

Aplicación web para la realización de estudios farmacocinéticos, versión 2.0

Web application for pharmacokinetic studies, version 2.0

Ing. Dismey Saavedra López,^I Ing. Yuniesky Armentero Moreno,^{II} MSc. Zoila Esther Morales Tabares^{III}

^IFacultad 7, Universidad de las Ciencias Informáticas, Km 2 ½ Carretera a San Antonio de los Baños, Torrens, Boyeros, La Habana, Cuba. E-mail:

dsaavedra@uci.cu

^{II}Facultad 7, Universidad de las Ciencias Informáticas, Km 2 ½ Carretera a San Antonio de los Baños, Torrens, Boyeros, La Habana, Cuba. E-mail:

yartero@uci.cu

^{III}Facultad 7, Universidad de las Ciencias Informáticas, Km 2 ½ Carretera a San Antonio de los Baños, Torrens, Boyeros, La Habana, Cuba. E-mail:

zemorales@uci.cu

RESUMEN

La realización de estudios farmacocinéticos es una actividad que se efectúa en algunos centros investigativos del país. Para llevarlos a cabo se hizo necesario procesar los datos obtenidos de los análisis que se realizan a las especies de laboratorio, ya que actualmente es una labor engorrosa que demanda la utilización de medios de cómputo. En el Centro de Isótopos se usan dos software que además de ser obsoletos, no satisfacen las necesidades de los especialistas, por lo que el objetivo del trabajo se enmarca en realizar una aplicación Web que integre las funcionalidades de los software existentes en esta actividad e incluya otras nuevas que faciliten el proceso investigativo. Anteriormente, se implementó una aplicación web para estudios farmacocinéticos, dicha aplicación permite gestionar y almacenar la información obtenida al realizar un estudio farmacocinético, así como el cálculo de parámetros, pero esta primera versión del software está muy lejos de cumplir las expectativas de los especialistas, por lo que se decide trabajar en una segunda versión del software PK-Web, la versión 2.0 a la cual se le agregarán nuevas funcionalidades a implementar como son: la gestión de archivos referentes al plan de estudio, la implementación de un Web Service y el ajuste de curva, entre otras.

Palabras clave: estudios farmacológicos, aplicación web, cálculo de parámetros.

ABSTRACT

In Cuba the studies of pharmacokinetic is an activity which takes place at some research centers of the country. In order to do so it is necessary to process the data obtained from the analysis that are performed to laboratory species, which currently is a cumbersome task that requires the use of computing resources. The researchers at Isotopes Center uses two software which, besides being obsolete, do not meet the needs of specialists, so the goal of this project is making a web application that integrates the functionality of existing software in this activity and include other new to facilitate the research process. Previously, we implemented a web application for pharmacokinetic studies, this application allows researchers to manage and store the information obtained from a pharmacokinetic study, as well as calculation of parameters, but this first version of the software is far from meeting the expectations of specialists, so it was decided to work on a second version of the PK-Web software, version 2.0 which will add new features to implement, such as: file management regarding the curriculum, the implementation of a web Service and curve fitting, among others.

Key words: pharmacological studies, web application, parameter calculation.

INTRODUCCIÓN

Los estudios farmacocinéticos son una rama de la Farmacología que se encarga de estudiar el paso de los fármacos a través del organismo teniendo en cuenta la dosis y el tiempo de retención de los mismos. También estudia la evolución de la respuesta farmacológica, así como la búsqueda de modelos adecuados para interpretar los resultados obtenidos. Comprende en sí los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de dichos fármacos.

Durante el desarrollo de un estudio farmacocinético se recuperan una serie de datos a partir de análisis de sangre realizados a los animales de laboratorio. Es necesario procesar estos datos para arribar a conclusiones sobre cuán eficiente puede ser el fármaco que se está estudiando, cuál es la mejor vía para su administración o las dosis que se necesita aplicar para obtener mejores resultados en el tratamiento de un paciente. Para el procesamiento de esta información se ha implementado la versión 1.0 del software PK-Web, aplicación Web que cuenta con una base de datos para el almacenamiento de dicha información y una serie de herramientas de cálculo que permiten estimar los parámetros farmacocinéticos, además permite gestionar la información que se obtiene en la realización de los estudios.

