

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**MODELO COMPARTIMENTAL PARA LA FARMACOCINÉTICA DE LA
METFORMINA Y SU SOLUCIÓN NUMÉRICA MEDIANTE EL MÉTODO DE
EULER**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERA EN QUÍMICA**

PRESENTA:

SANDRA EDITH PADILLA GONZALEZ

ASESOR: M. en C. GILBERTO ATILANO AMAYA VENTURA

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Modelo compartimental para la farmacocinética de la Metformina y su solución numérica mediante el método de Euler.

Que presenta la pasante: Padilla González Sandra Edith
Con número de cuenta: 084081308 para obtener el Título de la carrera: Ingeniería Química

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 26 de Agosto de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Ricardo Paramont Hernández García	
VOCAL	M. en C. Gilberto Atilano Amaya Ventura	
SECRETARIO	I.I. Mauro Isidoro Romero Acosta	
1er. SUPLENTE	M.E. María Teresa Ylizaliturri Gómez Palacio	
2do. SUPLENTE	M.C. Elizabeth Cruz Ruiz	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga*

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la fuerza para seguir adelante y por su infinita misericordia.

A la memoria de la mujer incansable y guerrera invencible, mi madre, Ana María González.

A mi Padre por darme la vida y siempre apoyarme.

A Miguel Ángel, Ana Lilia y Oscar mis amados hermanos quienes siempre me dieron su apoyo y amor incondicional y por ser mi ejemplo de lucha.

A mis hijos Sandra y Gustavo por ser la razón de mi existir y el motor de mi vida.

A mis tíos Tony y Adán por todo su cariño y apoyo.

A la memoria del Dr. Ricardo Paramount Hernández por todo su conocimiento y paciencia que formó parte de mi formación como profesionalista.

A mi asesor Gilberto Amaya Ventura, gracias por tu paciencia, entrega y profesionalismo y por ser un gran ser humano.

**Modelo Compartimental para la
Farmacocinética de la Metformina y su
Solución Numérica Mediante Método de
Euler**

Índice		pág
Objetivos		6
1	Datos Históricos Respecto a los Modelos Farmacocinéticos	7
	1.1 Papel del Ingeniero Químico en Estudios Farmacocinéticos	7
	1.2 Importancia de la Física-Matemática en la Farmacocinética	8
	1.3 Historia de las Aplicaciones de las Matemáticas en Ciencia e Ingeniería Farmacéutica (Área de Farmacocinética).	9
	Referencias Bibliográficas	14
2	Solución Analítica de Modelos Farmacocinéticos	15
	2.1 Generalidades Respecto a los Modelos farmacocinéticos	15
	2.2 Distribución del Fármaco	18
	2.3 Anatomía y Fisiología del Sistema Urinario Humano	21
	2.4 Fisiología de las Nefronas	24
	2.5 Aclaramiento Renal	25
	2.6 Modelos unicompartimentales Sencillos	27
	2.6.1 Absorción de Primer Orden con Eliminación	27
	2.6.2 Absorción de Segundo Orden con Eliminación	30
	2.6.3 Absorción de Orden Cero con Eliminación	32
	2.6.4 Absorción Michaelis Menten con Eliminación	34
	2.7 Análisis de Reacciones Simples en Círculo	39
	2.7.1 Tres reacciones en círculo	39
	2.8 Oscilaciones Amortiguadas Subcríticas	40
	2.9 Modelos Multicompartimentales	42
	2.10 Simulación Computacional de Modelos Multicompartimentales	44
3	Farmacocinética de la Metformina	46
	3.1 Generalidades respecto a la Metformina	46
	3.2 Historia	47
	3.3 Mecanismo de Acción	48
	3.4 Efecto Sobre el Hígado	49
	3.5 Farmacocinética	49
	3.6 Efectos secundarios	50
	3.6.1 Gastrointestinales	50
	3.6.2 Acidosis Láctica	51
	3.7 Contraindicaciones	52
	3.8 Sobredosis	52
	3.9 Combinación con otros Fármacos	53
	3.9.1 Terapia combinada	53
	3.9.2 Interacciones	54
	3.10 Presentación Comercial	55
	Referencias Bibliográficas	55
4	Modelo Multicompartimental para la Farmacocinética de la Metformina	56
	4.1 Introducción	56
	4.2 Modelación Farmacocinética Multicompartimental	58
	4.3 Farmacocinética no Lineal	59
	4.4 Dosis Múltiple	60
	4.5 Ajuste de Datos Experimentales a Modelos Multicompartimentales	61
	Referencias Bibliográficas	66
Conclusiones		67

Objetivo General:

Con base en balances infinitesimales de materia, formular un modelo multicompartimental para la farmacocinética de la metformina y resolverlo, mediante el método numérico de Euler, para describir la evolución de la concentración del medicamento en cada uno de los órganos del cuerpo y para diseñar regímenes de dosificación múltiples.

Objetivos Particulares:

- Describir brevemente el efecto de la metformina en el tratamiento de la diabetes melitus
- Formular un modelo farmacocinético tetracompartimental, utilizando balances de materia infinitesimales aplicados a cada uno de los compartimientos, considerando procesos de transferencia de primer orden.
- Utilizar el método de Euler para formular un algoritmo de cómputo que permita resolver las ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas lineales, resultantes del balance de materia infinitesimal.
- Analizar los resultados correspondientes a la evolución de la concentración de la metformina en el estómago, la pared gastrointestinal, el hígado y en el torrente sanguíneo, para obtener conclusiones respecto a la simulación numérica de la aplicación de una sola dosis de metformina a un paciente humano.
- Formular un algoritmo computacional basado en el método de Euler para diseñar regímenes de dosificación de la metformina.

Capítulo 1

Datos Históricos Respecto a los Modelos Farmacocinéticos

1. 1. Papel del Ingeniero Químico en Estudios Farmacocinéticos

Durante su formación profesional el Ingeniero Químico estudia varias asignaturas que le permiten diseñar diferentes procesos industriales, tales como procesos de separación, reacciones químicas y flujo complejo de fluidos. Varios de ellos pueden ser modelados seccionando, la región del espacio donde se llevan a cabo, en una serie de compartimientos conectados ya sea en serie, paralelo o combinaciones serie-paralelo, y realizando balances de materia infinitesimales para el transporte intercompartimental de sustancias químicas.

Dichos modelos compartimentales también pueden ser utilizados para llevar a cabo la descripción matemática del recorrido de un fármaco en el organismo humano y los tiempos de residencia en cada uno de los órganos.

No es extraño que una gran cantidad de artículos internacionales que han aparecido en la literatura científica desde la década de los 30's del siglo pasado, sean firmados por físicos, matemáticos e ingenieros químicos.

Con la participación de químicos farmacobiólogos, médicos e ingenieros, los profesionales que se dedican a realizar estudios farmacocinéticos tienen la capacidad de describir la evolución de la concentración de diferentes tipos de fármacos tales como fórmulas inyectables, suspensiones, comprimidos, etc., así como sus regímenes de dosificación.

Para optimizar el diseño de fármacos, se deben conocer plenamente los aspectos fisiológicos así como los fenómenos físicos y químicos que tienen lugar durante la administración, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos. Además debe ser capaz de plantear o interpretar los modelos matemáticos que caracterizan dichos procesos.

Es conveniente tener un conocimiento suficientemente profundo respecto a bioestadística, diseño de experimentos y métodos de resolución de ecuaciones diferenciales parciales, fenómenos de transporte y en ocasiones de algunos temas más avanzados como procesos estocásticos, métodos de Monte Carlo, elementos finitos o retículas de Boltzmann. Esta tesis está dedicada a la formulación de modelos compartimentales específicamente para la farmacocinética de la metformina.

En este primer capítulo se presenta un resumen cronológico de las aplicaciones matemáticas que han impulsado a la Ingeniería y Ciencia Farmacéutica desde principios del siglo XX a la fecha, empezando con la aplicación de los modelos compartimentales a principios de la década de los 20's hasta el diseño computacional de moléculas de fármacos haciendo uso de aplicaciones de la mecánica cuántica relativista, pasando por los modelos compartimentales estocásticos y los métodos de Monte Carlo.

1.2 Importancia de la Física-Matemática en la Farmacocinética

Es importante reconocer la importancia cada vez mayor que han venido adquiriendo los conocimientos de las matemáticas en la Ciencia e Ingeniería Farmacéuticas. Estas áreas han evolucionado a lo largo del siglo XX y principios del XXI, desde disciplinas casi exclusivamente empíricas hacia ciencias plenamente reconocidas donde es común la formulación de modelos matemáticos basados en los fenómenos físicos y químicos que ocurren con los fármacos en el organismo.

Cada vez es más conveniente que los profesionales que se dedican al estudio de la farmacocinética, farmacodinamia y diseño de medicamentos, posean amplios conocimientos de matemáticas de un buen nivel, no solamente en cuanto a la resolución de ecuaciones diferenciales ordinarias deterministas como lo requieren los modelos compartimentales (empezados a formular allá por la década de 1920), sino que, reconociendo el carácter aleatorio y no lineal de los fenómenos farmacocinéticos y farmacodinámicos, también es necesario comprender los fundamentos de los modelos compartimentales estocásticos, métodos de resolución de ecuaciones diferenciales no lineales, modelos de Monte Carlo, etc. Pasando por supuesto por la comprensión exacta del significado físico de las ecuaciones gobernantes de los fenómenos de transporte y cinético químicos.

Además, es común que un científico que se dedica a la farmacocinética, tenga acceso a paquetes computacionales de diseño de fármacos que utilizan métodos computacionales del cálculo variacional para resolver ecuaciones de la mecánica cuántica o mecánica cuántica relativista y por lo menos de esa manera simular el comportamiento químico del fármaco. Claro que sería más deseable que él fuese capaz de formular sus propios modelos y algoritmos computacionales, como se lleva a cabo en esta tesis.

En la siguiente descripción del desarrollo histórico se hace énfasis de las diferentes áreas de las matemáticas que han servido, siguen sirviendo y servirán, a los profesionales de la Ciencia e Ingeniería Farmacéutica, desde un punto de vista cronológico.

1.3 Historia de las Aplicaciones de las Matemáticas en Ciencia e Ingeniería Farmacéutica (Área de Farmacocinética).

A continuación se presenta un pequeño resumen acerca de las contribuciones que varios investigadores han hecho desde inicios del siglo XX hasta 1979.

