemaduras forman parte de las 15 principales causas de muerte. <sup>12</sup>

En Mexico, en 2008 las quemaduras fueron la causa número veinte de morbilidad con 117 435 casos y una tasa de incidencia de 110.08, ambas tasas por 100 000 habitantes.<sup>30</sup>

En los Estados Unidos, de acuerdo a la Hoja de Datos del 2012 sobre Incidencia y tratamiento de quemaduras, las muertes por año causadas por incendio y quemaduras son 3400, 450 000 personas reciben tratamiento médico a causa de

las quemaduras, relacionado al género, 69% son hombres y 31% mujeres, en el origen étnico 59% son caucásicos, 19% afroamericanos, 15% hispanos y 7% otros.<sup>13</sup>

En el Reino Unido, anualmente acuden 250 000 personas a atención primaria, de las cuales 12 000 necesitan atención especializada, y de éstas, 500 son consideradas graves, resultando en 300 muertes al año por quemaduras. Dos terceras partes de las lesiones por quemadura ocurren en varones.<sup>31</sup>

## 2.3 ALTERACIONES FISIOPATOLÓGICAS Y FARMACOCINÉTICAS DE LAS QUEMADURAS

**Efectos locales:** la permeabilidad microvascular y vasodilatación, causan una extravasación de líquidos en los tejidos quemados ocasionando hipovolemia. Cuando la quemadura es mayor al 25% de la superficie corporal total se produce un efecto sistémico.<sup>29, 31, 32</sup>

**Efectos sistémicos:** El paciente entra en un estado catabólico e hipermetabólico. Como consecuencia de la pérdida de fluidos, disminuye el gasto cardíaco. La liberación de catecolaminas aumenta la resistencia vascular sistémica. Se desarrolla edema pulmonar al aumentar la permeabilidad capilar sistémica y la resistencia vascular pulmonar, por la insuficiencia cardíaca, la hipoproteinemia y el daño térmico por inhalación. El control deficiente de la temperatura se debe a la pérdida de agua y calor a través del tejido quemado. En quemaduras graves, disminuye la liberación de insulina y la tolerancia a la glucosa. Puede ocurrir una translocación bacteriana de los microorganismos existentes en el sistema gastrointestinal. Los efectos inmunosupresores se relacionan directamente con el hecho de que la herida ocasionada por una quemadura facilita la entrada de bacterias y levaduras, además la respuesta del sistema inmune se ve debilitada a causa de la reacción sistémica. Todos estos efectos, pueden llevar a un fallo multiorgánico.<sup>31, 33</sup>

En la tabla 5 se presentan las respuestas sistémicas a lesiones por quemaduras, organizadas por sistemas cardiovascular, gastrointestinal, urinario, respiratorio e inmune.

Tabla 5. Respuestas sistémicas a lesiones por quemadura<sup>33</sup>

Sistema cardiovascular		Sistema gastrointestinal	
<b>Fase aguda</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipovolemia</li> <li>• ↓flujo sanguíneo</li> <li>• ↓gasto cardíaco</li> <li>• ↑permeabilidad capilar</li> <li>• ↑resistencia vascular periférica</li> </ul>	<b>Fase hipermetabólica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑flujo sanguíneo</li> <li>• formación edemas</li> <li>• arritmias cardíacas</li> <li>• infarto de miocardio</li> <li>• inestabilidad cardíaca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• íleo adinámico</li> <li>• dilatación gástrica</li> <li>• retraso en el vaciamiento gástrico</li> <li>• hemorragia G.I.</li> <li>• ↑ secreciones gástricas</li> <li>• ↑ incidencia de úlceras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓motilidad intestinal</li> <li>• ↓flujo sanguíneo</li> <li>• ↓absorción de nutrientes</li> <li>• translocación bacteriana</li> <li>• lesión hepática</li> </ul>
Sistema urinario		Sistema respiratorio	Sistema inmune
<b>Fase aguda</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ flujo sanguíneo renal</li> <li>• ↓filtración glomerular</li> </ul>	<b>Fase hipermetabólica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑flujo sanguíneo renal</li> <li>• ↑filtración glomerular</li> <li>• ↓funciones tubulares</li> <li>• IRA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoxemia</li> <li>• hipertensión pulmonar</li> <li>• ↑ resistencia de la vía aérea</li> <li>• ↓distensibilidad pulmonar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• disfunción inmune</li> <li>• susceptibilidad a la sepsis</li> <li>• fallo multiorgánico</li> </ul>

G.I.: gastrointestinal, IRA: insuficiencia renal aguda

Fisiológicamente, las quemaduras tienen 2 fases:

**Primera fase:** En las primeras 48 horas después de la lesión por quemaduras, ocurre el shock por quemaduras e hipovolemia severa. La vasodilatación local, hiperpermeabilidad vascular y destrucción de la matriz extracelular, son causadas por el proceso inflamatorio.

Entre las 24-36 horas después de la lesión, el proceso inflamatorio y el aumento de la permeabilidad capilar ocasionan una pérdida de proteínas y líquidos desde el espacio intravascular hacia el espacio intersticial. El aumento del volumen intersticial ocasiona edema, falla circulatoria, hipotensión y reduce notablemente la velocidad de filtración glomerular.

El fallo circulatorio puede provocar daño orgánico, especialmente insuficiencia renal aguda. Los cambios fisiológicos surgidos durante la primera fase de la lesión por quemadura son temporales.<sup>32,34</sup>

**Segunda fase:** 48 horas después de la lesión por quemadura, ocurre una respuesta hipermetabólica. En esta fase, el paciente ya debió haber recibido la apropiada administración de fluidos. El estado hemodinámico del paciente es hiperdinámico, con aumento de la contractibilidad cardíaca y el rendimiento

cardíaco, y baja resistencia vascular sistémica. Aumenta el flujo sanguíneo local en especial en el hígado y los riñones. Con el fin de desempeñar la función inmune, de coagulación y de cicatrización de heridas, el organismo, y en especial el hígado, cambia la síntesis de proteínas constitutivas (albúmina, pre-albúmina, transferrina, etc.) a una síntesis de proteínas de fase aguda (glicoproteína ácida a1, haptoglobina, fibrinógeno, macroglobulina-a2, etc.).<sup>32</sup>

#### Alteraciones de la farmacocinética en las quemaduras:

**Primera fase:** Volumen de distribución disminuido y una depuración renal menor.

**Segunda fase:** El metabolismo de fármacos puede disminuir si ocurre disfunción hepática. Los parámetros farmacocinéticos afectados son: volumen de distribución, unión a proteínas, depuración renal, depuración hepática y tiempo de vida media de eliminación.<sup>32</sup>

#### 2.4 HIPERCOAGULABILIDAD EN PACIENTES QUEMADOS

Los estados de hipercoagulabilidad se relacionan con una predisposición al TEV. En pacientes con lesiones térmicas, el estado de hipercoagulabilidad se puede desarrollar a causa de la elevación del recuento de plaquetas, fibrinógeno, factores V y VIII, la disminución de los niveles de antitrombina III y proteína C, y la deshidratación a consecuencia de las quemaduras.<sup>35</sup>

El estado de hipercoagulabilidad, es favorecido también por la estasis del flujo sanguíneo y la inmovilización y liberación de tromboplastina tisular, lo cual puede causar coagulación intravascular diseminada.

En un estado de hipercoagulabilidad, los factores de la coagulación se agotan con el tiempo, originándose una coagulopatía. Se ha reportado una alta incidencia (37%) de coagulopatía 24 horas después de la lesión por quemadura.

El desarrollo de una coagulopatía, se ha relacionado con la gravedad de las quemaduras y los volúmenes elevados de líquidos de reposición utilizados durante la fase de reanimación. Una hipótesis que intenta explicar el mecanismo de la coagulopatía en pacientes quemados, se basa en el hecho de que por el alto volumen de líquidos usados en la fase de reanimación, los factores de coagulación puedan diluirse o disminuir moderadamente, ocasionando

hemorragias. Por lo tanto, la coagulopatía en pacientes con lesiones por quemaduras, se puede prevenir con la correcta administración de fluidos.<sup>36,37</sup>

## 2.5 EVALUACIÓN DE LA LESIÓN POR QUEMADURA

Se evalúa la lesión por quemadura, en términos de su tamaño y profundidad. El tamaño de la quemadura, es sumamente importante ya que la reanimación con líquidos se calcula basándose en el tamaño de la quemadura.<sup>31</sup>

### Evaluación del porcentaje de la superficie total del cuerpo afectada por una quemadura

Existen varios métodos para evaluar el porcentaje de la superficie total del cuerpo afectado por una lesión por quemadura. Algunos de ellos son: <sup>28</sup>

- **Tabla de Lund y Browder (Lund y Browder 1944):** Es más precisa ya que está disponible en una gama de tamaños que se ajustan a las proporciones cambiantes en la cabeza, cuerpo y extremidades, para niños y adultos. En la figura 9 se puede observar la tabla de Lund y Browder con los elementos que la forman.

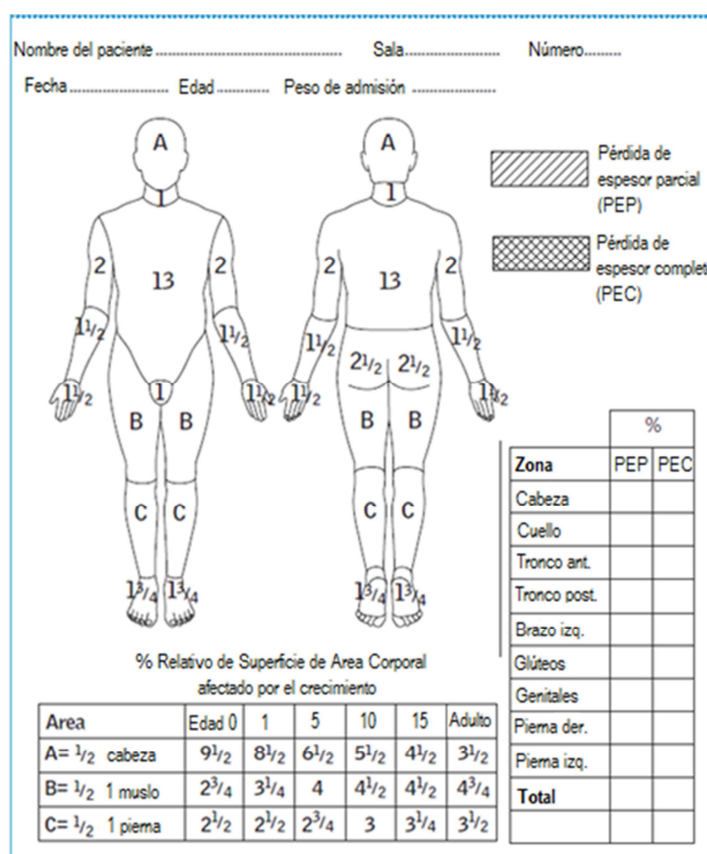


Figura 9. Tabla de Lund y Browder<sup>28</sup>

- **Superficie Palmar (Kirby y Blackburn 1987):** Se utiliza como referencia la superficie de la palma de la mano del paciente, incluyendo los dedos, que representan el ± 0,8-1,0% de la superficie total del cuerpo.