La versión 1.0 del software PK-Web no satisface todas las necesidades del centro cliente, porque no gestiona toda la información necesaria, no cuenta con una buena administración, además realiza cálculos en la web cuando sería mucho más factible realizarlos en un asistente matemático como es el MatLab, por la confiabilidad que

brinda en la realización de los cálculos ya que es un entorno de computación y desarrollo de aplicaciones totalmente integrado, orientado para llevar a cabo proyectos en donde se encuentren implicados elevados cálculos matemáticos y la visualización gráfica de los mismos. Esta aplicación Web cuenta con una base de datos para el almacenamiento de información referente a los estudios farmacocinéticos que se realizan en el centro Isótopos y una serie de herramientas de cálculo que permiten estimar algunos parámetros farmacocinéticos utilizados por los investigadores para arribar a conclusiones. A pesar de que las funcionalidades implementadas han fortalecido la gestión de datos de los estudios farmacocinéticos, aún falta por analizar una serie de datos procedentes de dichos estudios para lograr gestiones más completas de los datos. Además pretende enfocarse sólo en los modelos monocompartimentales y bicompartimentales, y sin embargo en el centro se usan también los modelos tricompartmentales y multicompartmentales.

El objetivo del trabajo se enmarca en realizar una aplicación Web que integre las funcionalidades de los software existentes en esta actividad e incluya otras nuevas que faciliten el proceso investigativo. En el presente trabajo se describen los restantes modelos farmacocinéticos como son: los tricompartmentales y multicompartmentales. Otra funcionalidad que se le agregará al sistema es el ajuste de curva.

Modelos farmacocinéticos

La farmacocinética es la disciplina que estudia los procesos a los que el fármaco es sometido a través de su paso por el organismo, es decir, su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Para ello, la farmacocinética se hace de ecuaciones matemáticas que permiten predecir el comportamiento de la droga, que dan cuenta por lo general de la relación que existe entre las concentraciones plasmáticas y el tiempo transcurrido desde la administración.

Para que la interpretación de las relaciones entre concentraciones de fármaco en el organismo y el efecto de este en él sea correcto es necesario proponer un modelo farmacocinético que simplifique el complejo sistema biológico que es el organismo y los procesos que el fármaco experimenta en él. Los modelos se conciben mediante términos matemáticos que son una forma concisa de expresar relaciones cuantitativas. Para simular los procesos de absorción, distribución y eliminación se pueden utilizar diferentes tipos de modelos matemáticos, a partir de los cuales se desarrollan las ecuaciones que describen la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de fármaco en el organismo.

Los modelos farmacocinéticos permiten predecir concentraciones plasmáticas, tisulares y urinarias con cualquier régimen de dosificación, calcular el régimen de dosificación óptimo para cada paciente, estimar la posible acumulación del fármaco o sus metabolitos, correlacionar concentraciones de fármaco con efecto farmacológico o toxicológico así, como evaluar diferencias en la biodisponibilidad y bioequivalencia de las formulaciones.

Existen varios tipos de modelos o sistemas con aplicación en farmacocinética como pueden ser los sistemas modelo-independientes o no compartimentales, los sistemas modelo-dependientes o compartimentales y los modelos fisiológicos. Dentro de los modelos compartimentales se encuentran los monocompartimentales, bicompartimentales, tricompartmentales y los multicompartmentales.¹

Modelos tricompartmentales

Este modelo se caracteriza por la existencia de tres compartimentos. Un compartimento central con muy alta perfusión y mayor capacidad de recambio. Un primer compartimento periférico formado por los órganos con perfusión intermedia y hay cierta capacidad de retención del fármaco. Un segundo compartimento periférico formado por órganos de baja perfusión y hay una máxima retención del fármaco. El modelo presenta fijación tisular intensa y extensa. En estudios más rigurosos y precisos en cuanto a metodología analítica de la evolución de la concentración plasmática de un fármaco se analizan sistemas en los cuales éste se distribuye en compartimientos más profundos del organismo.²