Año	Contribución	Autor	País
1913	Modelo cinético para la eliminación de etanol, salicilato, fenitoína y muchos otros fármacos	Michaelis y Menten	Alemania
1924	Primer modelo unicompartimental determinista basado en ecuaciones diferenciales de primer orden	Widmark y Tandberg	Suecia
1924	Artículos clásicos sobre la administración, distribución y eliminación de dietil éter. Demostración de que la concentración de la droga en el cerebro se aproxima más rápidamente al equilibrio que su concentración en todo el organismo como resultado del alto flujo de sangre hacia el cerebro.	Haggard	USA
1929	Introducción del concepto de aclaramiento renal	Moller, Jolliffée & Smith	USA
1931	Introducción de los conceptos de tiempo medio de residencia y volumen de distribución.	Hamilton et al	USA
1932	Demostración de que, después de la ingestión de alcohol etílico y de su equilibrio en los fluidos corporales, desaparece del torrente sanguíneo a velocidad constante (eliminación de orden cero).	Widmark	USA
1953	Demostración de que con dosis moderadas de alcohol, su eliminación del torrente sanguíneo humano obedece una cinética de Michaelis-Menten.	Lundquist & Wolthers, y Wagner et al	USA
1973	Explicación de las razones de la mala interpretación de la cinética de Michaelis-Menten como una cinética de orden cero.	Wagner	Alemania
1937	Dos artículos sobresalientes, que muchos consideran actualmente como los fundamentos de la farmacocinética moderna. El modelo de Teorell fue uno de los primeros modelos farmacocinéticos basados fisiológicamente. Comprendía un esquema pentacompartimental que representaba al sistema circulatorio, a un depósito de droga, al volumen del	Teorell	USA

	<p>fluido, a la eliminación renal y a la inactivación tisular. Se utilizaron volúmenes fisiológicos reales para las diferentes regiones del modelo. Por muchos años Teorell ignoró que había hecho importantísimas contribuciones a la modelación farmacocinética.</p>		
1939	<p>Importante serie de contribuciones a cerca de la farmacocinética de la creatinina, el manitol, la xilosa y la galactosa, introducción del concepto de volumen de distribución definido como el volumen hipotético del fluido corporal que disuelve la sustancia a la misma concentración que el plasma..</p> <p>Domínguez fue el primero en derivar y aplicar la siguiente ecuación para estimar la rapidez de absorción de una sustancia como función del tiempo:</p> $\frac{dA}{dt} = V \frac{dC}{dt} + V_k C$ <p>Ecuación en la cual dA/dt es la rapidez de absorción, V es el volumen de distribución, C es la concentración del medicamento en el plasma en el tiempo t, y k es la constante de rapidez de eliminación de primer orden</p>	Domínguez	USA
1945	<p>Formulación de la teoría de biodisponibilidad y trabajo experimental que comprendía la medición de la biodisponibilidad de vitaminas administradas en forma de tabletas en relación a la biodisponibilidad administrada en forma de solución.</p>	Oser, Melnick	
1948	<p>Cinética de la elevación y caída de las concentraciones de estreptomycin en la sangre bajo dosificación repetida. Derivación de las ecuaciones aplicables a las concentraciones máxima y mínima para el modelo unicompartimental abierto con inyección de bolo intravenoso cuando se administran dosis múltiples a intervalos de tiempo iguales.</p>	Boxer y Jelinek, en Estados Unidos	
1949	<p>Primera revisión comprensible de la interacción entre las drogas y las proteínas del plasma. Gaudino publicó un conjunto de ecuaciones que definen un modelo bicompartimental abierto y las aplicó a la cinética de la inulina</p>	Goldstein	
1950	<p>optimización de regímenes de dosificación de medicamentos</p>	DeJong & Wijans, 1950; Gemert & Duyff, 1950).	

1953	Primer libro referente a modelos unicompartmentales abiertos.	Dost	
1953	Fin del periodo que puede denominarse como “los orígenes” del tema de la farmacocinética.		
1954	La consolidación. (1954-1961)		
1961	Modelos multicompartmentales, poblacionales y algunos basados fisiológicamente.		
1954	Artículo importante relacionado con la eliminación, acumulación, tolerancia y regímenes de dosificación del fenobarbital.	Butler et al	
1948	Estudios cinéticos, que involucran principalmente cinética de excreción. Estudios que incluían salicilato, estovarsol, ácido úrico, cloro, rubiazol C, quinina, un compuesto de bismuto soluble, sulfisoxasola y N'-acetilsulfisoxasola, puntualizando la aplicación de la farmacocinética en terapéutica.	Lapp et al	
1955	Definición matemática del concepto de aclaramiento intercompartmental y aplicación al cálculo de volúmenes de distribución y aclaramientos de creatinina.	Sapirstein	Alemania
1956	Definición matemática del aclaramiento plasmático	Hoening y Schück	Alemania
1948-1956	La literatura respecto a la teoría y aplicación de trazadores isotópicos contribuyó mucho a la modelación compartimental y ayudó al avance de la teoría farmacocinética.	Lapp et	
1957	Artículo sobre secreción gástrica de drogas.	Shore et al	
1957-60	Cinética de penetración de drogas y otros compuestos extraños dentro del cerebro y fluidos cerebroespinales	Mayer et al, 1957; Brodie et al, 1960	
1959	Caracterización de la absorción de medicamentos con velocidad controlada por difusión.	(Nelson et al	
1959	Explicación de que el agua total en el organismo se distribuye en el plasma, en el linfo intestinal, en los tejidos conectivos y cartílagos, y en componentes intracelulares y transcelulares, lo cual ha sido de mucha ayuda en la construcción de modelos farmacocinéticos basados fisiológicamente.	Edelman y Liebman	

1959	Farmacocinética del haloetano como agente anestésico. El haloetano en el torrente sanguíneo arterial alcanza su estado estacionario después de 1 hora de aplicación de la anestesia, a pesar de que la concentración en el cerebro y el hígado continuaba aumentando por muchas horas, Durante el proceso de eliminación del haloetano, su concentración en la sangre arterial disminuye logarítmicamente con una vida media de 14 minutos.	Duncan y Raventós	
1960	<ul style="list-style-type: none"> • Publicación de una ecuación integral fundamental • Introducción de un método de ajuste de curvas basado en ecuaciones poliexponenciales • Introducción y uso de computadoras analógicas para el ajuste y simulación de datos farmacocinéticos • Aplicación de la farmacocinética a diseño de regímenes de dosificación de sulfonamidas y antibióticos 	Stephenson Perl Garret et al Krueger & Thiemer	
1961	Wagner publicó un artículo de revisión intitulado “Biofarmacéutica: Aspectos de Absorción “	Wagner	
1961	Inicio del Primer Periodo de Crecimiento (1961-72)		
1962	Se celebró en Bortsel, Alemania, el primer Simposium que incorporó el término farmacocinética en su nombre: Pharmakokinetik und Arzneimitteldosierung. Las memorias de estos <i>Simposia</i> se publicaron subsecuentemente en el volumen 12 de Antibiótica and Quimioterapia.		
1963	Formulación de un método que permite calcular la cantidad de droga absorbida por unidad de volumen de distribución, para datos de concentración-tiempo, tanto en excreción urinaria como en administración serosa, basándose en un modelo unicompartmental abierto.	Wagner y Nelson	
1973	Inicio del Segundo Periodo de Crecimiento (73-79)		
1973	Modelos Farmacocinéticos no Lineales	Wagner	
1973	Modelos para eliminación a través del hígado intacto	Tait	
1974	Modelos Estocásticos uni y bicompartimentales	Purdue	
1975	modelo mamilar con n compartimientos	Vaughn & Trainor	

1975	Modelos de Enlace Lineal Proteína plasmática-tejido	Levy y Yacobi	
1976	Modelo estocástico general multicompartimental independiente del tiempo	Faddy	
1977	modelo de órgano bien mezclado	Pang & Rowland	
1977	modelo de tubos paralelos	Pang y Rowland	
1978	modelo mamilar con n compartimientos utilizando transformada de Laplace	Pederson	
1979	modelo de perfusión sinusoidal	Bass	
1979	modelo farmacocinético recirculatorio estocástico para representar la distribución y la eliminación de la droga	Vaughn	

Quizá aquí inicia el periodo más interesante del desarrollo de los modelos matemáticos farmacocinéticos pues empezaron a comprenderse mejor los procesos químico-biológicos y fisiológicos que ocurren dentro del organismo, y a emplearse técnicas computacionales avanzadas, como los métodos de resolución de ecuaciones diferenciales parciales deterministas y estocásticas, técnicas de caminantes al azar, etc.

Por ejemplo, en 2003 los griegos Kosmas Kosmidis, Vangelis Karalis, Panos Argirakis, y Panos Macheras formularon un modelo de Monte Carlo para la farmacocinética del Mibefradil en el hígado, con resultados exitosos.

Referencias Bibliográficas:

Kosmidis, K.; Argyrakis, P & Macheras, P. (2003). A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: the prevalence of the Weibull function. *Pharm. Res*, 20. 988-995.

Michaelis, L & Menten, M.L. (1913) Die Kinetik der invertinwirkung. *Biochem. Z.* 49, 333-369.

2

Solución Analítica de Modelos Farmacocinéticos

2.1 Generalidades respecto a los modelos farmacocinéticos

Los análisis experimentales, teóricos, y computacionales de la rapidez de cambio de la concentración de un fármaco con el tiempo, así como la evolución de los volúmenes de distribución de los compuestos administrados externamente, tales como drogas, metabolitos, nutrientes, hormonas y toxinas, en diferentes regiones del organismo humano, se denomina farmacocinética.

La palabra farmacocinética proviene de dos vocablos griegos, $\varphi\alpha\rho\mu\alpha\kappa\omicron\nu$, droga o fármaco, y $\kappa\iota\nu\epsilon\tau\iota\kappa\omicron\varsigma$, que significa puesto en movimiento. Entonces, la farmacocinética es la ciencia y técnica de la cinética química aplicada a sistemas biológicos.

La aplicación de la farmacocinética permite caracterizar matemáticamente los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción.

El desarrollo de la teoría de los procesos cinéticos en sistemas biológicos permite una predicción cuantitativa de la concentración de un fármaco, en diferentes órganos del cuerpo humano como función del tiempo, y el diseño de regímenes de dosificación. Esto será ejemplificado en el siguiente capítulo, tomando como caso de estudio la farmacocinética de la metformina.

La absorción de un fármaco es distinta para diferentes vías de administración. Si el medicamento se administra a través del tracto gastrointestinal (GI), a esta vía de administración se le denomina vía entérica. La vía parenteral se refiere a todas las demás vías de entrada de la droga. Existen diferentes alternativas para la administración del fármaco, entre ellas, las más comunes son:

- ❖ Sublingual
- ❖ oral
- ❖ gastrointestinal (GI)
- ❖ Intravenosa (IV)
- ❖ Intramuscular (IM)
- ❖ Subcutánea
- ❖ Intradérmica
- ❖ Transdérmica
- ❖ Terapia percutánea, aplicada sobre la piel
- ❖ Por inhalación a través de la boca, nariz, faringe, tráquea, bronquios, bronquiolos o sacos alveolares.
- ❖ Intra-arterial
- ❖ Intratecal (directo al fluido cerebroespinal)

- ❖ Vaginal
- ❖ intraocular

El proceso de distribución de la droga se lleva a cabo por el torrente sanguíneo y otros fluidos orgánicos.

La circulación sistémica ocurre cuando los fármacos son absorbidos por la cavidad bucal y llegan al intestino delgado. La circulación esplácnica ocurre cuando el fármaco es absorbido desde el estómago, intestino, colon e intestino grueso.

El fármaco es transportado después por medio de la vena portal al hígado y al salir entra a la circulación sistémica. Durante el primer paso a través del hígado, una porción significativa del fármaco es degradada por las enzimas hepáticas y el restante queda libre en la circulación general.

El recorrido del medicamento puede ser rastreado en la sangre, observándose que su concentración cambia en cada órgano, al transcurrir el tiempo.

Hay tres tipos de comportamientos típicos de la evolución de la concentración del fármaco al transcurrir el tiempo, luego de la infusión en el cuerpo humano, como puede observarse en la figura 6.1.