- “Regla de los 9” de Wallace (Kyle y Wallace 1951): La superficie del cuerpo se divide en áreas de 9% o múltiplos del 9%, dejando el 1% para los genitales/ periné.

## PROFUNDIDAD

La profundidad de la lesión por quemadura, se evalúa en base a las capas de la piel lesionadas: <sup>31</sup>

1. Epidérmico (superficial)
2. Dérmica superficial
3. Dermis profunda
4. Espesor completo

## 2.6 TRATAMIENTO DE PACIENTES QUEMADOS

### FLUIDOS

Requieren resucitación líquida IV de solución Hartmann, los pacientes adultos con quemaduras > 15% de área de superficie corporal y niños >10%.

La cantidad de líquidos se calcula con la fórmula de Parkland (o fórmula Baxter): (2-4 ml) (% TBSA quemado) (peso del paciente en kg).

La reanimación con líquidos asegura la apropiada perfusión de todos los tejidos, y limita la hipovolemia e hipotensión ocasionadas por la quemadura.<sup>31</sup>

### CONTROL DE INFECCIONES

El uso de antibióticos, únicamente debe realizarse de acuerdo a los resultados de laboratorio y para tratar las infecciones en pacientes quemados. En el pasado, era común el uso de antibióticos como profilaxis, pero lo anterior solo creaba condiciones para infecciones fúngicas o de los microorganismos que no se encontraban en el espectro de acción del antibiótico.<sup>38</sup>

### NUTRICIÓN

Los pacientes con lesión térmica extensa requieren un mayor aporte calórico, debido al hipermetabolismo, el cual aumenta la tasa metabólica basal y el

consumo de oxígeno, con un balance de nitrógeno negativo, y pérdida de peso como consecuencia. La importancia de una ingesta calórica adecuada, se refleja en una rápida curación de las heridas, y en una correcta función del sistema inmunitario y celular.<sup>38</sup>

### MANEJO DEL DOLOR

En pacientes con lesión térmica hospitalizados, suelen emplearse anestésicos y analgésicos; los fármacos utilizados para el dolor que experimenta el paciente quemado día y noche, suelen ser metadona y morfina de liberación controlada. Por otra parte, el dolor durante el cuidado de las heridas, suele tratarse con narcóticos de acción corta, como morfina y fentanilo. En estudios de farmacocinética poblacional, con fármacos anestésicos y analgésicos en pacientes quemados, se ha encontrado que el peso y el %TBSA del paciente, son relevantes en la farmacocinética.<sup>38, 39, 40</sup>

### TROMBOPROFILAXIS

En pacientes con quemaduras, se cumplen todas las condiciones de la tríada de Virchow. Presentan estados de hipercoagulabilidad, la integridad vascular se ve afectada por la quemadura, y la inmovilización (especialmente en lesiones térmicas extensas) ocasiona la estasis. A esto se suman los múltiples procedimientos quirúrgicos y el daño vascular que ocasionan las vías intravenosas.<sup>41</sup>

A pesar de que la prevalencia de TEV en pacientes quemados no se encuentra bien establecida, se justifica la tromboprofilaxis en pacientes con lesiones térmicas por:<sup>42</sup>

1. Ser un grupo de riesgo para desarrollar problemas tromboembólicos (Inmovilización, procedimientos médicos, trastornos hemostáticos, entre otros).
2. La eficacia y seguridad de la tromboprofilaxis para disminuir el riesgo de TEV.

En base al análisis del Repositorio Nacional de Quemaduras de la Asociación Americana de Quemaduras, se encontró que los pacientes con lesiones térmicas tienen un mayor riesgo de desarrollar TEV cuando la superficie corporal total quemada es mayor al 10% TBSA y si el paciente ingresó a una Unidad de Cuidados Intensivos. Por lo anterior, los autores remarcan la importancia de utilizar la tromboprofilaxis en pacientes quemados.<sup>43</sup>

En 2006 la International Consensus Statement, en su guía para la Prevención y Tratamiento del TEV, recomienda evaluar la profilaxis en pacientes quemados, de la misma forma que en pacientes con lesiones múltiples; utilizar HBPM en cuanto se considere seguro hacerlo y durante el tiempo en que el paciente se encuentre en riesgo de desarrollar TEV.<sup>44</sup>

En 2008 la American College of Chest Physicians (ACCP) en su guía para la prevención de TEV, incluye una sección para pacientes quemados, en la cual se recomienda el uso profiláctico de HBPM o HNFDB, en esta población, si el riesgo de hemorragia no es alto. Se recomienda que para los pacientes con quemaduras, con factores de riesgo de TEV adicionales, incluyendo edad avanzada, obesidad mórbida, quemaduras extensas o de las extremidades inferiores, trauma de la extremidad inferior, catéter venoso femoral e inmovilidad prolongada, se proporcione tromboprofilaxis de rutina si es posible.<sup>45</sup>

Dosis estándar para profilaxis y tratamiento de TEV con Enoxaparina <sup>5</sup>

- ☑ **Profilaxis:** 20 mg/SC/24 h a 40 mg/SC/24 h dependiendo del riesgo de TEV del paciente.
- ☑ **Tratamiento TVP:** 1 mg/kg/12 h o bien 1.5 mg/kg/24 h vía SC.

## COMPLICACIONES DE LAS LESIONES TÉRMICAS

Las complicaciones que sufren los pacientes con lesiones por quemaduras, pueden ser locales como una infección, o sistémicas como insuficiencia renal o respiratoria, sepsis, condiciones tromboembólicas, hipermetabolismo y problemas relacionados con las cicatrices, entre otras.<sup>31</sup>

### Impacto de los cambios fisiopatológicos por quemadura en la farmacocinética

A pesar de que se conocen los cambios fisiopatológicos que ocasionan las lesiones térmicas, y su relación directa con la farmacocinética de los medicamentos, cuando se recomiendan ya sean dosis profilácticas o terapéuticas, la mayoría de las veces estas recomendaciones no se basan en estudios realizados en pacientes quemados. Como consecuencia, los niveles alcanzados con las dosis estándar suelen ser subóptimos, aumentando el riesgo del paciente para desarrollar la patología que se pretendía evitar o tratar. Por lo anterior, es necesario individualizar la dosificación de medicamentos en pacientes quemados, por medio de estudios farmacocinéticos que permitan recomendar las dosis para un tratamiento adecuado. <sup>46,47</sup>

## 2.7 ENOXAPARINA

- ☑ **Clasificación**
  - Agente hematológico
  - Anticoagulante
  - Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM)

☑ **Descripción:** La enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular (HBPM) obtenida de la despolimerización parcial de la heparina mucosa porcina, llamada de bajo peso molecular, ya que el peso molecular de la HNF es 15,000 Daltons, mientras que el peso molecular de la enoxaparina es de 4500 Daltons. Terapéuticamente, la enoxaparina tiene una buena respuesta anticoagulante. Los parámetros farmacocinéticos que hacen de la enoxaparina una mejor opción, comparada con la HNF, son su alta biodisponibilidad después de una administración SC, una CI independiente de la dosis y mayor tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) lo que significa que con enoxaparina se requieren menos dosis por día.

Fue la primera HBPM en ser aprobada por la FDA, en marzo de 1993, para la prevención de la TVP en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. Se comercializa desde 1987 en Europa bajo el nombre comercial de Clexane® (SANOFI AVENTIS).<sup>14</sup>

Tanto para el tratamiento y profilaxis del TEV, la enoxaparina tiene una eficacia y perfil de seguridad demostrada en diferentes poblaciones de pacientes, incluyendo cirugía ortopédica y abdominal, traumatismo de la médula espinal y otros pacientes inmovilizados.<sup>14</sup>

☑ **Estructura química de la enoxaparina** <sup>14</sup>

En la figura 10 puede observarse la estructura química de la enoxaparina.

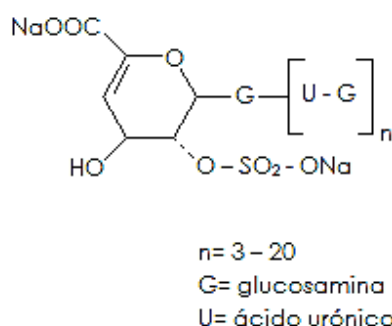


Figura 10. Estructura química de la enoxaparina

☑ **Vía de Administración:** Inyectable, SC o IV.

☑ **Mecanismo de acción:** se une a la antitrombina III, inhibiendo los factores de la coagulación Xa y IIa, con una relación de actividad anti -Xa y anti-IIa de 4:1. Inhibe más selectivamente al factor Xa. No potencia la interacción entre la antitrombina III y la trombina, porque no se une directamente a la trombina, al no tener la longitud de cadena necesaria. Por esta razón tiene un efecto antitrombótico adecuado, con menor incidencia de complicaciones hemorrágicas.<sup>48</sup>

Las características farmacocinéticas de la enoxaparina se muestran en la tabla 6.