Modelos multicompartmentales

El modelo abierto de un compartimento no representa adecuadamente las verdaderas características de distribución de la mayoría de los fármacos. La distribución instantánea no es posible debido a que los fármacos poseen diferentes grados de afinidad con los tejidos, órganos y fluidos de distribución y, por lo tanto, diferentes velocidades de equilibrio. Los tejidos de gran irrigación, como el hígado, los riñones, los pulmones, etc., logran el estado de equilibrio en forma muy rápida, mientras que los tejidos como el óseo, las grasas y los cartílagos, alcanzan ese estado en forma más lenta, según la solubilidad del fármaco en esos tejidos. Teóricamente, al menos, cada tejido forma un compartimento individual que tiene relaciones de intercambio con el compartimento central (sangre) independiente de los otros tejidos.

En conclusión, estos son una réplica de los modelos compartimentales. En estos, la velocidad de ingreso a cada compartimento, los tiempos de retención y los tiempos de reciclaje, son diferentes a medida que aumentan el número de compartimentos.³

Ajuste de curva como elemento matemático a utilizar

El ajuste de curva suministra una forma interactiva de encontrar un modelo matemático. Dependiendo del algoritmo que seleccione, el resultado varía en exactitud y necesidades de recursos computacionales. A menudo se tendrá que ajustar curvas a un conjunto de datos representados por puntos. El ajuste de curva consiste en encontrar una curva que contenga una serie de puntos y que posiblemente cumpla una serie de restricciones adicionales.

MÉTODOS

Herramientas matemáticas

Después de realizar un estudio sobre los asistentes como Mathematica, Maxima y Scilab, se arrojó como resultado que el mejor asistente para ser utilizado era el MatLab.

MatLab es la abreviatura de "Matrix Laboratory" (laboratorio de matrices). Es un programa de análisis numérico creado por "Matrix Laboratory" en 1984. Es un programa de cálculo numérico, orientado a matrices y vectores, por lo que trabajar con él es mucho más rápido y efectivo. Es un entorno de computación y desarrollo de aplicaciones totalmente integrado orientado para llevar a cabo proyectos en

donde se encuentren implicados elevados cálculos matemáticos y la visualización gráfica de los mismos. En algunos casos puede también trabajar con números escalares, tanto reales como complejos, con cadenas de caracteres y con otras estructuras de información más complejas. Una de las capacidades más atractivas es la de realizar una amplia variedad de gráficos en dos y tres dimensiones.⁴

Metodologías de desarrollo a utilizar

OpenUP

El proceso unificado abierto OpenUP conserva las características principales del modelo de desarrollo RUP, incluye el desarrollo iterativo, permite identificar los requisitos operacionales del sistema, prever las interacciones con los usuarios y prevenir los posibles riesgos en el desarrollo del sistema.

OpenUP es una forma de desarrollo más ágil y ligera, consiste en equipos a los cuales se les asigna una fase del desarrollo que tienen que complementarse entre sí para obtener un buen producto final, no puede ser una sola persona la que realice todo el trabajo pues esto podría ocasionar que se pierda de vista ciertas características importantes, por ejemplo para un proyecto pequeño constituyen equipos de tres a seis personas e implican tres a seis meses de esfuerzo del desarrollo.⁵

Lenguaje de programación utilizado

Java

Java es un lenguaje de programación orientado a objetos y a su vez de alto nivel, tiene un modelo de objetos más simple que C y C++ y elimina herramientas de bajo nivel que suelen inducir a muchos errores, como la manipulación directa de punteros o memoria. Un código generado en Java puede correr en cualquier plataforma en donde se haya portado la máquina virtual.

- Simple: Posee una curva de aprendizaje muy rápida. Ofrece toda la funcionalidad de un lenguaje potente, pero sin las características menos usadas y más confusas de éstos.