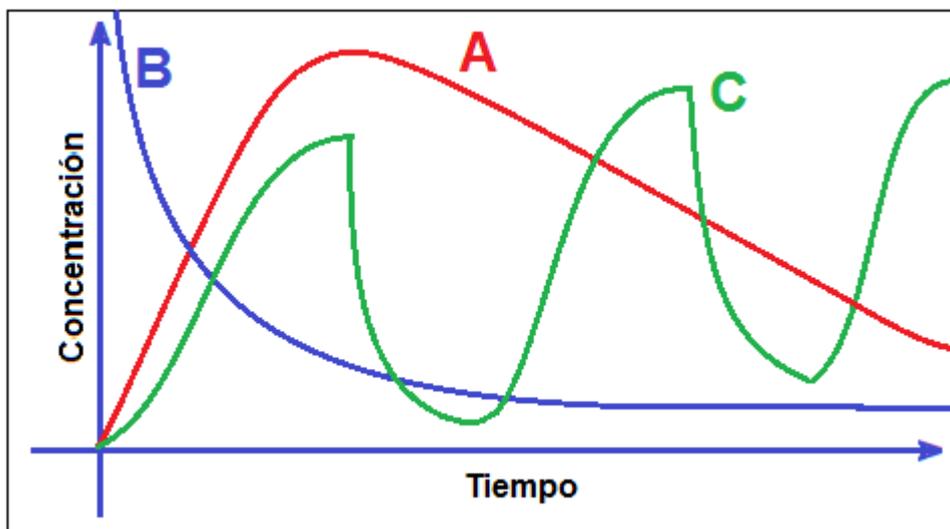


Fig.6.1 Evolución de la concentración del fármaco en el plasma: (A) proceso de absorción; (B) terapia intravenosa; (C) infusión continua intravenosa

La curva A muestra la lenta absorción de la droga, observándose que se alcanza una máxima concentración después de algún tiempo de la administración del fármaco; la posterior caída de la concentración se debe al proceso fisiológico de eliminación.

La curva B muestra el efecto de la administración rápida de un bolo de droga, vía intravenosa. La concentración máxima del fármaco se alcanza instantes

después de la infusión de la droga, con un posterior decrecimiento exponencial en la concentración del fármaco debido a las reacciones de eliminación.

En algunos casos los niveles de dosis del fármaco pueden ser excedidos o no alcanzados. Este problema se puede resolver suministrando dosis múltiples, como se muestra en la Curva C figura 6.1. La infusión es continua y después de un periodo corto se alcanza una concentración estable en el plasma. La caída de la concentración en el plasma ocurre por el proceso de eliminación.

En el capítulo 4 se aplicará un modelo multicompartmental a la farmacocinética de la metformina para el diseño de dosis múltiples.

Los estudios farmacocinéticos se pueden realizar mediante:

1. métodos no-compartmentales
2. métodos compartmentales
3. métodos bioanalíticos
4. espectros de masa
5. métodos farmacocinéticos de población

Los métodos no compartmentales son independientes de cualquier modelo matemático. El área bajo la curva concentración-tiempo se usa para estimar la exposición del fármaco. Los modelos cinéticos pueden usarse para determinar el área bajo la curva concentración-tiempo. Estos métodos se utilizan en estudios de bioequivalencia.

Los métodos compartmentales involucran el desarrollo de modelos matemáticos para describir el cambio de la concentración del fármaco con el tiempo. Estos modelos son similares a aquellos desarrollados en las reacciones de ingeniería química, termodinámica, y cinética bioquímica.

Los métodos compartmentales tienen la ventaja de ser capaces de predecir la concentración del fármaco en cualquier instante de tiempo, en cada órgano del cuerpo humano. Hay un espectro amplio de modelos farmacocinéticos, que van desde los unicompartimentales simples, con una única administración de bolo intravenoso y con eliminación, hasta modelos complejos que usan la información fisiológica para facilitar el desarrollo y la validación.

Los métodos bioanalíticos pueden utilizarse para construir las curvas de concentración del fármaco vs tiempo. Se mide la concentración en una matriz biológica utilizando técnicas químicas. Estos métodos son diseñados para ser selectivos y de alta sensibilidad.

La espectrometría de masas puede usarse en estudios de farmacocinética y ofrecen una alta sensibilidad utilizando dosis bajas de sangre u orina. Para este

propósito puede utilizarse un LC-MS con un espectrómetro de masas con un triple cuadrupolo. Espectrómetros de masa de alta sensibilidad para estudios de microdosificación son cada vez más populares ofreciendo una mejor alternativa en experimentación con animales.

Los modelos farmacocinéticos poblacionales involucran correlaciones de variabilidad de la concentración de fármacos en individuos de la población objetivo. En pacientes demográficamente fisiopatológicos, las características terapéuticas tales como el peso, y las funciones metabólicas y excretoras, pueden afectar las relaciones dosis-concentración. Con estos modelos se trata de identificar los factores fisiopatológicos medibles que afectan dichas relaciones.

Es factible formular modelos matemáticos para describir la evolución del perfil de concentración del fármaco en el torrente sanguíneo, atravesando los diferentes órganos del cuerpo humano. Estos modelos contienen parámetros, algunos de los cuales pueden evaluarse a partir del ajuste de datos empíricos. En el método compartimental se asume que el medicamento se distribuye en uno o más compartimientos, tales como diferentes órganos, grupos de tejidos, o fluidos orgánicos. Se considera que dentro de los compartimientos el fármaco está perfectamente mezclado y que la concentración del medicamento dentro del compartimiento es idéntica a la concentración del fármaco a la salida.

Se pueden usar compartimientos múltiples para describir la evolución de la concentración del fármaco a través del organismo. La suposición de mezclado perfecto dentro de los compartimientos deriva del hecho de que la salida del corazón es aproximadamente cinco litros/min y el volumen de la sangre es poco más de un galón, resultando un tiempo de residencia en el sistema circulatorio de un minuto. La rapidez de filtración del plasma sanguíneo y del fluido intersticial es del orden de mm/min. La distribución del fármaco toma horas y los flujos del cuerpo tardan unos cuantos minutos; como resultado, la suposición de mezcla perfecta es apropiada. El movimiento del fármaco entre los compartimientos es descrito mediante un proceso simple, reversible o irreversible, con cinética de primer orden. En los órganos en los que se lleva cabo el metabolismo de la droga, se puede requerir un modelo cinético tipo Michaelis-Menten.

2.2 Distribución del Fármaco

Los factores que afectan la forma en que un fármaco en particular se distribuye a través del cuerpo humano son las siguientes:

1. la rapidez de perfusión de la sangre
2. la permeabilidad de los capilares sanguíneos

3. la afinidad biológica del fármaco
4. la rapidez del metabolismo del fármaco
5. la rapidez de excreción renal

El volumen de distribución del medicamento cuando es infundido únicamente al interior del sistema circulatorio es aproximadamente de tres litros. Pero cuando el fármaco puede penetrar las paredes vasculares podría ser de quince litros. Y si es factible que permee a la pared vascular, podría ser aproximadamente cuarenta litros. La rapidez de liberación del medicamento depende de la velocidad de la sangre es decir, de la rapidez de perfusión sanguínea. La rapidez de perfusión de la sangre en el tejido y la velocidad de transporte del fármaco desde el sistema vascular hasta el espacio extravascular, son importantes.

Se dice que el transporte es limitado por rapidez de perfusión cuando se alcanza rápidamente el equilibrio entre la concentración del fármaco en la sangre y en el tejido; tal como cuando una droga es liposoluble. Para casos en que la droga es lipoin soluble, la rapidez de distribución del fármaco entre la sangre y el tejido es gobernada por la permeabilidad de la membrana capilar, en tales casos se dice que el transporte del fármaco es limitado por rapidez de difusión.

Algunas veces los fármacos pueden unirse a las proteínas que se encuentran en la sangre y en los espacios tisulares. El volumen de distribución del fármaco es entonces restringido. En tales casos puede definirse un volumen de distribución aparente del fármaco.

Si se denota el volumen del espacio sanguíneo como V_{plasma} , el volumen del espacio tisular mediante V_T , la concentración del fármaco como $C_{fármaco}$, la concentración del fármaco que se une a las proteínas como C_B^{plasma} y la concentración enlazada entre el plasma y el espacio tisular como C_B^T , entonces:

$$C_{total}^T = C_{fármaco}^T + C_B^T \quad (1)$$

La ecuación (1) representa la concentración total del fármaco en el espacio tisular, C_{total}^T , como la suma de la concentración de fármaco libre en el tejido, $C_{fármaco}^T$, más la concentración del fármaco enlazado al tejido, C_B^T . De forma similar en el espacio de la sangre la concentración total del fármaco se puede escribir como:

$$C_{total}^{plasma} = C_{fármaco}^{plasma} + C_B^{plasma} \quad (2)$$

La concentración total del fármaco se puede obtener sumando las ecuaciones (1) y (2):

$$C_{total} = C_{fármaco}^T + C_{total}^{plasma} \quad (3)$$

El volumen de distribución aparente del fármaco, V_d es entonces calculado como:

$$V_a = \frac{n_{total}}{C_{total}^u} \quad (4)$$

Donde n_{total} es el número de moles del fármaco en el cuerpo humano. α y β son las fracciones del fármaco que están unidas a las proteínas del plasma y el tejido respectivamente, entonces:

$$\alpha = \frac{C_B^{plasma}}{C_{total}^u + C_B^{plasma}} \quad (5)$$

$$\beta = \frac{C_B^T}{C_T^u + C_B^T} \quad (6)$$

La concentración del fármaco que no está unido al plasma y tampoco al tejido se calcula como:

$$n_{total} = C_B^{plasma} V_{pl} + C_B^T V_T + V_{true} C_{total}^u \quad (7)$$

Y el volumen aparente se calcula como:

$$V_a = \frac{\alpha}{1-\alpha} V_{pl} + \frac{\beta}{1-\beta} (V_{true} - V_{pl}) + V_{true} \quad (8)$$

Donde:

$C_{fármaco}^{plu}$ es la concentración del fármaco que no está unido y se encuentra libre en el plasma.

$C_{fármaco}^{Tu}$ es la concentración del fármaco que no está unido y se encuentra libre en el espacio del tejido.

C_{total}^u es la concentración del fármaco que no está unido y se encuentra libre en todo el cuerpo.

Una vez absorbido y distribuido el fármaco en el cuerpo por la circulación, se llevan a cabo una gran variedad de reacciones para degradar el fármaco. Estas reacciones metabólicas son catalizadas por enzimas. La depleción del fármaco vía reacciones enzimáticas dará como resultado un decremento de la actividad farmacológica.

Comúnmente los productos tienen una mayor solubilidad en agua y menor permeabilidad a través de los capilares. Ellos son desechados del cuerpo vía renal. Las reacciones enzimáticas que provocan el decremento del fármaco en los tejidos, se ajustan a la cinética de Michaelis-Menten:

$$r = -\frac{dC_{fármaco}}{dt} = \frac{v_{max} C_{EO} C_{fármaco}}{k_M + C_{fármaco}} \quad (9)$$

Donde C_{EO} es la concentración de la enzima y k_M es la constante de Michaelis.

Para los casos donde la concentración del fármaco es menor que la constante de Michaelis la ecuación (9) se puede reducir a una expresión de primer orden:

$$r = -\frac{dC_{\text{fármaco}}}{dt} = k' C_{\text{fármaco}} \quad (10)$$

Durante las etapas finales de la acción del fármaco, la velocidad se reduce a una expresión de orden cero. Esto es cuando la concentración enzimática es alta y la velocidad se expresa como:

$$r = -\frac{dC_{\text{fármaco}}}{dt} = k'' C_{EO} \quad (11)$$

La eliminación del fármaco se ve afectada por los riñones, principalmente por degradación enzimática y por formación de productos solubles en agua. Cerca del 22% del flujo cardiaco es recibido por los riñones, que son los órganos más perfundidos del organismo.

2.3 Anatomía y Fisiología del Sistema Urinario Humano

El sistema urinario humano está formado por los riñones, la vejiga, dos uréteres y una uretra. Los riñones son una pareja de órganos que se asemejan a las habas y miden aproximadamente de 4 a 5 pulgadas de longitud y de 2 a 3 pulgadas de ancho. Están situados contra la pared trasera del abdomen en medio de la espalda, uno en cada lado de la espina dorsal bajo el hígado a la derecha y el bazo a la izquierda.