☑ **Farmacocinética:**

Tabla 6. Farmacocinética de enoxaparina<sup>15</sup>

Cinética	Primer orden
Absorción SC	Am <sub>ax</sub> = 2.5-4 horas (tm <sub>ax</sub> ).
Biodisponibilidad	Fácilmente absorbida de tejido SC. Alta biodisponibilidad (aprox. 100%)
Vd	5.3 L/kg
Metabolismo	Degradado por hígado a fragmentos inactivos y eliminados por los riñones
Depuración	Mecanismo renal no saturable, lineal, siguiendo cinética de primer orden
Cl aparente total	15.6 ml/min
t <sub>1/2</sub>	4-5 h
Rango Terap.	0.6 - 1.8 UI/mL
Dosis	20 ó 40 mg/2 veces al día

### ☑ Poblaciones Especiales

- Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <30 ml / min) o fallo renal, aumenta la exposición anticoagulante debido a la disminución de la CI de enoxaparina. En pacientes que reciben hemodiálisis (diálisis), el ABC parece ser 2 veces más alta que la población control.
- Pacientes geriátricos: No se han encontrado problemas en esta población.<sup>48</sup>
- Obesidad: Después de repetidas dosis de 1,5 mg / kg SC una vez al día, la media de ABC del anti-factor Xa es marginalmente más alta en el estado estacionario en voluntarios sanos obesos (IMC 30-48 kg/m<sup>2</sup>) en comparación con sujetos de control no obesos, mientras que el Amáx (actividad máxima) no se incrementa.
- Bajo peso: La exposición (niveles) del aFXa, son mayores en pacientes de bajo peso, mujeres (<45 kg) y hombres (<57 kg).
- Diferencias de género: CI aparente y Amáx derivado de niveles de aFXa son ligeramente mayores en hombres que en mujeres; esto probablemente debido al peso corporal.
- Embarazo: Disminuyen la Cmáx y ABC en las semanas 12-15 y 30-33 de gestación, mientras que la depuración de enoxaparina se incrementa.

### ☑ Tratamiento hospitalario de la TVP con o sin EP: Dosis SC.

Adultos: 1 mg/kg /12 h o 1.5 mg/kg / 24 h.

### ☑ Profilaxis de la TEV, incluyendo TVP y EP: Dosis SC

Pacientes adultos con factores de riesgo de TVP debido a la movilidad restringida durante la enfermedad aguda: 40 mg/24 h

Adultos con trauma: 30 mg/12 h

### ☑ Parámetro de monitoreo: Actividad anti-Xa.

☑ **Monitorización terapéutica del fármaco:** no es necesario el monitoreo de enoxaparina en adultos, sin embargo, en ciertas situaciones clínicas, cuando la dosis es difícil de determinar, el monitoreo de los niveles del factor anti-Xa pueden ser útiles. La muestra para evaluar los niveles del Anti-factor Xa debe extraerse 4 horas después de una dosis SC.

### Evaluaciones del Factor anti-Xa por medio del Ensayo de Heparina (Anti-X A) en ACL TOP™

▪ Cuantificación de enoxaparina en plasma humano citratado usando HemosIL™ Heparina en ACL TOP.

#### PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO DE CUANTIFICACIÓN DE ENOXAPARINA:

1. Se analiza el complejo antitrombina-heparina. •El Factor Xa se añade en exceso y es neutralizado por el complejo antitrombina-heparina.

2. Se cuantifica Factor Xa residual con sustrato cromogénico a 405 nm. Su nivel es inversamente proporcional al nivel de Enoxaparina de la muestra.

☑ **Reacción adversa:** hemorragia. Si la hemorragia es grave, se debe suspender el uso de enoxaparina y administrar protamina como antagonista; 1 mg de protamina neutraliza 1 mg de enoxaparina.<sup>5</sup>

☑ **Contraindicaciones:** hipersensibilidad a HBPM. Hemorragias intensas activas, condiciones de alto riesgo de hemorragia, lesiones orgánicas susceptibles de sangrar. Trastornos hemorrágicos importantes ligados a alteraciones de la hemostasia, salvo la coagulación intravascular diseminada no relacionada con heparina. Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a enoxaparina. Endocarditis séptica. En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.<sup>5</sup>

☑ **Interacciones con otros fármacos:** No se han documentado interacciones farmacocinéticas de enoxaparina con otros fármacos. Sin embargo, existe riesgo adicional de hemorragia, combinando enoxaparina con los siguientes fármacos: <sup>5</sup>

- Inhibidores plaquetarios (por ejemplo ácido acetilsalicílico, dipyridamol, sulfpirazona)
- Agentes trombolíticos (por ejemplo, alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa)
- Anticoagulantes (por ejemplo, heparina, warfarina)
- Dosis grandes de salicilatos ( $\geq 3\text{-}4$  g/día) puede causar hipoprotrombinemia (un factor de riesgo adicional para hemorragia).
- Pacientes con trombocitopenia que reciben agentes antineoplásicos, globulina antitumoral, o cloruro de estroncio-89 en combinación con enoxaparina.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tienen el potencial para causar sangrado gastrointestinal o inhibir la agregación plaquetaria.
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.
- Inhibidores de la agregación plaquetaria: Ticlopidina, dipyridamol, sulfpirazona, dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel, Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa.
- Mifepristona, RU-486 utilizada para la interrupción del embarazo
- Antibióticos: Loracarbef y las cefalosporinas: cefamandol, cefoperazona, y cefotetan. Las cefalosporinas, pueden causar hipoprotrombinemia y alterar la síntesis de la vitamina K.
- Prasterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) parecen tener efectos antiplaquetarios.
- Metilsulfonilmetano (MSM), aumenta el efecto de fármacos anticoagulantes.

## 2.8 ESTUDIOS DE ENOXAPARINA EN POBLACIONES ESPECIALES

### Estudios de enoxaparina en pacientes obesos

Como consecuencia de la actual epidemia de obesidad, muchos de los pacientes que necesitan enoxaparina, como profilaxis o tratamiento, son obesos; ya que a consecuencia de la obesidad, aumentan el número de morbilidades, y por lo tanto la probabilidad de necesitar una intervención médica u hospitalización es mayor.

El estudio prospectivo realizado en la Universidad de Queensland, Australia, por Bruce Green y Stephen Duffull en el 2003, para el ajuste de dosis de enoxaparina en pacientes obesos, <sup>30</sup> encontró que la depuración y el volumen central de enoxaparina dependen del peso. Los autores destacan, el hecho de que no existan muchas recomendaciones para el ajuste de dosis en esta subpoblación. La dosificación recomendada por los autores de este estudio, se basa en el peso corporal magro: 1 mg/kg/8h, y 1 mg/kg/12h si el paciente cumple con las siguientes características: peso <90 kg y es >50 años, peso de 120 kg y menor de 50 años.<sup>49</sup>

En estudios más recientes, se pudo comprobar, que el ajuste de dosis de enoxaparina, basado en el peso del paciente, resulta efectivo en pacientes quirúrgicos con obesidad mórbida hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos.<sup>50</sup>

### Estudios de enoxaparina en pacientes quemados

De acuerdo al estudio de Yogaratnam y colaboradores en el 2003, la profilaxis de TEV en pacientes quemados puede ser inadecuada. En el estudio, se observó que la dosis profiláctica recomendada para TEV de 40 mg/12h no lograba los niveles de aFXa para profilaxis de TEV de 0.1-0.2 U/ml.<sup>51</sup>

Entre las posibles causas que impiden que se logren los niveles, los autores mencionan:

1. Los cambios en la perfusión periférica y el edema posiblemente causen una disminución la biodisponibilidad de enoxaparina.
2. El aumento de flujo de sangre renal en la fase hipermetabólica podría disminuir el  $t_{1/2}$  de enoxaparina, lo que significaría que siguiendo las dosis estándar para profilaxis de enoxaparina, en pacientes quemados sería necesario aumentar el número de dosis para alcanzar niveles terapéuticos.<sup>51</sup>

En el estudio realizado en 2009 en el centro médico de la Universidad de Utah por H. Lin y colaboradores, nuevamente se sugiere que la dosis estándar profiláctica para TEV de 30 mg/12 h en pacientes quemados, puede no ser suficiente para lograr niveles terapéuticos del aFXa. En este estudio, las dosis profilácticas de enoxaparina, se ajustaron de acuerdo al peso del paciente. Una dosis inicial de 30 mg/12 h se utilizó para pacientes quemados no obesos, y 0.5 mg/kg/12 en pacientes con IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> o peso mayor de 150 kg.<sup>52</sup>

Los niveles terapéuticos para el aFXa eran de 0.2-0.4 U/mL. Con la dosificación estándar, solamente 21% de los pacientes lograron niveles terapéuticos del aFXa. Una probable explicación al hecho de que 79% de los pacientes del estudio no lograran niveles terapéuticos del aFXa, se basa en que los pacientes quemados muestran cambios en la coagulabilidad y en la integridad vascular, además de los cambios fisiopatológicos originados por las quemaduras, que se sabe, cambian el Vd y Cl, y por lo tanto, alteran la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos.<sup>52</sup>

Recientemente, en el estudio prospectivo de H. y colaboradores en 2009-2010, realizado en pacientes quemados, 76% de los pacientes, no alcanzaba los niveles terapéuticos del aFXa (0.2-0.4 UI/mL); por lo que fue necesario incrementar la dosis de enoxaparina<sup>53</sup>. La dosis promedio necesaria para alcanzar el nivel terapéutico del aFXa, en la profilaxis de VTE fue 40 mg cada 12 horas (rango de 20-70 mg). Además, encontraron mediante un análisis de regresión lineal, que la dosis final de enoxaparina, se correlaciona con la extensión de la quemadura (%TBSA) y el peso del paciente.<sup>53</sup>

El problema de una dosificación inadecuada para la profilaxis de TEV, no solo se ha comprobado en pacientes con lesiones térmicas. En el estudio de Malinoski y colaboradores, en pacientes de traumatología críticamente enfermos y pacientes de cirugía, se encontró que, solamente el 50% de los pacientes lograban niveles terapéuticos para profilaxis de TEV, usando la dosificación de 30 mg/12 h. <sup>54</sup>

### III. HIPÓTESIS

**Hipótesis nula:** Los cambios fisiopatológicos causados por lesiones por quemaduras, no causan alteraciones en la farmacocinética de la enoxaparina en pacientes quemados.

**Hipótesis alternativa:** Los cambios fisiopatológicos causados por lesiones por quemaduras, causan alteraciones en la farmacocinética de la enoxaparina en pacientes quemados.