- Robusto: Java realiza verificaciones en busca de problemas tanto en tiempo de compilación como en tiempo de ejecución. La comprobación de tipos en Java ayuda a detectar errores lo antes posible en el ciclo de desarrollo. Java obliga a la declaración explícita de los tipos de los ítems de información, reduciendo así las posibilidades de error. Maneja la memoria para eliminar las preocupaciones por parte del programador de la liberación o corrupción de la misma.⁶

Herramientas case

Visual Paradigm Suite 3.4 for UML

Es una potente herramienta CASE para visualizar y diseñar elementos de software, para ello utiliza el lenguaje UML, proporciona a los desarrolladores una plataforma que les permita diseñar un producto con calidad de una forma rápida. Facilita la interoperabilidad con otras herramientas CASE y se integra con los siguientes Software Java: Eclipse/IBM WebSphere, Jbuilder, NetBeans IDE, Oracle Jdeveloper, BEA Weblogic. Está disponible en varias ediciones: Enterprise, Professional, Community, Standard, Modeler y Personal.

Debido a que el sistema operativo que se está utilizando es Ubuntu (distribución de Linux) se decidió utilizar el Visual Paradigm para visualizar y diseñar los elementos de software, debido a que corre en este sistema operativo y utiliza el Lenguaje Unificado de Modelado (UML). Tiene disponibilidad para disímiles versiones y para integrarse en múltiples plataformas. Esta herramienta necesita de altos requerimientos computacionales para su óptima ejecución. Permite que se genere código en varios lenguajes.⁷

Entorno de desarrollo

Zend Studio

Se trata de un programa orientado a desarrollar aplicaciones Web, en lenguaje PHP. El programa, además de servir de editor de texto para páginas PHP, proporciona una serie de ayudas que pasan desde la creación y gestión de proyectos hasta la depuración de código. El programa entero está escrito en Java, lo que a veces supone que no funcione tan rápido como otras aplicaciones de uso diario. Sin embargo, esto ha permitido a Zend lanzar con relativa facilidad y rapidez versiones del producto para Windows, Linux y MacOS, aunque el desarrollo de las versiones de este último sistema se retrase un poco más.

El IDE de desarrollo escogido para la realización del presente trabajo es el Zend Studio ya que consta de dos partes en las que se dividen las funcionalidades de parte del cliente y las del servidor. Las dos partes se instalan por separado, la del cliente contiene la interfaz de edición y la ayuda, además permite hacer depuraciones simples de scripts, aunque para trabajar con toda la potencia de la herramienta de depuración habrá que disponer de la parte del servidor, que instala Apache y el módulo PHP o en caso de que estén instalados, los configura para trabajar juntos en depuración.⁸

Arquitectura centrada en datos

La arquitectura a utilizar en la versión 2.0 del PK-Web es la Centrada en Datos conocida además como la de Pizarra. El usuario se conecta a través de un Web Browser a la aplicación Web mediante HTTPS, la cual estará montada en un servidor apache conectada a su vez a una Base de Datos en MySQL a través de una conexión ADO. Además se tiene un Web Service en un servidor Tomcat, el cual se conecta a la aplicación mediante SOAP y manda a ejecutar funciones al MatLab por SSH, este asistente matemático tiene una conexión JDBC con la base de datos. Para entender mejor esta arquitectura nos apoyamos en la figura 1.