Los riñones sanos de una persona adulta promedio procesan alrededor de 125 ml/min ó 180 litros de sangre por día; filtrando aproximadamente 2 litros de producto de desecho y agua extra en la orina. Los riñones eliminan exceso de minerales y desechos, regulando la composición de iones inorgánicos tales como: sodio, fósforo y cloruros, en el plasma de la sangre a un nivel casi constante. El potasio es controlado por los riñones para un funcionamiento adecuado de los nervios y músculos particularmente los del corazón.

El nitrógeno ureico de la sangre (BUN) es un producto de desecho producido por el hígado como el producto final del metabolismo de las proteínas, y se elimina de la sangre por los riñones en la cápsula de Bowman, junto con la creatinina.

La creatinina es un compuesto orgánico residual generado a partir de la degradación de la creatina, la cual corresponde a un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo a una tasa casi constante (que depende de la masa de los músculos) y que normalmente es filtrada por los riñones, excretándose en la orina.

La mayoría de las enfermedades de los riñones tales como la diabetes y la hipertensión arterial son causadas por una afectación sobre las nefronas causándoles pérdida en su capacidad de filtración. Las nefronas dañadas no pueden filtrar las sustancias tóxicas como deberían.

Si los problemas empeoran y la función renal disminuye por debajo del 10 ó 15%, la persona es diagnosticada con una enfermedad de insuficiencia renal en etapa terminal. Cuando hay falla renal, los desechos tóxicos se acumulan en el cuerpo, la presión sanguínea se eleva, y la sangre retiene fluido. Las personas en esta condición mueren pronto a menos que se prolongue su vida temporalmente por un trasplante renal. Para evitar el rechazo del trasplante renal se requiere que el paciente utilice inmunosupresores por toda su vida.

Cuando los riñones funcionan adecuadamente y la concentración de un ion en la sangre excede su valor límite permitido por el riñón, el exceso de iones y proteínas en el filtrado no es reabsorbido sino liberado en la orina, manteniendo así los niveles casi constantes. La constancia de los niveles iónicos se logra por mecanismos de ósmosis inversa, ósmosis e intercambio iónico.

La figura 6.2 muestra una representación microscópica de la anatomía normal de la nefrona.

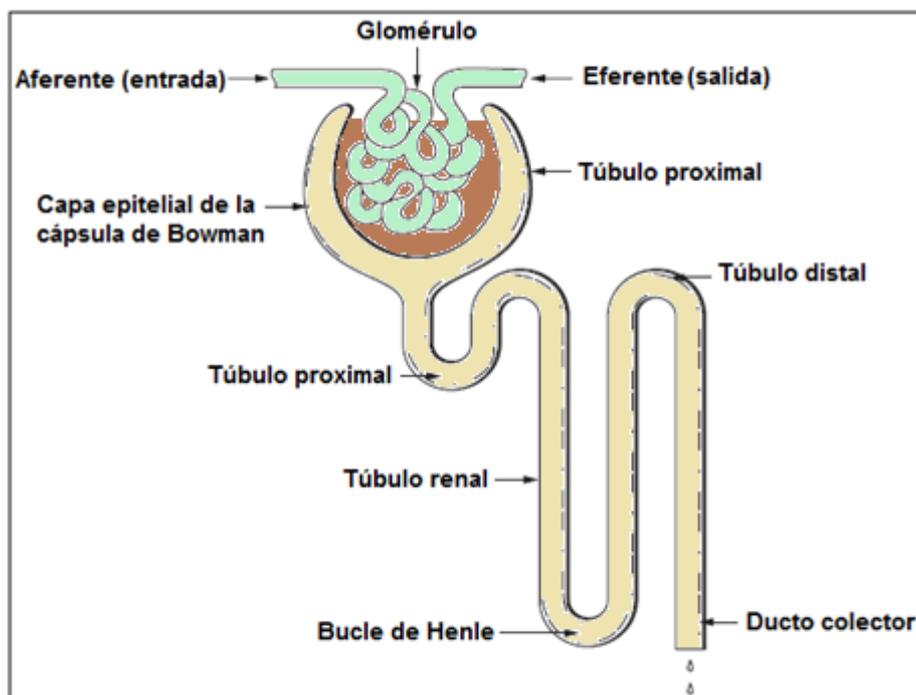


Figura 6.2 Representación esquemática de la anatomía de una nefrona

A nivel microscópico, el riñón está formado por 1 a 3 millones de unidades funcionales, que reciben el nombre de nefronas. Es en la nefrona donde se realiza realmente la filtración del plasma sanguíneo y la formación de la orina; la nefrona es la unidad básica constituyente. Cada nefrona está compuesta por un glomérulo, arteriolas de entrada y salida, y un túbulo renal. Los glomérulos consisten de un ovillo de 20 a 40 loops capilares que se acomodan en el interior de la cápsula de Bowman. Dicha cápsula es una extensión del túbulo renal en forma de copa, y es el inicio de tal túbulo. La capa epitelial de la cápsula de Bowman tiene un grosor de 40 nm y facilita el paso del agua al interior de

compuestos orgánicos e inorgánicos. El túbulo renal tiene varias regiones bien diferenciadas, que realizan diferentes funciones, tales como el túbulo proximal contorneado, el bucle de Henle, el túbulo distal contorneado y el ducto colector que transporta la orina a la pelvis renal y la uretra.

Así pues, la estructura de la nefrona es compleja, se compone de un corpúsculo renal en comunicación con un túbulo renal. El corpúsculo renal de Malpighi es una estructura esférica, constituida por la cápsula de Bowman y el ovillo capilar contenido en su interior o glomérulo. La cápsula, revestida interiormente por un epitelio aplanado, posee dos aberturas: el polo vascular, a través del cual penetra la arteriola aferente y emerge la arteriola eferente, y el polo urinario, que comunica con el túbulo renal. Entre la cápsula y el ovillo glomerular se extiende el espacio urinario, donde se recoge el ultrafiltrado plasmático.

Hay dos tipos de nefronas: las corticales las yuxtamedulares. Alrededor del 85 % de las nefronas renales son corticales. Ellas tienen glomérulos ubicados en el córtex renal y cortos loops de Henle que descienden hasta la capa exterior de la médula renal. Las nefronas yuxtamedulares contienen loops más largos. Ellas están localizadas en la unión del córtex y la médula renal. Los loops largos de Henle penetran profundamente en la médula y alcanzan la tapa de la papila renal (figura 6.3)

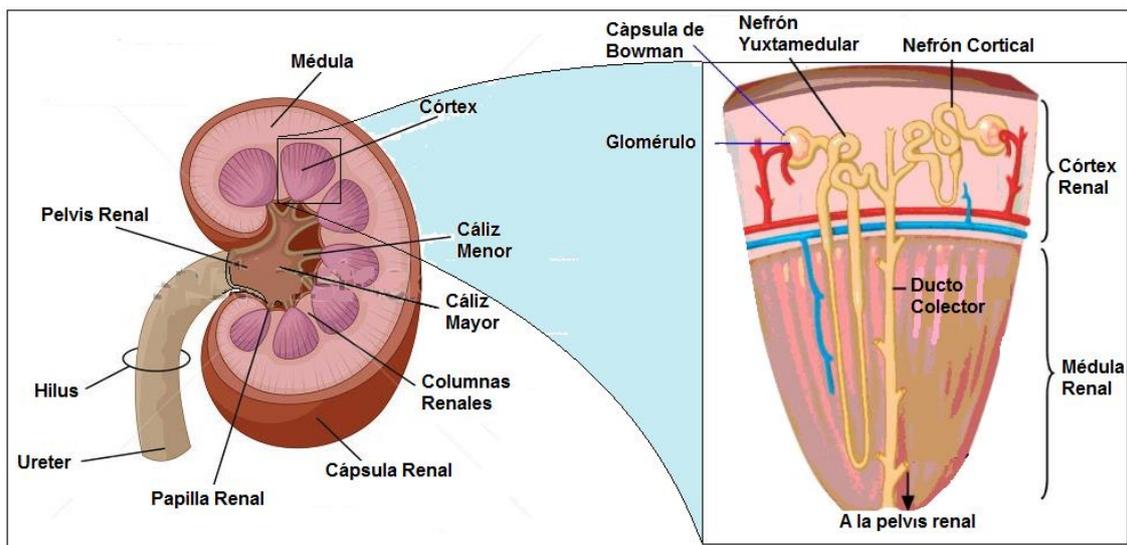


Figura 6.3 Anatomía del riñón humano

La orina se concentra en los riñones mediante un sistema de nefronas a contracorriente. Cerca de dos millones de nefronas participan en asegurar que el ambiente interno del organismo sea mantenido a un nivel constante. Conforme pasa la sangre a través de los riñones, las nefronas purifican el plasma retirando sustancias indeseables, tales como la urea, mientras que retienen otras como

el agua. Las sustancias indeseables se remueven por filtración glomerular y secreción tubular, eliminándolas a través de la orina. Las sustancias que necesita el organismo son retenidas por la secreción renal tubular y regresadas a la sangre por reabsorción.

Entonces, las nefronas regulan el agua y la materia soluble (especialmente los electrolitos) en el organismo, al filtrar primero la sangre bajo presión, y reabsorbiendo enseguida algún líquido y moléculas necesarios nuevamente dentro de la sangre mientras excretan otras moléculas innecesarias. La reabsorción y la secreción se logran mediante los mecanismos de cotransporte y contratransporte establecidos en las nefronas y conductos de recolección asociados. La filtración de la sangre ocurre en el glomérulo, el apilamiento de capilares que se encuentra dentro de una cápsula de Bowman.

2.4 Fisiología de las Nefronas

Se puede decir que el proceso de la nefrona está dividido en tres pasos fundamentales:

Filtración: consiste en filtrar cierta cantidad de sangre a través de una membrana que existe entre la cápsula Bowman y el glomérulo. Esta filtración glomerular se da gracias a que existe una diferencia de presiones entre la presión sanguínea y la presión que hay dentro del glomérulo (55 mm Hg – 45 mm Hg), esta diferencia de presiones favorece que la sangre se filtre hacia dentro del glomérulo para que se de la formación de la orina primaria.

Reabsorción: se da a nivel del túbulo contorneado proximal, específicamente en el bucle de Henle, en donde a través del cerebro se dan órdenes al riñón para que absorba contenidos que necesita el organismo.

Secreción: es lo contrario a la reabsorción; en esta etapa los componentes sanguíneos en exceso son eliminados por secreciones al túbulo contorneado distal, la secreción no es lo mismo que una excreción, en la secreción se secretan sustancias a la luz del túbulo contorneado distal para que sean excretadas finalmente en la orina.

La nefrona es parte importante del mecanismo homeostático, que regula mediante filtración, absorción y excreción la cantidad de agua, sales, glucosa,

así como la urea, y muchos otros metabolitos del catabolismo de grasas, lípidos y proteínas.

Funcionamiento

El funcionamiento de la nefrona está basado en un intercambio de iones que comienza cuando el líquido sanguíneo ingresa a la cápsula de Bowman (que contiene los glomérulos) vía el tubo contorneado proximal. En esta cápsula y gracias a las mencionadas unidades glomerulares se realiza la filtración primaria donde el sodio, agua, aminoácidos y glucosa se reabsorben parcialmente debido a la composición semipermeable de las paredes y los microtúbulos de los glomérulos. Los iones de calcio y potasio, así como el exceso de agua y otras sales (desperdicios), van a parar al conducto colector.

2.5 Aclaramiento Renal

En farmacocinética, el término **aclaramiento renal** es reservado para la eliminación del fármaco por los riñones. El volumen del fármaco en el plasma que es totalmente clarificado por unidad de tiempo como un resultado de las reacciones de eliminación es llamado aclaramiento renal. Este término es útil cuando la trayectoria del fármaco pasa a través de los riñones.