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la farmacocinética poblacional de enoxaparina en pacientes con quemaduras.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Obtener la farmacocinética poblacional de enoxaparina en pacientes con quemaduras utilizando el software NONMEM.
- b) Comprobar la estabilidad de la ecuación por medio de bootstrap.
- c) Utilizando la Simulación de Montecarlo, Recomendar un régimen de dosificación profiláctico y terapéutico para esta población.

## IV. METODOLOGÍA

### 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

- Retrospectivo
- Longitudinal
- Analítico Estadístico

**Muestra:** Pacientes con lesiones por quemaduras hospitalizados en la unidad de quemados del hospital de UCSD, tratados con enoxaparina, durante el periodo 2009-2010.

**Evaluaciones:** Factor anti-Xa por medio del Ensayo de Heparina (Anti-X A) en ACL TOP™

**Análisis:** La base de datos del estudio fue analizada en el programa NONMEM ® (propiedad de los Regentes de la Universidad de California; derechos de licencia de uso de ICON Development Solutions) <sup>16</sup>, que realiza un estudio de modelado no lineal de efectos mixtos para determinar la farmacocinética poblacional.

Este estudio retrospectivo fue revisado y aprobado por el Programa de Protección de Investigación Humana de la Universidad de California, San Diego (UCSD). Fueron estudiados los pacientes con lesiones con quemadura, tratados con enoxaparina, admitidos en el Centro Médico UCSD, Hillcrest de Enero 2009 a Diciembre 2010.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad mayor de 18 años.
- Pacientes ingresados en la Unidad de Quemados de UCSD recibiendo enoxaparina.
- Contar con al menos una cuantificación del aFXa.

Los criterios de exclusión del estudio fueron:

- Diagnóstico de Síndrome de Steven Johnson.

El análisis incluyó una base de datos con la información del paciente: peso, talla, creatinina sérica, edad, sexo, % superficie corporal total (área de superficie corporal total quemada), y la información del tratamiento: dosis de enoxaparina, cuantificación del aFXa e intervalo de dosificación para cada paciente.

Los niveles séricos de enoxaparina se obtuvieron del control clínico rutinario del fármaco, por parte del departamento de farmacocinética. La cuantificación de la enoxaparina se realizó a través del ensayo de heparina (Anti-X A) en el ACL TOP, y se reportaron como la cuantificación del aFXa.

En la tabla 7, se muestra un ejemplo de la base de datos que se elaboró con la información del paciente y de su terapia con enoxaparina.

Tabla 7. Ejemplo de la base de datos

#ID	DATE	TIME	EVID	AMT	WT	HT	SCR1	SCR2	AGE	SEX	TBSA	DV	ADDL	II	Dial	TAD
1	2/14/2008	8:26	1	30	128	68	0.8	0.8	57	1	70	.	1	12.6	0	.
1	2/15/2008	8:31	1	30	128	68	0.8	0.8	57	1	70	.	.	.	0	.
1	2/15/2008	20:52	1	40	128	68	0.8	0.8	57	1	70	.	1	12	0	.
1	2/16/2008	21:18	1	40	128	68	0.8	0.8	57	1	70	.	1	15.8	0	.
1	2/17/2008	21:54	1	40	128	68	0.8	0.8	57	1	70	.	1	15.4	0	.
1	2/18/2008	22:14	1	40	128	68	0.8	0.8	57	1	70	.	1	11	0	.
1	2/19/2008	0:01	2	.	128	68	0.8	0.8	57	1	70	.	.	.	0	.
1	2/19/2008	0:01	2	.	128	68	1.2	1.2	57	1	70	.	.	.	0	.
1	2/19/2008	13:25	0	.	128	68	1.2	1.2	57	1	70	0.9	.	.	0	4.2
1	2/19/2008	21:52	1	80	128	68	1.2	1.2	57	1	70	.	.	.	0	.
1	2/20/2008	0:01	2	.	128	68	1.2	1.2	57	1	70	.	.	.	0	.
1	2/20/2008	0:01	2	.	128	68	1.4	1.4	57	1	70	.	.	.	0	.
1	2/20/2008	21:01	1	80	128	68	1.4	1.4	57	1	70	.	1	11.5	0	.

La base de datos se construyó con la siguiente información:

**#ID:** Se dio un número a cada paciente para mantener su confidencialidad.

**DATE:** La fecha de la intervención indicada como mes/día/año.

**TIME:** La hora, en el modelo de 24 horas.

**EVID:** La acción que se registró codificaba (0= muestra sanguínea para cuantificación de enoxaparina, 1=dosis de enoxaparina, 2=cambio en el valor de la concentración de creatinina, 4=interrupción de la administración de enoxaparina y reinicio).

**AMT:** Dosis de enoxaparina en mg.

**WT:** Peso del paciente en kg.

**HT:** Altura del paciente en pulgadas.

**SCR1:** Promedio del valor de creatinina sanguínea en mg/dL.

**SCR2:** Valor de creatinina sanguínea en mg/dL.

Cuando el valor de creatinina no entraba dentro de los valores promedio, se usaba el código 2 de evidencia, para cambiar al nuevo valor promedio (SCR1) y nuevo valor de creatinina sanguínea (SCR2).

**AGE:** Edad del paciente en años.

**SEX:** Sexo del paciente, codificado como 0=mujeres, 1=hombres.

**TBSA:** % área de superficie corporal total quemada, calculada en base a la tabla de Lund y Browder.

**DV:** Cuantificación del aFXa en mcg/ml.

**ADDL:** Dosis adicionales de enoxaparina.

**II:** Intervalo de dosificación de enoxaparina en horas.

**Dial:** Pacientes recibiendo diálisis, codificado como 0=no diálisis, 1=diálisis.

**TAD:** Tiempo en horas, transcurrido desde la aplicación de la dosis de enoxaparina hasta la toma de la muestra sanguínea, para la cuantificación de enoxaparina por medio del aFXa.

En caso de no reportar ningún valor se utilizaba un punto (.) en la base de datos.

Toda la información contenida en la base de datos, fue obtenida de las hojas de monitoreo del departamento de farmacocinética clínica del hospital USCD. En caso de información omitida o no clara, se buscó en el programa interno del hospital PCSI la información necesaria.

La información se introdujo en NONMEM v7.2, usando la estimación de primer orden condicional con el método de interacción y un modelo de un compartimiento con la absorción de primer orden.

#### 4.2 ETAPAS DEL ESTUDIO

El estudio se desarrolló en tres etapas:

1. Obtener una ecuación que describe la farmacocinética de la enoxaparina en pacientes con quemaduras. Para ello se determinaron CI, Vd, variabilidad entre sujetos (CI y Vd) (BSV), y variabilidad intra sujeto-(WSV).
2. Evaluar la estabilidad del modelo y la fiabilidad por bootstrap no paramétrico, utilizando el modelo general aditivo.
3. Determinar el régimen de dosificación profiláctico y terapéutico de enoxaparina para TEV en pacientes con quemaduras, utilizando la simulación de Monte Carlo (MCS).

#### V. RESULTADOS

Fueron incluidos 166 pacientes con quemaduras. La mayoría de los pacientes eran hombres (72.89%), el promedio de edad y %TBSA de los pacientes fue de 46.8 años y 15.17% TBSA respectivamente. El promedio de la dosis de enoxaparina recibida fue de 47 mg (rango de 30 - 160 mg). El promedio de las concentraciones del aFXa fue 3.5 UI/ml (rango de 0.1 – 12.7 UI/ml).

Basados en las concentraciones del aFXa, se separaron los pacientes en dos grupos, profilácticos y terapéuticos (profilácticos con una concentración del aFXa <5, terapéuticos con concentración del aFXa  $\geq 5$ ), obteniéndose que el

44% y 70.27% de los pacientes profilácticos y terapéuticos, no alcanzaban los niveles adecuados de aFXa. Un total de 10 pacientes recibían diálisis.

## 5.1 DEMOGRAFÍA DE LOS PACIENTES

Un total de 375 concentraciones del aFXa fueron analizadas, el número promedio de estas concentraciones por sujeto fue de 2.26.

En la tabla 8, se muestran los valores demográficos de los pacientes estudiados.

Tabla 8. Demografía de los Pacientes

Total	166
No. hombres	121 (72.89)
Edad (años)	46.8 (18 - 92)
Peso (kg)	81.73 (47-160)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.63 (17.17 - 47.13)
Obesos (%)	28.31
%TBSA	15.17 (0.5 - 92)
No. Niveles aFXa	373
Conc. subprofilacticas (%)	44
Conc. subterapeuticas (%)	70.27

Datos mostrados como promedio (rango) ó # (%)

## 5.2 RESULTADOS FARMACOCINÉTICOS

Utilizando el programa NONMEM versión 7.2, fueron evaluados 40 modelos farmacocinéticos. Se probaron las siguientes covariables:

**Continuas:** peso del paciente, edad, depuración de creatinina, CrCl: <20 mL/min, <30 mL/min, <40 mL/min, <50 mL/min, <60 mL/min, %TBSA: >5, >8, >10, >15, >20, >30, >40, IMC.

Para la determinación de la depuración de creatinina se utilizó la ecuación de Cockcroft-Gault.<sup>55</sup>

☑ **Categorías:** Diálisis, Sexo, Dosis profiláctica de enoxaparina, TVP, días de hospitalización.

La elección del modelo farmacocinético, se realiza en base a la función objetiva más baja.

En la tabla 9, se muestran los modelos básico y final, así como la fórmula y función objetiva obtenida en NONMEM. Se aprecia una diferencia de 75.378 puntos entre el modelo básico y el final; lo cual se logró al añadir las covariables al modelo final.

Tabla 9. Fórmula y función objetiva del modelo básico y final en NONMEM

Modelo	Formula	Función objetiva
Básico	V= THETA(1) CL= THETA(2) KA= THETA(3)	604.987
Final	V= THETA(1) * WT CL= THETA(2) + THETA(4) * WT IF (TBSA,GT.15) THEN CL= THETA(5) * (THETA(2) + THETA(4) *WT) ENDIF KA= THETA(3)	529.609

El modelo final, fue de un compartimiento con absorción de primer orden.