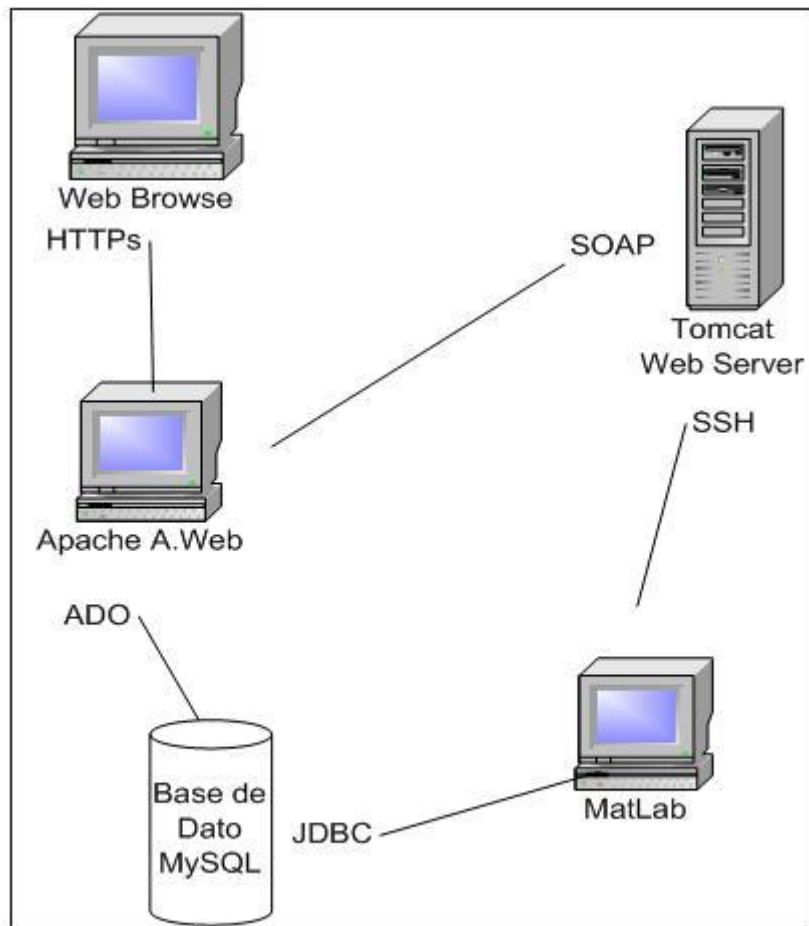


Fig. 1. Imagen para describir la arquitectura del proyecto

Patrón

Se utilizó como patrón de arquitectura el modelo de tres capas debido a que se ajusta bien a las necesidades, ya que cuenta con una capa de presentación donde se encuentran todas las páginas de interfaz de usuario, una capa de negocio que contiene las clases y una de acceso a datos con las clases que se relacionan con las tablas de la base de datos.

Si se toma como ejemplo el caso de uso Autenticar Usuario, se tiene la página "Autenticar" en la capa de presentación, en la capa del negocio se encuentra la clase "ControlUsuario" y en la de acceso a datos se relacionaría con la tabla "tbUsuario" perteneciente a la Base de Datos.

Diagrama de despliegue

A continuación el diagrama de despliegue (Fig. 2).