El concepto de aclaramiento renal se muestra en la figura 6.3. Se considera que un fármaco se encuentra distribuido uniformemente en el cuerpo humano con un volumen aparente V_a y concentración total del fármaco en el plasma $C_{fármaco}^{plasma}$. El flujo renal de plasma que es totalmente clarificado se denota como F_{renal} .

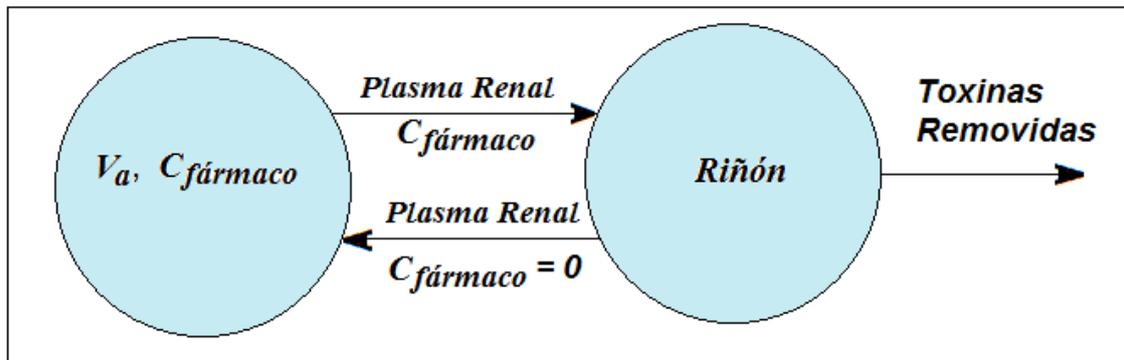


Figura 6.4 Aclaramiento renal

El balance de materia del fármaco en el volumen de distribución aparente del cuerpo, en régimen transitorio, puede escribirse como:

(flujo másico de entrada) - (flujo másico de salida) = acumulación

$$0 - F_{renal} C_{fármaco}^{plasma} = V_a \frac{d}{dt} C_{fármaco}^{plasma} \quad (12)$$

Dada una concentración inicial del fármaco en el plasma, $C_{0\text{ fármaco}}^{\text{plasma}}$, al integrar la ecuación (12) se obtiene la evolución de la concentración del fármaco como función del tiempo:

$$C_{\text{fármaco}}^{\text{plasma}} = C_{0\text{ fármaco}}^{\text{plasma}} \exp\left(-\frac{F_{\text{renal}}}{V_a} t\right) \quad (13)$$

Entonces la eliminación de un fármaco en la orina corresponde a un proceso de primer orden, con el valor de la constante de primer orden dado por $k_{re} = \frac{F_{\text{renal}}}{V_a}$.

Si el flujo volumétrico de la orina se denota por Q_u y la concentración del fármaco en la orina por $C_{\text{fármaco}}^{\text{orina}}$. El balance de materia para el fármaco que es transportado por la orina en estado estacionario, da como resultado:

$$Q_u C_{\text{fármaco}}^{\text{orina}} = \frac{F_{\text{renal}}}{V_a} C_{\text{fármaco}}^{\text{plasma}} \quad (14)$$

La ecuación (14) describe la eliminación del fármaco por la orina en términos del aclaramiento renal. Similarmente para una vena, el término aclaramiento plasmático representa todo los procesos de eliminación del fármaco del cuerpo.

Los procesos primarios de eliminación corresponden al metabolismo y la filtración glomerular en los riñones.

Los procesos secundarios corresponden al sudor, la bilis, la respiración y las heces fecales. El valor de la constante de rapidez de cada proceso secundario es denotado como:

$$k_j = \frac{F_j}{V_a} \quad (15)$$

Donde el subíndice j especifica un proceso secundario. Se puede definir una constante de rapidez global con la cual se tomen en cuenta todos los procesos primarios y secundarios de la eliminación de un fármaco de la anatomía humana

$$k_{\text{lumped}} = \sum_j k_j = \frac{1}{V_a} \sum_j F_j \quad (16)$$

El cambio en la concentración del fármaco puede escribirse como:

$$C_{\text{fármaco}}^{\text{plasma}} = C_{0\text{ fármaco}}^{\text{plasma}} \exp\left(-\frac{F_{\text{plasma}}}{V_a} t\right) \quad (17)$$

Donde $F_{\text{plasma}} = \sum_j F_j$.

La ecuación (17) es un ejemplo de un modelo farmacocinético derivado a partir de primeros principios. La curva B de la figura 6.1 puede ser explicada a partir de este modelo.

La vida media del fármaco es el tiempo que tarda la droga en llegar a la mitad de su concentración inicial. Para un proceso de primer orden, la vida media puede ser relacionada a la constante de rapidez integrando la ecuación (13), especificando como límite de integración la mitad de la concentración inicial, obteniéndose:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{lumped}} = \frac{0.693 V_a}{F_{plasma}} \quad (18)$$

El área bajo la curva concentración vs tiempo, corresponde a:

$$\text{Área}^{0 \dots \infty} = \int_0^{\infty} C_{fármaco} dt \quad (19)$$

Combinando las ecuaciones (17) y (19), se llega a:

$$\text{Área}^{0 \dots \infty} = \frac{C_0^{plasma}}{k_{lumped}} = \frac{Dosis}{F_{plasma}} \quad (20)$$

Donde se incluye la Dosis inyectada sobre el volumen de distribución V_a .

2.6 Modelos Unicompartimentales Sencillos

2.6.1 Absorción de Primer Orden con Eliminación

Las drogas pueden recorrer diferentes rutas en el interior del organismo humano. Ya que ha entrado al cuerpo humano, el fármaco busca su camino hacia el plasma por difusión. Una vez que se ha realizado la infusión, la concentración del medicamento crece gradualmente, alcanza un máximo y después decrece. El decrecimiento de la concentración del fármaco en el plasma se atribuye a las reacciones de eliminación, tanto primarias como secundarias.

Un modelo compartimental simple que considera absorción de primer orden del fármaco, con su eliminación, se muestra en la figura siguiente:

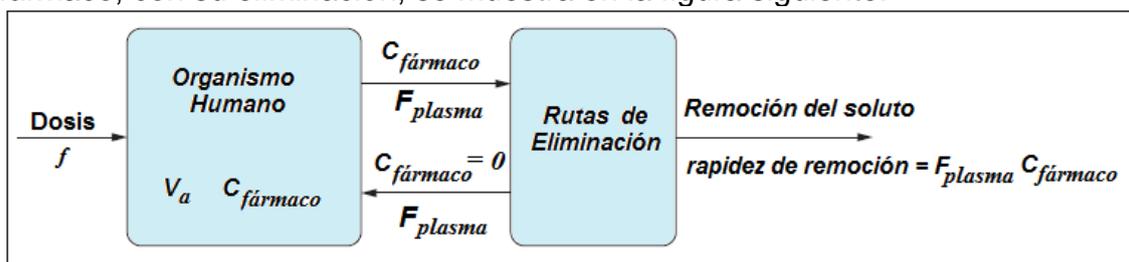


Figura 6.5 Modelo compartimental sencillo con absorción de primer orden y eliminación.

La dosis infundida se denota como Dosis. En el modelo se introduce un factor f que representa la fracción de tal Dosis que es absorbible. El balance de materia sobre la concentración del fármaco dentro de la anatomía humana puede ser escrito como:

$$(flujo másico de entrada) - (flujo másico de salida) = acumulación \quad (21)$$

$$k_{infusión} n_{organismo} - F_{renal} C_{fármaco}^{plasma} = V_a \frac{d}{dt} C_{fármaco}^{plasma} \quad (22)$$

Donde $k_{infusión}$ es la constante cinética de rapidez de primer orden para el proceso de absorción y $n_{organismo}$ es la cantidad de medicamento disponible para la absorción. El proceso de absorción de primer orden puede ser descrito por:

$$\frac{d}{dt} n_{organismo} = -k_{infusión} n_{organismo} \quad (23)$$

Al integrar esta ecuación, se obtiene:

$$n_{organismo} = f Dosis \exp(-k_{infusión} t) \quad (24)$$

Al combinar las ecuaciones (22) y (24) e integrar la ecuación diferencial ordinaria de primer orden, se obtiene:

$$C_{fármaco}^{plasma} = \frac{f Dosis}{V_a} \left(\frac{k_{infusión}}{k_{infusión} - k_{lumped}} \right) \left(e^{-k_{lumped} t} - e^{-k_{infusión} t} \right) \quad (25)$$

Esto es válido cuando $k_{infusión} \neq k_{lumped}$. A partir de la ecuación (25) se puede observar que la concentración del fármaco, como función del tiempo, varía inversamente con el volumen de distribución aparente de la droga dentro del organismo, y es directamente proporcional a la cantidad del fármaco absorbible. Además, depende de las constantes de primer orden de absorción y eliminación.

Puede observarse que la ecuación 6.25 exhibe un máximo al tiempo:

$$\tau_{max} = \frac{1}{k_{infusión} - k_{lumped}} \ln \left(\frac{k_{infusión}}{k_{lumped}} \right) \quad (26)$$

La correspondiente concentración máxima es:

$$C_{fármaco}^{plasma \max} = \frac{f Dosis}{V_a} \left(\frac{k_{infusión}}{k_{lumped}} \right)^{\frac{k_{lumped}}{k_{lumped} - k_{infusión}}} \quad (27)$$

Las ecuaciones (25) a (27) son válidas sólo cuando $k_{infusión} \neq k_{lumped}$. Para el caso especial en que la constante de rapidez global de los procesos primarios y secundarios de eliminación es igual a la constante de absorción, se puede aplicar el siguiente análisis:

La ecuación (22) puede escribirse como:

$$k f \text{ Dosis } e^{-kt} - V_a k C_{\text{fármaco}}^{\text{plasma}} = V_a \frac{d}{dt} C_{\text{fármaco}}^{\text{plasma}} \quad (28)$$

Especificando las variables adimensionales:

$$\tau = kt, \quad u = \frac{C_{\text{fármaco}}^{\text{plasma}}}{(f \text{ Dosis}/V_a)} \quad (29)$$

La ecuación (28) adimensionalizada es:

$$e^{-\tau} - u = \frac{du}{d\tau} \quad (30)$$

Aplicando transformada de Laplace a la ecuación (30) e introduciendo la concentración inicial adimensional como u_0 , la solución para la variable transformada es:

$$L(u) = \frac{u_0}{s+1} + \frac{1}{(s+1)^2} \quad (31)$$

Al aplicar la transformada inversa de Laplace, se llega finalmente a la concentración adimensional:

$$u = u_0 \exp(-\tau) + \tau \exp(-\tau) \quad (32)$$

El siguiente algoritmo computacional permite graficar esta concentración adimensional para diferentes valores de la concentración adimensional inicial.

```
function primerordenconeliminacion
clear all;close all;clc;nit=400;dt=.01;
u0=0;u02=.2;u03=.4;u04=.6;
for t=1:nit
    tau=dt*(t-1);
    u=exp(-tau)*(u0+tau);
    u2=exp(-tau)*(u02+tau);
    u3=exp(-tau)*(u03+tau);
    u4=exp(-tau)*(u04+tau);
    plot (tau,u, '.');hold on;
    plot (tau,u2, '.r');hold on;
    plot (tau,u3, '.g');hold on;
    plot (tau,u4, '.k');hold on;
end
grid on
```

El resultado de la ejecución de este programa se muestra en la siguiente figura. Obsérvese la presencia de una concentración máxima en cada curva. La curva A de la figura 1, puede ser explicada mediante este modelo.