**Ecuación final:**  $V= 0.229 * \text{peso en kg}$

$CL= 0.372 + 0.009 * \text{peso en kg}$

Si %TBSA >15 entonces  $CL= 1.39 * (0.372 + 0.009 * \text{peso en kg})$

$KA= 0.755$

En las gráficas, 5.3 Bondad de ajuste para modelos básico y final, 5.4 Variabilidad interindividual en volumen para modelo básico y final, y 5.5 Variabilidad

interindividual en depuración para modelo básico y final, se aprecia la mejoría del modelo final al observarse una menor dispersión de los puntos.

### 5.3 GRÁFICAS DE BONDAD DE AJUSTE PARA MODELOS BÁSICO Y FINAL

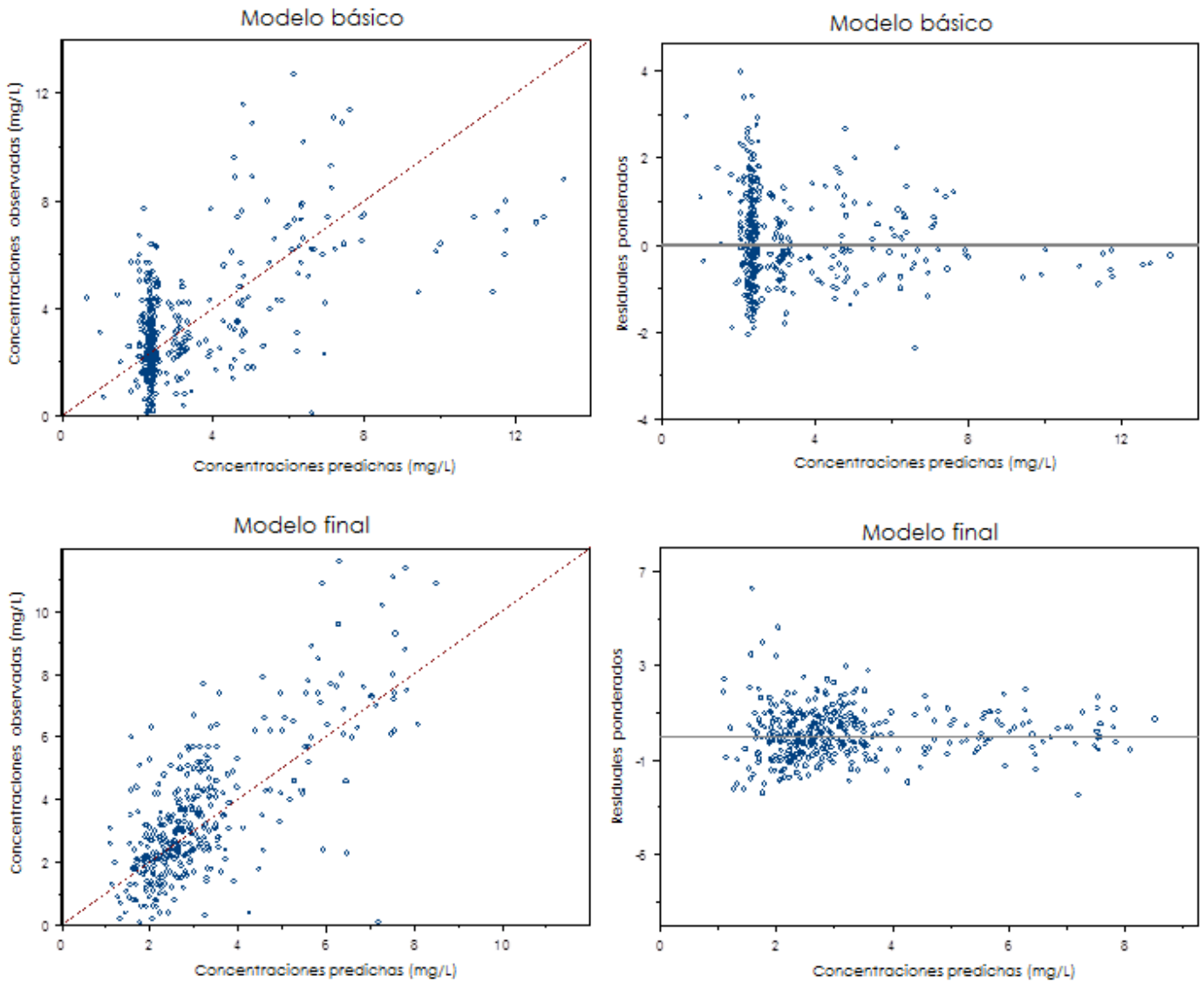


Figura 11. Demostración de la mejora de la bondad de ajuste, en las gráficas del modelo básico y el modelo final.

#### 5.4 Gráficas de variabilidad interindividual en volumen para modelo básico y final

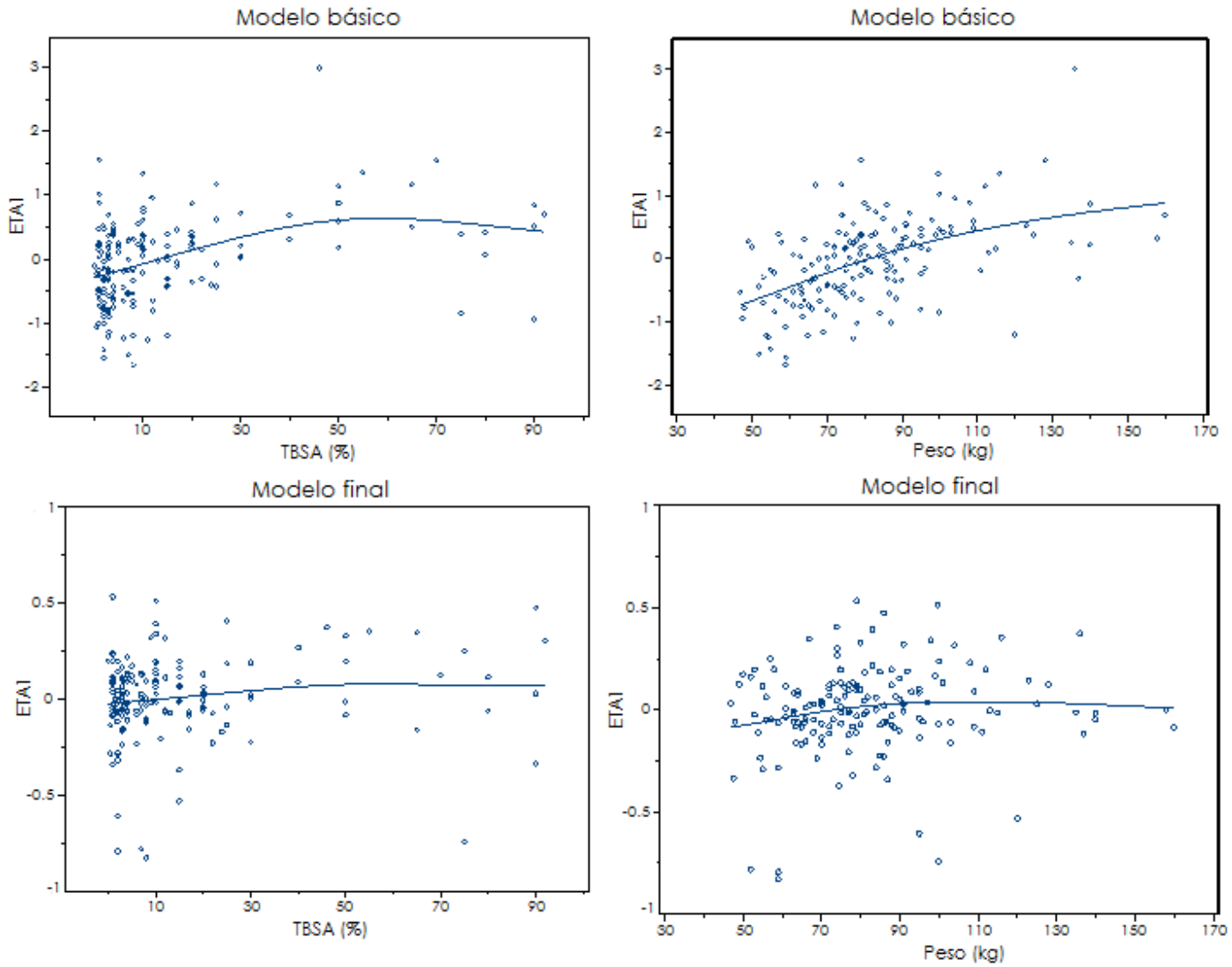


Figura 12. Variabilidad interindividual en volumen (ETA1) con parámetros de %TBSA y peso en modelos básicos y final