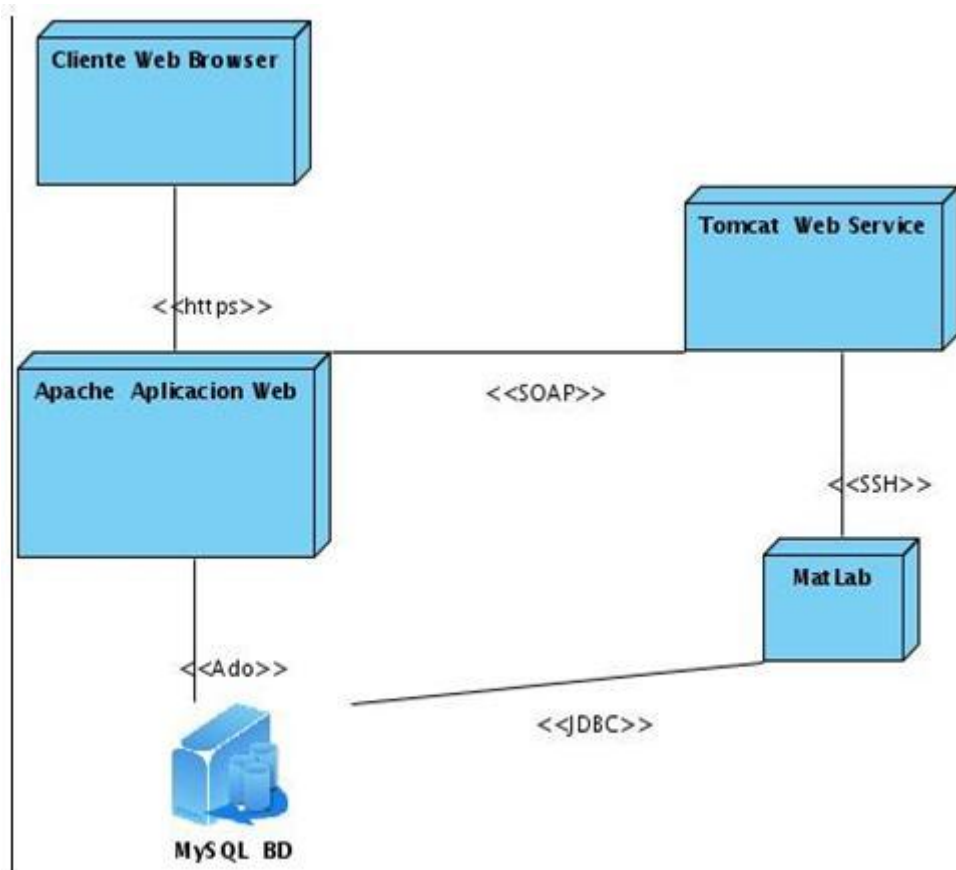


Fig. 2. Diagrama de Despliegue

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el desarrollo de la Aplicación Web para la realización de estudios farmacocinéticos versión 2.0, se logró:

- Definir las funcionalidades y características de la aplicación como resultado de un buen proceso de captura de requisitos.
- Implementar una aplicación Web que permite gestionar la información que se obtiene en la realización de los estudios farmacocinéticos, así como el cálculo de parámetros farmacocinéticos, diseñándose e implementándose las nuevas funcionalidades propuestas.
- Diseñar e implementar un Web Service con varias funcionalidades que permiten llevar a cabo el ajuste de curva mediante el asistente matemático MatLab, lográndose la conexión de dicho Web Service con la aplicación.

A continuación se ilustra el resultado con imágenes de la aplicación en las siguientes figuras:



Fig. 3. Interfaz. Página principal de la aplicación



Fig. 4. Lista de estudios a los que tiene acceso el usuario autenticado

PK WEB CENTRO DE ISOTOPOS

Estudio: Estudio farmacocinético de ejemplo... Usuario: Diana Mabel del Fresno Justo... Nivel: Especialista

Principal Insertar Mostrar Modificar Eliminar Gráficas - Cálculos Salir

Insertar Ecuación

Vía de administración del fármaco: Oral

Modelo farmacocinético: Monocompartimental

Ecuación: $((D \cdot V) / (q \cdot k)) \cdot (\exp(-k \cdot t) - \exp(-q \cdot t))$

Funciones a Ejecutar por el matlab:

Normalizar: on

Método: Nearestinterpolant

Datos a ajustar

Concentración	Tiempo
39.910624504089	0.02
13.767925262451	0.25
5.6518498059134	0.5
5.7029249668121	1
2.9458249211311	4
2.5063999891281	8
2.2970249652863	12
0.94574999809265	24