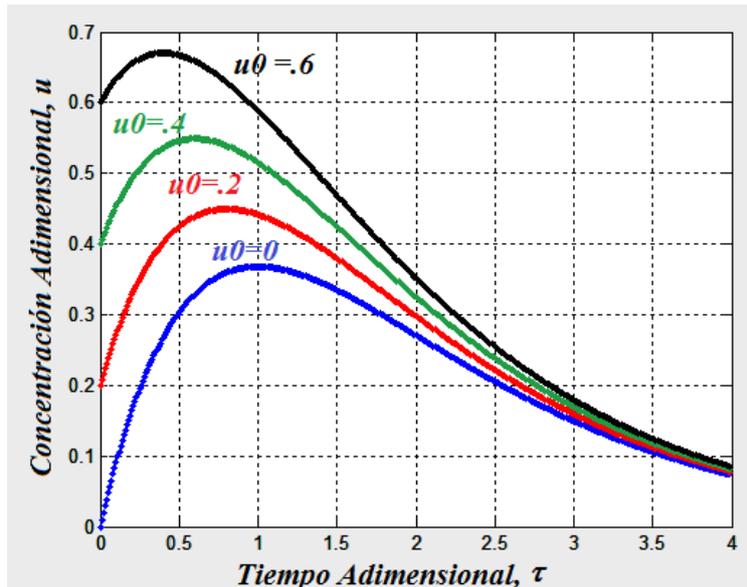


Figura 6.6 Evolución de la concentración adimensional para el modelo de absorción de primer orden con eliminación, para diferentes concentraciones adimensionales iniciales.

En forma dimensional, la ecuación (32) es:

$$C_{fármaco}^{plasma} = \frac{f \text{ Dosis}}{V_a} k t \exp(-kt) \quad (33)$$

Por otra parte, la ecuación (25) puede integrarse y escribirse en términos del área bajo la curva de la concentración del fármaco contra el tiempo:

$$\text{Área}^{0 \dots \infty} = \frac{C_{fármaco}^{plasma}}{k_{lumped}} = \frac{f \text{ Dosis}}{V_a k_{lumped}} = \frac{f \text{ Dosis}}{F_{plasma}} \quad (34)$$

2.6.2 Absorción de Segundo Orden con Eliminación

El balance de materia para la concentración de un fármaco dentro del organismo, para el caso de absorción de segundo orden con eliminación, puede escribirse como:

$$(\text{flujo másico de entrada}) - (\text{flujo másico de salida}) = \text{acumulación} \quad (35)$$

$$k'' (n_{organismo})^2 - F_{renal} C_{fármaco}^{plasma} = V_a \frac{d}{dt} C_{fármaco}^{plasma} \quad (36)$$

Donde k'' es la constante de rapidez de absorción de segundo orden y $n_{organismo}$ es la cantidad de fármaco disponible para absorción. La absorción de segundo orden puede ser descrita como:

$$\frac{d}{dt}n_{organismo} = -k''(n_{organismo})^2 \quad (37)$$

Cuya solución es:

$$\frac{1}{f_{Dosis}} + k'' t = \frac{1}{n_{organismo}} \quad (38)$$

Al combinar las ecuaciones (36) y (38) e integrar la ecuación diferencial ordinaria de primer orden, se obtiene:

$$C_{fármaco}^{plasma} = e^{-k_{lumped} t} - \frac{1}{\left(1 + \frac{k'' t}{f_{Dosis}}\right)^2} \quad (39)$$

Este resultado corresponde a la condición inicial:

$$C_{0\ fármaco}^{plasma} = 0 \quad en \quad t = 0 \quad (40)$$

El siguiente algoritmo permite visualizar gráficamente la concentración del fármaco en el plasma, de acuerdo a la ecuación (40).

```
function segundoordenconeliminacion
clear all;close all;clc;nit=1000;dt=.01;
klumped=.5;gama=1;
for t=1:nit
    tiempo=dt*(t-1);
    u=exp(-klumped*tiempo)-1/(1+gama*tiempo)^2;
    plot (tiempo,u, '.');hold on;
end
grid on
```

El resultado se muestra a continuación:

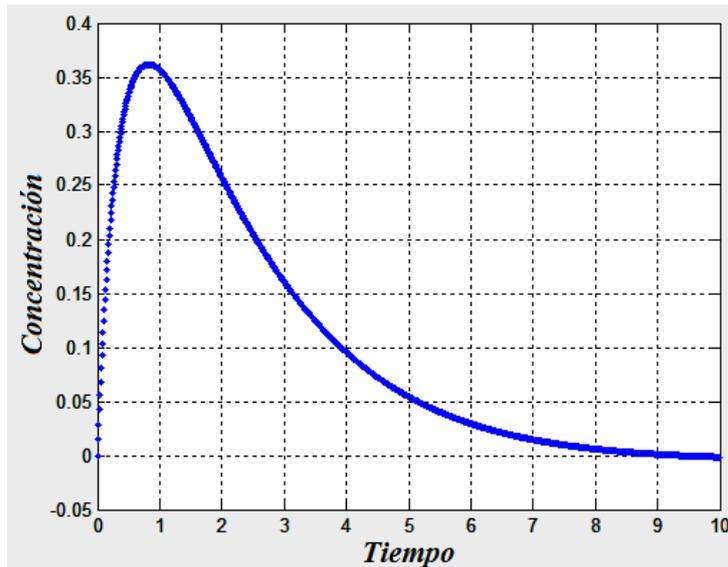


Figura 6.7 Evolución de la concentración del fármaco para el modelo de absorción de segundo orden con eliminación

Esta curva también exhibe un máximo, sin embargo su cálculo requiere de métodos numéricos debido a que la ecuación resultante es trascendental. La ecuación (39) puede interpretarse como una competencia entre la rapidez de absorción y la rapidez de excreción. Cuando los procesos de absorción de segundo orden son rápidos y la excreción lenta, la droga tiende a acumularse en el plasma sanguíneo. Pero si la rapidez de excreción es rápida, el fármaco tiende a desaparecer del torrente sanguíneo rápidamente.

2.6.3 Absorción de Orden Cero con Eliminación.

El balance de materia para el caso de absorción de orden cero con eliminación, puede escribirse de la siguiente manera:

(flujo másico de entrada) – (flujo másico de salida) = acumulación

$$r_{cero} - V_a k_{lumped} C_{fármaco}^{plasma} = V_a \frac{d}{dt} C_{fármaco}^{plasma} \quad (44)$$

Donde r_{cero} es el coeficiente de rapidez de orden cero para el proceso de absorción. Si se especifica $n_{organismo}$ como la cantidad de fármaco disponible para absorción, la rapidez de absorción del medicamento para cinética de orden cero puede ser descrita como:

$$r_{cero} = \frac{d}{dt} n_{organismo} = -k_{cero} \quad (45)$$

Las unidades de k_{cero} son moles/segundo.

La solución de la ecuación (45) es:

$$n_{organismo} = f \text{ Dosis} - k_{cero} t \quad (46)$$

Al combinar las ecuaciones (44) y (46) y se obtiene la siguiente ecuación diferencial ordinaria:

$$k_{cero} - V_a k_{lumped} C_{fármaco}^{plasma} = V_a \frac{d}{dt} C_{fármaco}^{plasma} \quad (47)$$

que puede ser resuelta por el método de transformada de Laplace.

$$\frac{k_{cero}}{s} - V_a k_{lumped} [L(C)] = V_a (s[L(C)] - 0) \quad (48)$$

Despejando la transformada de C:

$$L(C) = \frac{k_{cero}}{V_a(s)(s+k_{lumped})} \quad (49)$$

Al aplicar la transformada inversa de Laplace, se obtiene la expresión de la evolución de la concentración del fármaco en la sangre como función del tiempo:

$$C_{fármaco}^{plasma} = \frac{k_{cero}}{V_a k_{lumped}} [1 - \exp(-k_{lumped} t)] \quad (50)$$

La ecuación (50) es válida para tiempos desde cero hasta $t = \frac{f \text{ Dosis}}{k_{cero}}$. Para tiempos mayores a éste último, el proceso de absorción de orden cero concluye y la concentración del fármaco en la sangre tiene que calcularse a partir de la siguiente expresión:

$$-k_{lumped} C_{fármaco}^{plasma} = \frac{d}{dt} C_{fármaco}^{plasma} \quad (51)$$

Al integrar:

$$C_{fármaco}^{plasma} = \frac{k_{cero}}{V_a k_{lumped}} \left[1 - \exp\left(\frac{-k_{lumped} f \text{ Dosis}}{k_{cero}}\right) \right] \exp\left[-k_{lumped} \left(t - \frac{f}{k_{cero}}\right)\right] \quad (52)$$

El siguiente algoritmo computacional permite graficar las ecuaciones (50) y (52):

```
function ordenceroconeliminacion
clear all;close all;clc;
klumped=3;kcero=1;Va=4;fDosis=1;dt=.01;nit=301;
gamma=kcero/Va/klumped;
beta=fDosis/kcero;
for t=1:nit
    tiempo=(t-1)*dt;
    if (tiempo<=1)
        C=gamma*(1-exp(-klumped*tiempo));
    else
        C=gamma*(1-exp(-klumped*beta))*exp(-klumped*(tiempo-beta));
    end
    plot (tiempo,C, '.');hold on
```

end
grid on;

La figura siguiente muestra la gráfica de las ecuaciones (50) y (52) para valores específicos de los coeficientes de rapidez, dosis y volumen aparente. Este modelo puede explicar el comportamiento de la curva C de la figura 1, para el caso de una sola dosis.

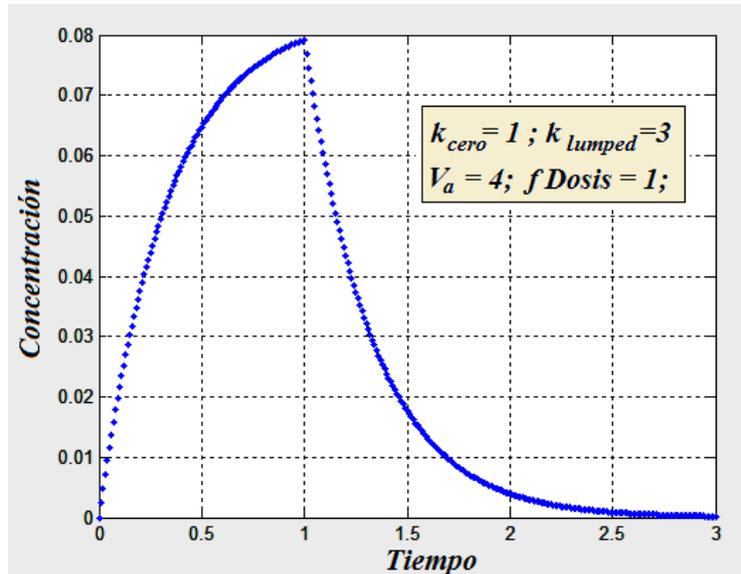


Figura 6.8 Evolución de la concentración del fármaco para el modelo de absorción de orden cero con eliminación

Para tiempos cortos, la evolución de la concentración da una curva convexa y la concentración de la droga alcanza un máximo. Después de que cesa el proceso de absorción de orden cero, luego del consumo completo de la dosis, la concentración del fármaco desciende en concordancia con un decaimiento exponencial monótono. Esta parte del perfil de concentración es cóncavo y por lo tanto la curva es asimétrica. Este modelo tiene la capacidad de predecir los cambios de concavidad en la evolución de la concentración del fármaco en la sangre. En la porción convexa de la curva, la rapidez de cambio de la concentración disminuye con el tiempo. En la parte cóncava, la rapidez de cambio es un decaimiento de primer orden.