5.5 Gráficas de variabilidad interindividual en depuración para modelo básico y final

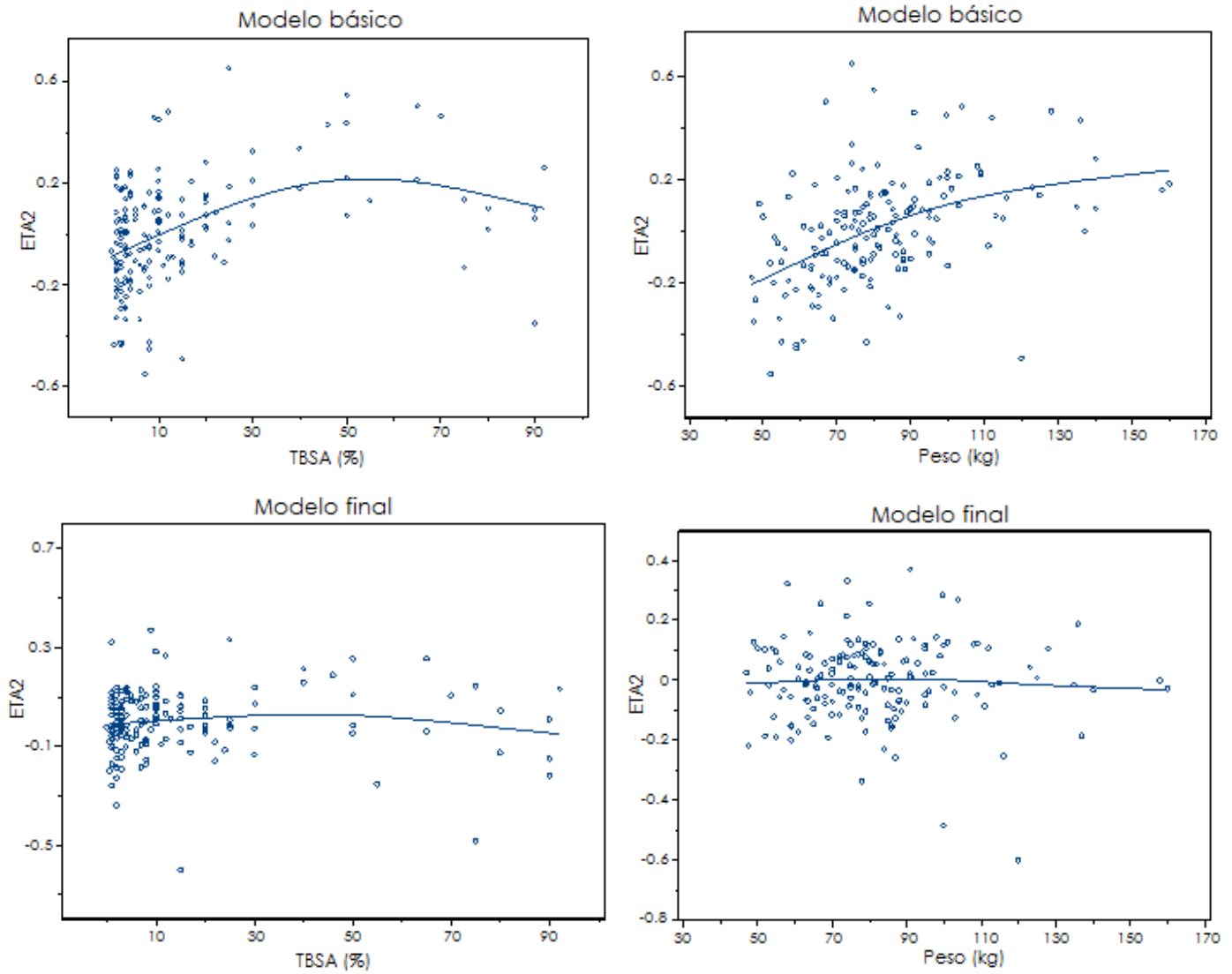


Figura 13. Variabilidad interindividual en depuración (ETA2) con parámetros de %TBSA y peso en modelos básicos y final

## 5.6 RESULTADOS DE BOOTSTRAP

El Bootstrap se realizó para validar el modelo final y evaluar la estabilidad para cada parámetro del modelo final con un intervalo de confianza de 95%.

La unidad de muestreo, era la base de datos completa; una muestra de bootstrap se generaba por medio de un muestreo aleatorio, al reemplazar el conjunto de datos original y utilizar el modelo farmacocinético final para generar los parámetros. Para validar la estabilidad del modelo final, el bootstrap se repitió 1000 veces.

La mediana de los valores de los parámetros e intervalos de confianza obtenidos a partir del bootstrap, se compararon con los obtenidos en el modelo final.

En la tabla 10, se muestran los resultados de las estimaciones no paramétricas del bootstrap en el modelo final de NONMEM.

Tabla 10. Estimaciones no paramétricas de Bootstrap en el modelo final de NONMEM

Parámetro	Modelo final	Bootstrap (mediana)	IC 2.5 % - 97.5%
V-WT	0.229	0.208	0.071 - 0.495
CL-INT	0.37	0.33	0.08 - 0.66
CL-WT	0.009	0.0089	0.005 - 0.012
CL-TBSA15	1.39	1.38	1.2 - 1.63
Ka	0.75	0.69	0.11 - 2.26
Variabilidad intrasujeto	0.367	0.361	0.31 - 0.40
Variabilidad intersujeto CI	0.59	0.6	0.16 - 1.27
Variabilidad intersujeto V	0.21	0.19	0.07 - 0.29

## 5.7 RESULTADOS DE LA SIMULACIÓN DE MONTE CARLO

La Simulación de Monte Carlo, como su nombre lo indica, realiza una simulación, en la cual, utilizando la ecuación farmacocinética final de enoxaparina y dosis de enoxaparina a evaluar, aporta la información de cuantos pacientes llegarán a las concentraciones terapéuticas (por medio de los niveles de aFXa), utilizando esa dosificación de enoxaparina.

Se realizaron doce Simulaciones de Monte Carlo, utilizando el modelo farmacocinético final de enoxaparina, para dosis fijas y dosis ajustadas al peso.

- Dosis fija (mg): 30, 40, 50, 60, 70, 80.
- Dosis ajustada al peso del paciente (mg / kg): 0,5, 0.625, 0.75, 1, 1.25, 1.5

Para el análisis de la Simulación de Monte Carlo, se separaron por grupos a los pacientes:

- Obesidad  $IMC \geq 30$
- Porcentaje de quemadura  $\%TBSA \leq 15$
- Porcentaje de quemadura  $\%TBSA > 15$

En la tabla 11, se muestran los resultados de la SMC, y se marcan en azul los porcentajes más altos para cada grupo de pacientes y dosis de enoxaparina.

Tabla 11. Simulación de Monte Carlo

<b>Profiláctico</b>	Nivel pico	Nivel valle
0.5 mg	[ $\geq 2$ - $\leq 5$ ]	[ $> 1$ - $< 2$ ]
$\leq 15$ % TBSA (%)	<b>87.10</b>	<b>35.48</b>
<b>Obesos (%)</b>	<b>87.23</b>	<b>44.68</b>
0.625 mg	[ $\geq 2$ - $\leq 5$ ]	[ $> 1$ - $< 2$ ]
$> 15$ % TBSA (%)	<b>95.24</b>	<b>57.14</b>
30 mg	[ $\geq 2$ - $\leq 5$ ]	[ $> 1$ - $< 2$ ]
$> 15$ % TBSA (%)	54.76	4.76
$\leq 15$ % TBSA (%)	18.55	59.68
<b>Obesos (%)</b>	46.81	63.83
40 mg	[ $\geq 2$ - $\leq 5$ ]	[ $> 1$ - $< 2$ ]
$> 15$ % TBSA (%)	78.57	64.29
$\leq 15$ % TBSA (%)	81.45	34.68
<b>Obesos (%)</b>	76.60	55.32
<b>Terapéutico</b>	Peak Level	Trough Level
1 mg	[ $\geq 5$ - $\leq 10$ ]	[ $> 2$ - $< 6$ ]
$> 15$ % TBSA (%)	66.67	73.81
$\leq 15$ % TBSA (%)	<b>80.65</b>	<b>79.84</b>
<b>Obesos (%)</b>	<b>74.47</b>	<b>85.11</b>
1.25 mg	[ $\geq 5$ - $\leq 10$ ]	[ $> 2$ - $< 6$ ]
$> 15$ % TBSA (%)	<b>80.95</b>	<b>78.57</b>
$\leq 15$ % TBSA (%)	68.55	55.65
<b>Obesos (%)</b>	68.09	59.57

% de pacientes alcanzando niveles terapéuticos

## VI. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los valores para el coeficiente de correlación para el modelo básico y final del estudio farmacocinética de enoxaparina, fueron de 0.5970 y 0.7393 respectivamente; demostrándose la mejoría del modelo con la adición de las covariables.

Las covariables del modelo final, fueron el peso del paciente (kg) y el porcentaje de quemadura (%TBSA), que concuerdan con otros estudios realizados en pacientes quemados, no solo con enoxaparina, sino también con otros fármacos.

<sup>39,40,53</sup>

De la misma manera, se demostró que los pacientes quemados, no logran los niveles terapéuticos utilizando las dosis recomendadas; en nuestro estudio únicamente el 56% de los pacientes recibiendo dosis profilácticas, y 29.73% de los que recibieron dosis terapéutica lograron los niveles objetivo del aFXa. Que los pacientes quemados no logren niveles terapéuticos, con otros fármacos, se tiene reportado en otros estudios.<sup>39,47,54</sup>

El ajuste de la dosis de enoxaparina, en base al peso, para pacientes obesos y con quemaduras, había sido reportado previamente.<sup>49, 50,52,53</sup>

Se han realizado estudios de enoxaparina en pacientes quemados, pero con dosis profilácticas; en estos estudios con las dosis profilácticas recomendadas no se obtienen las concentraciones adecuadas del aFXa.<sup>51,52,53</sup>

En el estudio prospectivo de Hsin y colaboradores, en pacientes quemados, la dosis final de enoxaparina, se correlaciona con el %TBSA y el peso del paciente.<sup>53</sup>

Sin embargo, queda demostrado, que la covariable que más influye, al momento de ajustar la dosis, es el porcentaje total de quemadura, ya que de acuerdo a los resultados de la Simulación de Monte Carlo, fueron los pacientes con porcentajes mayores al 15% TBSA, los que requirieron de mayores dosis profilácticas o terapéuticas.

En base a los resultados obtenidos en la Simulación de Monte Carlo, los regímenes de dosificación que sugerimos son ajustados al peso del paciente (kg), con una frecuencia de 12 horas.

Un 87.23% de los pacientes obesos y un 87.10% de los pacientes con porcentaje de quemadura  $\leq 15\%$  TBSA llegaron a los niveles terapéuticos con la dosis profiláctica de 0.5 mg ajustado, al peso del paciente (kg) cada 12 horas.

El 95.24% de los pacientes con porcentaje de quemadura  $>15\%$  TBSA lograron los niveles terapéuticos con la dosis profiláctica de 0.625 mg, ajustado al peso del paciente (kg) cada 12 horas.

Del régimen terapéutico, 74.47% de los pacientes obesos y el 80.65% de los pacientes con porcentaje de quemadura  $\leq 15\%$  TBSA alcanzaron el rango terapéutico, con una dosis de 1 mg ajustado al peso del paciente (kg) cada 12 horas.

Con la dosis terapéutica de 1.25 mg ajustado al peso del paciente (kg) cada 12 horas, el 80.95% de los pacientes con porcentaje de quemadura  $>15\%$  TBSA estaba en las concentraciones terapéuticas objetivo.