Resultado del ajuste de concentración por tiempo

Concentración	Tiempo

Resultado de los parámetros

Parametro	Valor

Ajustar Graficar Cancelar

Cálculo de Parámetros Farmacocinéticos

UCI - CENTIS Centro de Isótopos Radioactivos

Fig. 5. Interfaz. Datos generales de un estudio

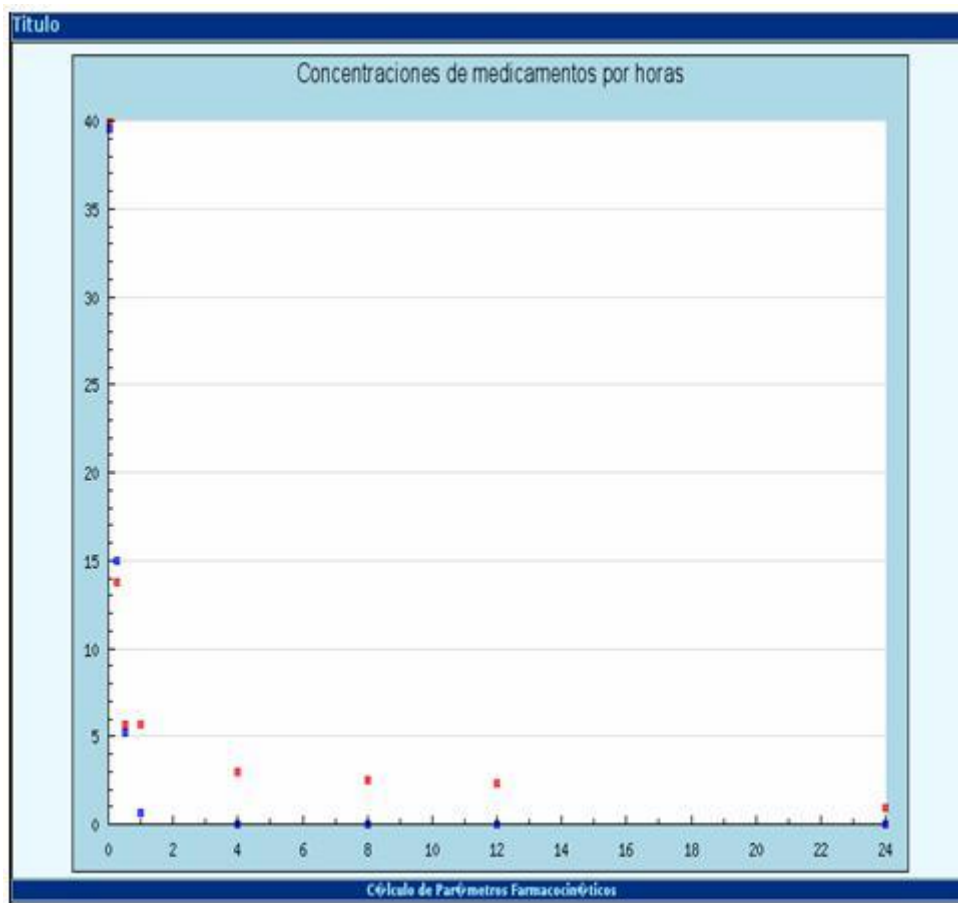


Fig. 6. Pantalla antes de ajustar valores

Datos del estudio Eliminar Estudio

Generales	
Nombre Estudio:	Estudio farmacocinetico de ejemplo
Fecha Inicio:	2007-05-01
Fecha Fin:	2007-05-02
Isótopo:	99mTC
T _{1/2} :	0.25 Días
Actividad específica:	85610 CPM/mg
Producto (analito):	De Prueba
Dosis:	2600
Especie a usar:	Mono
Via de administración:	Oral
Unidad de concentración:	ug/ml
Unidad de tiempo:	h
Unidad de masa:	ug
Equipos:	No se usaron equipos en este estudio.
Lugar:	CENTIS

Personas implicadas en el estudio					
Nombre	Primer Apellido	Segundo Apellido	Identificación	Rol	Usuario
Diana Mabel	del Fresno	Justo	53599	Especialista	ddelfresno
Maria Luisa	Luarca	Guerra	53606	Técnico de Laboratorio	mluarca

Cálculo de Parámetros Farmacocinéticos

Fig. 7. Pantalla con los resultados del ajuste

The screenshot displays the 'Insertar Ecuación' (Insert Equation) screen of the PK WEB software. The interface includes a header with the logo 'PK WEB' and 'CENTRO DE ISOTOPOS'. Below the header, there is a navigation menu with options: 'Principal', 'Insertar', 'Mostrar', 'Modificar', 'Eliminar', 'Gráficas - Cálculos', and 'Salir'. The main content area is titled 'Insertar Ecuación' and contains several sections:

- Parameters:**
 - Vía de administración del fármaco: Oral
 - Modelo farmacocinético: Monocompartimental
 - Ecuación: $((D \cdot k_v) / (q \cdot k)) \cdot (\exp(-k \cdot t) - \exp(-q \cdot t))$
- Funciones a Ejecutar por el matlab:**
 - Normalize: on
 - Método: NonlinearLeastSquares
 - NonlinearLeastSquares settings:
 - Robust: off
 - Lower: -inf
 - Upper: inf
 - StartPoint: 0.5
 - Algorithm: Gauss-Newton
 - DiffMaxChange: 0.1
 - DiffMinChange: 10
 - Display: notify
 - MaxFunEvals: 600
 - MaxIter: 400
 - TolFun: 10
 - TolX: 10
- Datos a ajustar (Data to adjust):**

Concentración	Tiempo
39.910624504089	0.02
13.767925262451	0.25
5.6518498659134	0.5
5.7029249668121	1
2.9458249211311	4
2.5063999891281	8
2.2970249652863	12
0.94574999809265	24
- Resultado del ajuste de concentración por tiempo (Adjustment result of concentration by time):**

Concentración	Tiempo
39.581	0.02
15.0029	0.25
5.19318	0.5
0.62223	1
1.84101e-06	4
7.81979e-14	8
3.3215e-21	12
2.55036e-43	24
- Resultado de los parámetros (Result of parameters):**

Parametro	Valor
D	-269.041
k	260.889
q	4.24358
v	-6.30992
rsquare	0.958951

At the bottom of the screen, there are buttons for 'Ajustar', 'Gráfico', and 'Cancelar', along with the text 'Cálculo de Parámetros Farmacocinéticos'.

Fig. 8. Pantalla de la gráfica concentración-tiempo

CONCLUSIONES

El diseño e implementación del sistema que se presenta supera las funcionalidades de la versión anterior como son: la gestión de archivos referentes al plan de estudio, la implementación de un Web Service y el ajuste de curva.

Los autores del presente trabajo son conscientes de que la metodología utilizada en el mismo debe perfeccionarse constantemente y actualizarla en nuevas versiones del producto en cuestión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética clínica. [citado el 21 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>
2. Aguilera L. Conceptos básicos de Farmacocinética Farmacodinámica en TIVA. [citado el 21 Nov 2012]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/tiva_conceptos_basicos.pdf
3. Rodríguez Martínez G. Exploración del estado nutricional y composición corporal. [citado el 21 Nov 2012]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/anales/48-1-1_0.pdf
4. García de Jalón J, Rodríguez JI, Vidal J. Aprenda Matlab 7.0 como si estuviera en primero. [citado el 21 Nov 2012]. Disponible en: <http://mat21.etsii.upm.es/ayudainf/aprendainf/Matlab70/matlab70primero.pdf>
5. Introduction to OpenUP (Open Unified Process) [citado el 21 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.eclipse.org/epf/general/OpenUP.pdf>
6. Universidad de Córdoba. Escuela Politécnica Superior. Departamento de Informática y Análisis Numérico. Introducción a java. [citado el 21 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.uco.es/ma1fegan/Comunes/manuales/pl/Java/Java-1.pdf>
7. López P. Ingeniería del software I. Práctica 1. Herramienta CASE Visual Paradigm. [citado el 21 Nov 2012]. Disponible en: <http://ocw.unican.es/enseanzas-tecnicas/ingenieria-del-software-i/practicas-1/is1-p01-trans.pdf>
8. Zend Technologies, Inc. Zend Studio. Reviewer's Guide V5.5. [citado el 21 Nov 2012]. Disponible en: <http://static.zend.com/topics/Zend-Studio-Reviewer-Guide-v550-new.pdf>

Recibido: 20 de septiembre de 2013.

Aprobado: 29 de octubre de 2013.