2.6.4 Absorción Michaelis-Menten con Eliminación

Debido a que comúnmente en los procesos de absorción participan algunas enzimas, una gran cantidad de fármacos son absorbidos siguiendo una cinética tipo Michaelis-Menten. El balance de materia para la absorción tipo Michaelis-Menten con eliminación, da lugar a la siguiente ecuación diferencial ordinaria:

$$\frac{k C_{E0} n_{organismo}}{V_a C_M + n_{organismo}} - V_a k_{lumped} C_{fármaco}^{plasma} = V_a \frac{d}{dt} C_{fármaco}^{plasma} \quad (53)$$

Considerando $n_{organismo}$ como la cantidad de droga disponible para absorción, el proceso de absorción del fármaco puede ser descrito mediante la siguiente expresión:

$$\frac{d}{dt} n_{organismo} = - \frac{k V_a C_{E0} n_{organismo}}{V_a K_M + n_{organismo}} \quad (54)$$

Siendo:

k = la constante de rapidez de infusión para cinética de Michaelis-Menten

C_{E0} = concentración total de la enzima

K_M = Constante de Michaelis

A partir de la ecuación anterior, se puede observar que la cinética de Michaelis-Menten da lugar a una expresión independiente de la concentración de la droga cuando la cantidad de ella es muy alta, y en ese momento se convierte en una cinética de orden cero; mientras que a bajas concentraciones del fármaco, la cinética es de primer orden.

Al separar variables e integrar la ecuación (54), se obtiene:

$$\int_{f \text{ Dosis}}^{n_{organismo}} \frac{(V_a K_M + n_{organismo})}{V_a n_{organismo}} d n_{organismo} = - \int_0^t k C_{E0} dt$$

$$K_M \ln \left(\frac{n_{organismo}}{f \text{ Dosis}} \right) + \frac{n_{organismo}}{V_a} - \frac{f \text{ Dosis}}{V_a} = - k C_{E0} t \quad (55)$$

Puede notarse que la ecuación (55) no es una forma muy útil para relacionar a la variable dependiente $n_{organismo}$ con el tiempo. Para combinar las ecuaciones (53) y (55), es conveniente una forma más manejable de la ecuación (55), la cual puede obtenerse mediante una serie de Taylor. La representación en serie de Taylor de una función arbitraria es una serie infinita que contiene derivadas de la función alrededor de un punto en particular. Antes de obtener la serie de Taylor de la ecuación (55) se adimensionaliza definiendo las siguientes variables:

$$u = \frac{n_{organismo}}{f \text{ Dosis}} ; \tau = k u_{E0} t ; u_{E0} = \frac{C_{E0} V_a}{f \text{ Dosis}} ; u_M = \frac{K_M V_a}{f \text{ Dosis}} \quad (56)$$

Con esto, la ecuación (54) se convierte en:

$$\frac{du}{d\tau} = - \frac{u}{u + u_M} \quad (57)$$

La serie de Taylor para esta ecuación, expresada en derivadas de u , evaluada en el punto $\tau = 0$, entonces es:

$$u = u(0) + \tau u'(0) + \frac{\tau^2}{2!} u''(0) + \frac{\tau^3}{3!} u'''(0) + \dots \quad (58)$$

Bajo la condición inicial:

$$u(0) = 1 \quad (59)$$

Y a partir de la ecuación (57):

$$u'(0) = -\frac{1}{1+u_M} \quad (60)$$

El valor inicial de la segunda derivada en el tiempo de la concentración adimensional, u'' , es:

$$u'' = \frac{d^2u}{dt^2} = \left[\frac{uu' - (u+u_M)u'}{(u_M+u)^2} \right]_{\tau=0} = \frac{u_M}{(u_M+1)^3} \quad (61)$$

Mientras que la tercera derivada es:

$$u''' = \frac{d^3u}{dt^3} = \left[\frac{2u_M u' (u+u_M) - (u+u_M)^2 u_M u''}{(u_M+u)^4} \right]_{\tau=0} = -\frac{u_M^2 - 2u_M}{(u_M+1)^5} \quad (62)$$

Substituyendo las ecuaciones (59) a (62) en la (58), se obtiene para la concentración adimensional:

$$u = 1 - \frac{\tau}{u_M+1} + \frac{u_M \tau^2}{2!(u_M+1)^3} - \frac{\tau^3 (u_M^2 - 2u_M)}{3!(u_M+1)^5} + \dots \quad (63)$$

El siguiente algoritmo de cómputo permite calcular y graficar las ecuaciones (55, solución exacta adimensionalizada) y (63, aproximación por expansión en serie de Taylor), para $u_M = 12$.

```
function Michaelisconeliminacion
clear all;close all;clc;
uM=12;dt=.01;nit=2000;
for t=1:nit
    tau=(t-1)*dt;
    u=1-tau/(uM+1)+uM*tau^2/2/(uM+1)^3-tau^3*(uM^2-2*uM)/6/(uM+1)^5;
    plot (tau,u,'.');hold on
end
grid on;
for i=1:82 %solución exacta
    ue=i*dt+.18;
    taue=- (uM*log(ue)+1-ue) ;
    plot (taue,ue,'.r');hold on;
end
grid on;
```

Los resultados de la ejecución de este programa se muestran en la figura (6.9). Puede observarse que para tiempos $t < (25 f Dosis/kC_{E0}V_a)$, el desarrollo de la serie de Taylor hasta la tercera derivada alrededor del origen, es una muy buena aproximación de la solución integrada de la ecuación (55). Por supuesto, se pueden añadir más términos a la expansión en serie de Taylor para lograr un ajuste hasta la exactitud deseada.

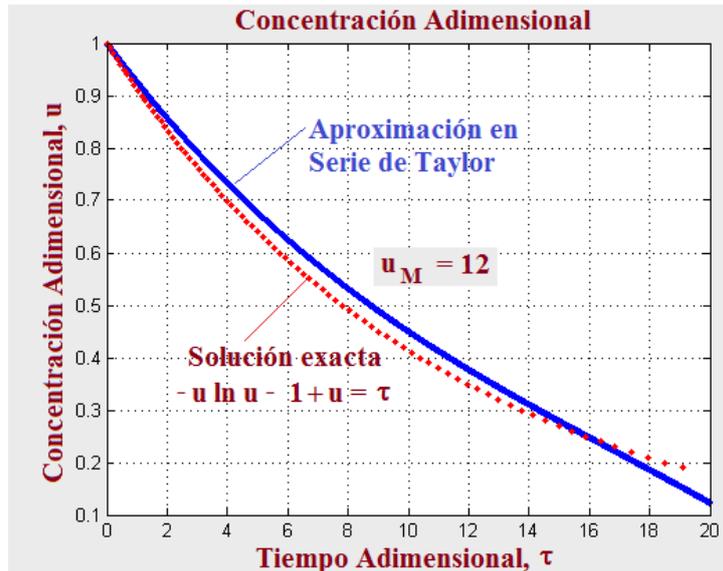


Figura (6.9). Evolución de la concentración adimensional para Cinética de Michaelis-Menten y comparación con solución aproximada obtenida mediante expansión en serie de Taylor.

Se puede formular una ecuación diferencial ordinaria de primer orden que describa el proceso de absorción del fármaco regido por cinética de Michaelis-Menten con eliminación, llegando a la siguiente expresión adimensionalizada:

$$\frac{u}{u_M + u} - \frac{k_{lumped}}{k u_{E0}} u_{fármaco}^{plasma} = \frac{d}{dt} u_{fármaco}^{plasma} \quad (64)$$

Al combinar las ecuaciones (57), (63) y (64), se obtiene:

$$\frac{1}{1 + u_M} - \frac{u_M \tau}{(1 + u_M)^3} + \frac{\tau^2 (u_M^2 - 2u_M)}{2(1 + u_M)^5} + \dots - \frac{k_{lumped}}{k u_{E0}} u_{fármaco}^{plasma} = \frac{d}{dt} u_{fármaco}^{plasma} \quad (65)$$

Al aplicar la transformada de Laplace, la ecuación (65) se convierte en:

$$\frac{1}{s(u_M + 1)} - \frac{u_M}{s^2(u_M + 1)^3} + \frac{u_M^2 - 2u_M}{2s^3(u_M + 1)^5} + \dots - \frac{k_{lumped}}{k u_{E0}} [L(u)] = s[L(u)] \quad (66)$$

Introduciendo las constantes (sólo para simplificar notación):

$$\alpha = u_M + 1; \quad \beta = \frac{k_{lumped}}{k u_{E0}}$$

El despeje de la transformada de Laplace de la concentración adimensional del fármaco es:

$$[L(u)] = \frac{1}{s \alpha (s + \beta)} - \frac{u_M}{s^2 \alpha^3 (s + \beta)} + \frac{u^2 - 2u_M}{2s^3 \alpha^5 (s + \beta)} + \dots \quad (67)$$

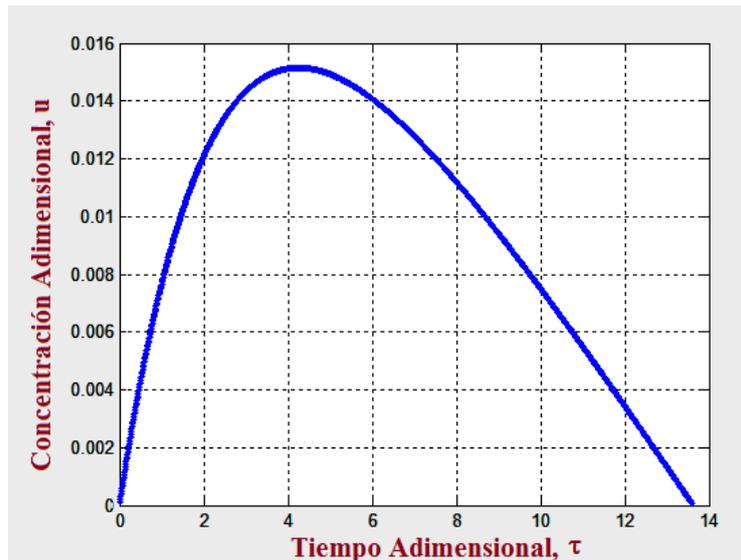
La transformada inversa de cada término, en la serie infinita, se encuentra disponible en cualquier tabla de transformadas de Laplace. Entonces, el uso de las expansiones en series de Taylor y este desarrollo algebraico ha permitido transformar la ecuación diferencial en una ecuación con solución analítica:

$$u = \beta \frac{1 - \exp(-\beta\tau)}{\alpha} - \frac{u_M(\beta\tau + \beta^2[1 - \exp(-\beta\tau)])}{\alpha^3} + \dots \quad (68)$$

El algoritmo de cómputo que se presenta a continuación, permite calcular y graficar esta función.

```
function absorMichaelisconelim
clear all;close all;clc;
uM=12;klumped=2;k=1;uE0=5;
alfa=1+uM;beta=klumped/k/uE0;
dt=.01;nit=1360;
for t=1:nit
    tau=t*dt;
    term1=beta/alfa*(1-exp(-beta*tau));
    term2=uM*(beta*tau+(beta)^2*(1-exp(-beta*tau)))/alfa^3;
    u=term1-term2;
    plot (tau,u,'. ');hold on;
end
grid on;
```

La figura (6.10) muestra la gráfica de la evolución de la concentración adimensional del fármaco en el compartimiento, es decir en el torrente sanguíneo.



6.10. Evolución de la concentración del fármaco en el torrente sanguíneo para un modelo compartimental gobernado por absorción tipo Michaelis-Menten con eliminación

Como puede verse, la concentración del fármaco alcanza un máximo. La curva es convexa a lo largo de los procesos de absorción y eliminación. La droga es completamente vaciada después de algún tiempo. La curva es asimétrica con un ligero sesgo hacia la izquierda.

2.7 Análisis de Reacciones Simples en Círculo

Los modelos matemáticos para la concentración del fármaco depende de la naturaleza de la cinética de absorción, la cual puede ser de orden cero, primero o segundo orden, orden fraccionario, u obedecer una cinética tipo Michaelis-Menten.