Muchos autores han enfatizado la necesidad de realizar más estudios farmacocinéticos poblacionales, en pacientes con lesiones térmicas; ya que los cambios fisiopatológicos que experimenta un paciente a causa de las quemaduras influyen directamente en la farmacocinética de los medicamentos, los cuales en muchas ocasiones nunca alcanzan los niveles terapéuticos, con las dosis estándar recomendadas.

Es relevante, la aportación de este estudio en la práctica clínica, ya que dadas las condiciones de los pacientes del estudio, es muy difícil realizar estudios prospectivos en esta población de pacientes. Las dosis recomendadas en base a los resultados de este estudio, no solo para profilaxis, sino también para tratamiento de TEV, permitirá a este grupo de pacientes recibir una mejor atención.

## VII. CONCLUSIONES

El peso del paciente (kg) y el porcentaje de quemadura (%TBSA) fueron covariables importantes para el ajuste de dosis de enoxaparina en pacientes quemados. Tanto para profilaxis y tratamiento de TEV, se necesita una dosis superior de enoxaparina a la recomendada para lograr concentraciones terapéuticas del fármaco en pacientes con quemaduras.

Los regímenes de dosificación de enoxaparina para pacientes con lesiones térmicas que proponemos son ajustados en base al peso del paciente (kg), con una frecuencia de 12 h.

Recomendamos un régimen profiláctico de 0.5 mg en pacientes obesos o con  $\leq 15\%$  TBSA, y 0.625 mg para pacientes con  $>15\%$  TBSA. El régimen terapéutico que recomendamos es de 1 mg en pacientes obesos o con  $\leq 15\%$  TBSA, y 1.25 mg para pacientes con  $>15\%$  TBSA.

## VIII. REFERENCIAS

### 8.1 Libros

1. Helane S Fronck, The Fundamentals of Phlebology: Venous Disease for Clinicians, 2<sup>o</sup> Edition, 2008, Royal Society of Medicine Press Ltd, United Kingdom.
2. Guyton, Hall, Tratado de fisiología médica, 10ma Edición, 2001, McGraw-Hill Interamericana, México.
3. Joaquín Herrera Carranza, Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica, 2003, Elsevier, España.
4. Leslie P. Gartner, James L. Hiatt, Texto Atlas de Histología, 2da Edición, 2002, McGraw-Hill Interamericana, México, Capítulo 14.
5. Vademecum Internacional, 1era Edición, 2011, UBM Medica Spain, Barcelona España, Capítulo 2 Sangre y órganos hematopoyéticos, Agentes antitrombóticos.

### 8.2 Internet

6. Fotografía de archivo: Huesos de la pierna, arterias, venas. 4 febrero 2013  
<http://es.dreamstime.com/fotograf%C3%ADa-de-archivo-huesos-de-la-pierna-arterias-venas-image3018282>
7. Galería de imágenes de trombosis. 28 octubre 2012  
<http://www.expertoentrombosis.com.mx/scripts/pages/es/resources/image-library/index.php#Trombosis%20Venosa>
8. Dispositivos mecánicos para tratamiento de TEV. 11 febrero 2012  
<http://www.expertoentrombosis.com.mx/scripts/pages/es/current-treatments/mechanical-devices/index.php>
9. Libros virtuales intramed, Tromboembolismo venoso. 25 septiembre 2012  
[http://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1\\_9.pdf](http://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1_9.pdf)
10. Obesidad y sobrepeso Nota descriptiva N°3. 11 Mayo de 2012  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
11. Farmacometría. 30 agosto 2012  
<http://accp1.org/pharmacometrics/theory.htm>

12. Burns. 15 mayo 2013  
[http://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/other\\_injury/burns/en/](http://www.who.int/violence_injury_prevention/other_injury/burns/en/)
13. Burn Incidence Fact Sheet. 16 mayo 2013  
[http://www.ameriburn.org/resources\\_factsheet.php](http://www.ameriburn.org/resources_factsheet.php)
14. Clinical pharmacology Enoxaparin 18 octubre 2011  
<http://www.clinicalpharmacology-ip.com/Forms/Monograph/monograph.aspx?cpnum=221&sec=monmech>
15. LOVENOX® clinical pharmacology. 1 febrero 2013  
<http://www.lovenox.com/hcp/clinical-data.aspx>
16. Nonmem software. 18 abril 2013  
<http://www.iconplc.com/technology/products/nonmem/>

### 8.3 Artículos científicos

17. K. J. van Stralen. (2008). Physical activity, immobilization and the risk of venous thrombosis. Department of Clinical Epidemiology, Faculty of Medicine, Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University.
18. E. Kesime et al. (2011). Deep vein thrombosis: a clinical review. *Journal of Blood Medicine*, 2, 59–69.
19. F. Moheimani, D.E. Jackson. (2011). Venous Thromboembolism: Classification, Risk Factors, Diagnosis, and Management. *ISRN Hematology*, 1-7.
20. R. H. White. (2003). The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*, 107, 4–8.
21. A. Cabrera-Rayoa, H. Nellen-Hummelb. (2007). Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa. *Gac Méd Méx*, 143, Supl 1, 3-5.
22. C. Kearon. (2003). Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*, 107, 122-130.
23. F. A. Jr., Anderson, F.A. Spencer. (2003). Risk Factors for Venous Thromboembolism, *Circulation*, 107, 9-16.
24. Food and Drug Administration: Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics, (1999). Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration.

25. S.B. Duffull, D.F.B. Wright, H.L. Winter. (2011). Interpreting population pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses –a clinical viewpoint. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(6), 807–814.
26. E.I. Ette et al. (2003). Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling. *Journal of Clinical Pharmacology*, 43,610-623.
27. B. Efron. (1979). Bootstrap methods: another look at the jackknife. *Ann Stat*, 7(1), 1–26.
28. C. Williams. (2009). Successful assessment and management of burn injuries. *Nursing Standard*, 23 (32), 53-62.
29. A.T. Norman, K.C. Judkins. (2004). Pain in the patient with burns. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 4 (2), 57-61.
30. Secretaria de Salud. (2009). Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Vigilancia Epidemiológica de las quemaduras, 26 (25), Semana 25 Del 21 al 27 de junio de 2009.
31. J.M. Rawlins. (2011). Management of burns. *Surgery*, 29(10), 523-528.
32. B. Blanchet et al. (2008). Influence of Burns on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs Used in the Care of Burn Patients. *Clin Pharmacokinet*, 47 (10): 635-654.
33. B. Çakir, B.Ç Yegen. (2004). Systemic Responses to Burn Injury. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 34, 215-226.
34. S. Simmons Holcomb. (2009). Desplazamiento de líquidos. *Nursing*, 27 (4), 12-15.
35. L.W. Rue III et al. (1992). Thromboembolic Complications in Thermally Injured Patients. *World J. Surg*, 16 (6), 1151-1155.
36. B. Mitra et al. (2013). Early coagulopathy of major burns. *Injury, Int. J. Care Injured*, 44, 40–43.
37. A. Platt. (2008). Can you recognize a patient at risk for a hypercoagulable state?. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 21(12), 20-26.

38. M.J. Mosier, N.S. Gibran. 2010 Decker Intellectual Properties ACS Surgery: Principles and Practice 7 Trauma and thermal injury 14 Management of the patient with thermal injuries.
39. S. Yamashita, K. Kaneda, TH Han. (2010). Population pharmacokinetics of a propofol bolus administered in patients with major burns. *Burns*, 36, 1215 – 1221.
40. K. Kaneda, TH Han. (2009). Comparative population pharmacokinetics of fentanyl using non-linear mixed effect modeling: Burns vs. non-burns. *Burns*, 35, 790– 797.
41. L.D. Faucher, K.M. Conlon. (2007). Practice Guidelines for Deep Venous Thrombosis Prophylaxis in Burns. *J Burn Care Res*, 28,661–663.
42. L.A. Wibbenmeyer et al. (2003). The Prevalence of Venous Thromboembolism of the Lower Extremity among Thermally Injured Patients Determined by Duplex Sonography. *J Trauma*, 55 (6), 1162–1167.
43. C.J. Pannucci, N.H. Osborne, W.L. Wahl. (2011). Venous Thromboembolism in Thermally Injured Patients, Analysis of the National Burn Repository. *J Burn Care Res*, 32(1), 6–12.
44. A.N. Nicolaidis et al. (2006). Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol*, 25,101-161.
45. W.H. Geerts et al. (2008). Prevention of Venous Thromboembolism\* Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), CHEST, 133,381S–453S.
46. S.E. Wolf. (2008). The year in burns 2007, *Burns*, 34(8), 1059-1071.
47. M. Dolton et al. (2010). Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. *Burns*, 36(4), 469-476.
48. J. Fareed et al. (2003). Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of Enoxaparin Implications for Clinical Practice. *Clin Pharmacokinet*, 42 (12), 1043-1057.
49. Y. Feng et al. (2003). Development of a dosing strategy for enoxaparin in obese patients. *J Clin Pharmacol*, 56, 96-103.

50. K.P. Ludwig et al. (2011). Implementation of an Enoxaparin Protocol for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Obese Surgical Intensive Care Unit Patients. *The Annals of Pharmacotherapy*, 45, 1356-1362.
51. D. Yogaratnam et al. (2004). Antifactor Xa Levels in Four Patients with Burn Injuries Who received enoxaparin to prevent venous thromboembolism. *Pharmacotherapy*, 24 (12), 1793-1799.
52. H. Lin et al. (2011). Enoxaparin and Antifactor Xa Levels in acute Burn Patients. *J Burn Care Res*, 32, 1-5.
53. H. Lin et al. (2011). Enoxaparin dose adjustment is associated with low incidence of venous thromboembolic events in acute burn patients. *J Trauma*, 71, 1557-1561.
54. D. Malinoski et al. (2010). Standard prophylactic enoxaparin dosing leads to inadequate Anti-Xa levels and increased deep venous thrombosis rates in critically ill trauma and surgical patients. *The Journal of Trauma*, 68, 874-880.
55. G. Murillo Godínez. (2005). La fórmula de Cockcroft-Gault. *Rev Med IMSS*, 43 (1), 69-70.

## IX. ANEXOS

### 9.1 Archivo control de modelo básico

**\$PROBLEM** ENOX01.01.CTL

**\$INPUT**

ID DATE=DROP TIME EVID AMT=DOSE RATE=DROP WT HT SCR1 SCR2=DROP AGE SEX  
TBSA BLQ DV=CONC ADDL II DIAL CMAX=DROP TAD

**\$DATA** ..\Enoxap01.csv IGNORE= #

**\$SUBROUTINES** ADVAN2 TRANS2

**\$PK**

CRCL = (WT\*(140-AGE)/(72\*SCR1))\*0.06

IF (SEX.EQ.0) THEN CRCL=CRCL\*0.85

ENDIF

TVV= THETA(1)

TVCL= THETA(2)

TVKA= THETA(3)

V=TVV\*EXP(ETA(1))

CL=TVCL\*EXP(ETA(2))

KA=TVKA

S2=V

K=CL/V

**\$ERROR**

IPRE=F

W=F

IF(F.LE.0) W=0.001

IRES=DV-IPRE

IWRE=IRES/W

Y=W + ERR(1)\*W

**\$THETA**

(0.001, 5);V

(0.001,0.7);CL

(0.001, 0.235);KA

**\$OMEGA**

1; BSV-V

1; BSV-CL

**\$SIGMA**

0.5 ; WSV-PROP

**\$ESTIMATION** MAXEVAL=9999 PRINT=5 SIGDIG=3 NOABORT

METHOD=1 INTERACTION

NOTBT NOOBT NOSBT

**\$COV**

**\$TABLE**

ID HT WT SCR1 AGE SEX TBSA EVID DOSE TIME TAD V CL KA CRCL ETA1 ETA2 IPRE IRES

NOPRINT ONEHEADER FILE=enox01.01.tbl



## 9.2 Archivo de salida de modelo básico

Thu 09/01/2011

06:32 PM

License Registered to: University of California - Pharmacy Department

Nonlinear Mixed Effects Model Program (NONMEM) VERSION 7.2.0

Originally developed by Stuart Beal, Lewis Sheiner, and Alison Boeckmann

Current developers are Robert Bauer, ICON Development solutions, and Alison Boeckmann.

Implementation, efficiency, and standardization performed by NOUS Infosystems.

PROBLEM NO.: ENOX01.01.CTL

DOUBLE PRECISION PREDPP VERSION 7.2.0

ONE COMPARTMENT MODEL WITH FIRST-ORDER ABSORPTION (ADVAN2)

MAXIMUM NO. OF BASIC PK PARAMETERS: 3

BASIC PK PARAMETERS (AFTER TRANSLATION):

ELIMINATION RATE (K) IS BASIC PK PARAMETER NO.: 1

ABSORPTION RATE (KA) IS BASIC PK PARAMETER NO.: 3

TRANSLATOR WILL CONVERT PARAMETERS

CLEARANCE (CL) AND VOLUME (V) TO K (TRANS2)

MINIMIZATION SUCCESSFUL

NO. OF FUNCTION EVALUATIONS USED: 177

NO. OF SIG. DIGITS IN FINAL EST.: 3.0

```

*****
***** FIRST ORDER CONDITIONAL ESTIMATION WITH INTERACTION *****
#OBJT:***      MINIMUM VALUE OF OBJECTIVE FUNCTION      *****
*****
#OBJV:*****      604.987      *****
*****
***** FIRST ORDER CONDITIONAL ESTIMATION WITH INTERACTION *****
*****
***** FINAL PARAMETER ESTIMATE *****
*****

```

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS \*\*\*\*\*

	TH 1	TH 2	TH 3
	6.37E+00	1.22E+00	1.38E-01

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS \*\*\*\*\*

	ETA1	ETA2
ETA1		
+	2.00E+00	
ETA2		
+	0.00E+00	9.85E-02

SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS \*\*\*\*

	EPS1
EPS1	
+	1.24E-01

OMEGA - CORR MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS \*\*\*\*\*

	ETA1	ETA2
ETA1		
+	1.42E+00	
ETA2		
+	0.00E+00	3.14E-01

SIGMA - CORR MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS \*\*\*

	EPS1
EPS1	
+	3.52E-01

```

*****
*****      FIRST ORDER CONDITIONAL ESTIMATION WITH INTERACTION      *****
*****      STANDARD ERROR OF ESTIMATE      *****
*****

```

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS \*\*\*\*\*

	TH 1	TH 2	TH 3
	1.83E+01	1.64E-01	4.70E-01

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS \*\*\*\*\*

```
ETA1  ETA2
ETA1
+ 5.58E+00
ETA2
+ ..... 6.04E-02
```

SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS \*\*\*\*

```
EPS1
EPS1
+ 1.95E-02
```

OMEGA - CORR MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS \*\*\*\*\*

```
ETA1  ETA2
ETA1
+ 1.97E+00
ETA2
+ ..... 9.62E-02
```

SIGMA - CORR MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS \*\*\*

```
EPS1
EPS1
+ 2.78E-02
```

\*\*\*\*\*

### 9.3 Archivo control de modelo final

**\$PROBLEM** ENOX40.04.CTL

**\$INPUT**

ID DATE=DROP TIME EVID AMT=DOSE RATE=DROP WT HT SCR1 SCR2=DROP AGE SEX  
TBSA  
BLQ DV=CONC ADDL II DIAL CMAX=DROP TAD

**\$DATA** ..\Enox04.csv IGNORE= #; RECORDS= 1

**\$SUBROUTINES** ADVAN2 TRANS2

**\$PK**

CRCL = (WT\*(140-AGE)/(72\*SCR1))\*0.06

IF (SEX.EQ.0) THEN CRCL=CRCL\*0.85

ENDIF

TVV= THETA(1)\*WT

TVCL= THETA(2) + THETA(4)\*WT

IF(TBSA.GT.15) THEN

TVCL= THETA(5)\*(THETA(2) + THETA(4)\*WT)

ENDIF

TVKA= THETA(3)

V=TVV\*EXP(ETA(1))

CL=TVCL\*EXP(ETA(2))

KA=TVKA

S2=V

K=CL/V

**\$ERROR**

IPRE=F

W=F

IF(F.LE.0) W=0.001

IRES=DV-IPRE

IWRE=IRES/W

Y=W + ERR(1)\*W

**\$THETA**

(0.001,0.2);V-WT

(0.001,0.2);CL-INT

(0.001,0.235);KA

(0.001,0.02);CL-WT

(0.001,0.5);CL-TBSA15

**\$OMEGA**

1; BSV-V

1; BSV-CL

**\$SIGMA**

0.5 ; WSV-PROP

**\$ESTIMATION** MAXEVAL=9999 PRINT=5 SIGDIG=3 NOABORT

METHOD=1 INTERACTION

NOTBT NOOBT NOSBT

**\$COV****\$TABLE**

ID HT WT SCR1 AGE SEX TBSA EVID DOSE TIME TAD V CL KA CRCL ETA1 ETA2 IPRE IRES

NOPRINT ONEHEADER FILE=enox40.04.tbl



#### 9.4 Archivo de salida de modelo final

Fri 06/01/2012

10:30 AM

License Registered to: UCSD Medical Center

Nonlinear Mixed Effects Model Program (NONMEM) VERSION 7.2.0

Originally developed by Stuart Beal, Lewis Sheiner, and Alison Boeckmann

Current developers are Robert Bauer, ICON Development solutions, and Alison Boeckmann.

Implementation, efficiency, and standardization performed by NOUS Infosystems

PROBLEM NO.: ENOX40.04.CTL

DOUBLE PRECISION PREDPP VERSION 7.2.0

ONE COMPARTMENT MODEL WITH FIRST-ORDER ABSORPTION (ADVAN2)

MAXIMUM NO. OF BASIC PK PARAMETERS: 3

BASIC PK PARAMETERS (AFTER TRANSLATION):

ELIMINATION RATE (K) IS BASIC PK PARAMETER NO.: 1

ABSORPTION RATE (KA) IS BASIC PK PARAMETER NO.: 3

TRANSLATOR WILL CONVERT PARAMETERS

CLEARANCE (CL) AND VOLUME (V) TO K (TRANS2)

MINIMIZATION SUCCESSFUL

NO. OF FUNCTION EVALUATIONS USED: 231

NO. OF SIG. DIGITS IN FINAL EST.: 3.5

```
*****
***** FIRST ORDER CONDITIONAL ESTIMATION WITH INTERACTION *****
#OBJT: ***** MINIMUM VALUE OF OBJECTIVE FUNCTION *****
*****
#OBJV:***** 576.375 *****
*****
***** FIRST ORDER CONDITIONAL ESTIMATION WITH INTERACTION *****
*****
***** FINAL PARAMETER ESTIMATE *****
*****
```

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS \*\*\*\*\*

	TH 1	TH 2	TH 3	TH 4	TH 5
	2.29E-01	3.72E-01	7.55E-01	9.00E-03	1.39E+00

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS \*\*\*\*\*

	ETA1	ETA2
ETA1		
+	3.52E-01	
ETA2		
+	0.00E+00	4.65E-02

SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS \*\*\*\*

	EPS1
EPS1	
+	1.35E-01

OMEGA - CORR MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS \*\*\*\*\*

	ETA1	ETA2
ETA1		
+	5.94E-01	
ETA2		
+	0.00E+00	2.16E-01

SIGMA - CORR MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS \*\*\*

	EPS1
EPS1	
+	3.67E-01

\*\*\*\*\*  
 \*\*\*\*\* FIRST ORDER CONDITIONAL ESTIMATION WITH INTERACTION \*\*\*\*\*  
 \*\*\*\*\* STANDARD ERROR OF ESTIMATE \*\*\*\*\*  
 \*\*\*\*\*

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS \*\*\*\*\*

	TH 1	TH 2	TH 3	TH 4	TH 5
	5.15E-02	1.52E-01	3.37E-01	1.99E-03	9.94E-02

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS \*\*\*\*\*

	ETA1	ETA2
ETA1		
+	9.45E-02	
ETA2		
+	.....	1.82E-02

SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS \*\*\*\*

EPS1  
EPS1  
+ 1.60E-02

OMEGA - CORR MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS \*\*\*\*\*

ETA1 ETA2  
ETA1  
+ 7.96E-02  
ETA2  
+ ..... 4.23E-02

SIGMA - CORR MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS \*\*\*

EPS1  
EPS1  
+ 2.18E-02

\*\*\*\*\*