Algunas veces en los procesos de absorción puede aparecer un ciclo de Krebs de reacciones con trayectoria química circular. Los pasos esenciales del ciclo de Krebs corresponden a ocho reacciones en círculo, que son la formación de ácido oxálico (A), ácido cítrico (B), ácido isocítrico (C), ácido cetoglutárico (D), coenzima succil A (E), ácido succínico (F), ácido fumárico (G) y ácido maleico (H).

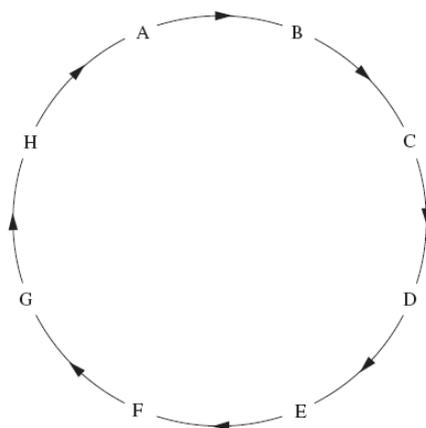


Figura (6.11) representación esquemática del ciclo de Krebs. Un ejemplo de reacciones en círculo

En las trayectorias metabólicas pueden presentarse otras reacciones bajo un esquema de reacciones circulares. En la literatura científica varios investigadores han propuesto mecanismos de reacciones circulares en serie y paralelo [6].

2.7.1 Tres Reacciones en Círculo

Las expresiones más simples de tres especies químicas que participan en un ciclo de reacciones en círculo, con cinética de primer orden, son las siguientes:

$$\frac{dC_A}{dt} = -k_1 C_A + k_3 C_C \quad (69)$$

$$\frac{dC_B}{dt} = -k_2 C_B + k_1 C_A \quad (70)$$

$$\frac{dC_C}{dt} = -k_3 C_C + k_2 C_B \quad (71)$$

Donde C_A , C_B y C_C son las concentraciones de los reactivos A, B y C. suponiendo que inicialmente se tiene al reactivo A con concentración C_{A0} , sin presencia de los reactivos B y C, se procede a resolver el anterior sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias mediante transformada de Laplace:

$$(s + k_1)[L(C_A)] = C_{A0} + k_3[L(C_C)] \quad (72)$$

$$(s + k_2)[L(C_B)] = k_2[L(C_A)] \quad (73)$$

$$(s + k_3)[L(C_C)] = k_2[L(C_B)] \quad (74)$$

Al eliminar C_B y C_C entre las ecuaciones (72) y (74), se obtiene la expresión transformada de C_A :

$$(s + k_1)[L(C_A)] = C_{A0} + \frac{k_1 k_2 k_3 C_A}{(s+k_3)(s+k_2)} \quad (75)$$

Despejando la transformada de Laplace de C_A :

$$[L(C_A)] = \frac{C_{A0}(s+k_3)(s+k_2)}{s(s^2+s(k_1+k_2+k_3)+k_1k_2+k_2k_3+k_3k_1)} \quad (76)$$

La transformada inversa puede obtenerse utilizando el teorema del residuo. Se pueden identificar tres raíces simples en la ecuación anterior. Además, cuando las raíces son complejas, aparecen oscilaciones amortiguadas subcríticas de las concentraciones de los reactivos. Esto puede ocurrir cuando:

$$(k_3 - k_2 - k_1)^2 < 4k_2k_1 \quad (77)$$

$$(k_3 - k_2 - k_1) < 2\sqrt{k_2k_1} \quad (78)$$

$$k_3 < (\sqrt{k_2} + \sqrt{k_1})^2 \quad (79)$$

Esta expresión (79), es simétrica con respecto a los reactivos A, B y C. Cuando se mantiene la relación, es decir, cuando una de las constantes de rapidez es menor al cuadrado de la suma de las raíces cuadradas de las otras dos constantes de rapidez, aparecerán las oscilaciones subcríticas amortiguadas.

2.8 Oscilaciones Amortiguadas Subcríticas

Las concentraciones de los fármacos pueden sufrir oscilaciones subcríticas amortiguadas, por ejemplo cuando participan en reacciones en círculo.

Supóngase que la evolución de la concentración del fármaco cuando es absorbido por un mecanismo cinético que dé lugar a oscilaciones subcríticas amortiguadas, estuviese dada por:

$$n_{organismo} = \frac{f \text{ Dosis}}{V_a} [2 \cos(\omega_k t)] \exp(-k_{infusión} t) \quad (91)$$

El balance de materia para el caso de cinética de absorción del fármaco que da lugar a las oscilaciones, puede ser escrito como:

$$V_a \frac{d}{dt} C_{fármaco}^{plasma} = \frac{k_{infusión} f Dosis [2 - \cos(\omega_k t)] e^{-k_{infusión} t}}{V_a} - V_a k_{lumped} C_{fármaco}^{plasma} \quad (92)$$

Esta es la ecuación diferencial que describe la evolución de la concentración del fármaco en el torrente sanguíneo.

Se definen las siguientes variables adimensionales:

$$u = \frac{C_{fármaco}^{plasma} V_a}{f Dosis} ; \quad \tau = k_{lumped} t ; \quad \omega^* = \frac{\omega_k}{k_{lumped}} \quad (93)$$

Substituyéndolas en la ecuación (92), se obtiene:

$$\frac{du}{d\tau} = \frac{k_{infusión}}{k_{lumped}} [2 + \cos(\omega^* \tau)] e^{-\tau} - u \quad (94)$$

Aplicando el operador transformada de Laplace:

$$[L(u)] = \frac{k_{infusión}}{k_{lumped}} \left[\frac{2}{(s+1)^2} + \frac{(s+1)}{(s+1)^2 + \omega^{*2}} \right] \quad (95)$$

Al obtener la transformada inversa, vía teorema de convolución, se llega a:

$$u = \frac{k_{infusión}}{k_{lumped}} \left[\tau + \frac{\sin(\omega^* \tau)}{\omega^*} \right] \exp(-\tau) \quad (96)$$

El algoritmo computacional que se presenta a continuación, permite graficar esta función para diferentes valores de la frecuencia adimensional.

```
function sandra1
clear all;close all;clc;
kinfusion=1;klumped=1;gamma=kinfusion/klumped;
omega=1;dt=.01;nit=700;
omega2=2;omega3=3;
for t=1:nit;
    tau=dt*t;
    u=gamma*(tau+sin(omega*tau))*exp(-tau);
    u2=gamma*(tau+sin(omega2*tau))*exp(-tau);
    u3=gamma*(tau+sin(omega3*tau))*exp(-tau);
    plot(tau,u,'.');hold on;
    plot(tau,u2,'.r');hold on;
    plot(tau,u3,'.g');hold on;
end
grid on;
```

La ejecución de este programa, da como resultado Las curvas de las oscilaciones amortiguadas subcríticas de la concentración adimensional como función del tiempo adimensional, que se muestra en la figura 6.12.

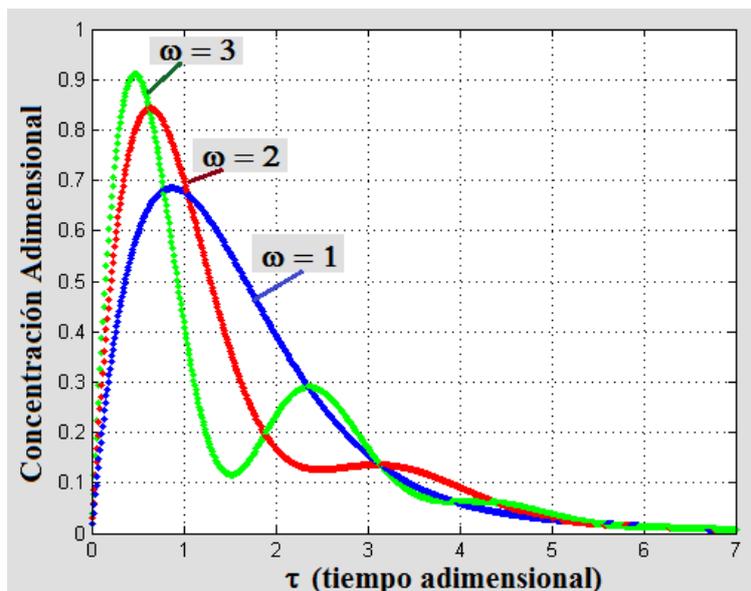


Figura 6.12. Oscilaciones amortiguadas subcríticas de la concentración del fármaco a diferentes valores de la frecuencia adimensional

El perfil de la droga alcanza un máximo y cae a cero después de un tiempo dado. Las fluctuaciones en la concentración dependen de la frecuencia adimensional que resulta de las oscilaciones amortiguadas subcríticas. A bajas frecuencias, no hay fluctuaciones; conforme se incrementa la frecuencia, las fluctuaciones de la concentración son cada vez más pronunciadas.

2.9 Modelos Multicompartimentales

Los modelos multicompartimentales con dos, tres o más compartimientos, se utilizan cuando es necesario describir perfiles complejos de distribución del fármaco en varios de los órganos del cuerpo humano. Tal necesidad surge particularmente cuando no se establece tan rápido el equilibrio entre un compartimiento central y los compartimientos periféricos.

Como ejemplo, en la figura 6.13 se representa un modelo bicompartimental con eliminación. La concentración del fármaco que se ha difundido hacia la región tisular en el organismo humano es tomada en cuenta, además de la concentración del medicamento en el torrente sanguíneo.

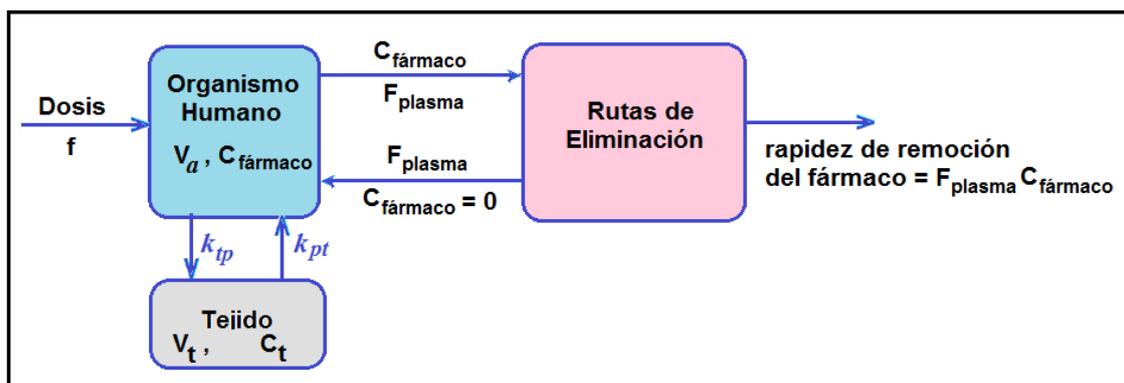


Figura 6.13. Modelo Bicompartimental

El procesamiento del fármaco corresponde a los siguientes pasos:

Inicialmente se administra un bolo de medicamento intravenosamente. El balance de materia del fármaco dentro del organismo, considerando el torrente sanguíneo y los compartimientos tisulares, es el siguiente:

$$(Rápidez de entrada) - (Rápidez de salida) = acumulación \quad (97)$$

$$-V_p C_{fármaco}^{plasma} (k_{pt} + F_{renal}) + k_{tp} V_T C_{fármaco}^{tejido} = V_p \frac{d}{dt} C_{fármaco}^{plasma} \quad (98)$$

$$V_p C_{fármaco}^{plasma} k_{pt} - k_{tp} V_T C_{fármaco}^{tejido} = V_T \frac{d}{dt} C_{fármaco}^{tejido} \quad (99)$$

Ecuaciones en las cuales V_p y V_T son los volúmenes de distribución aparentes del torrente sanguíneo y del tejido, respectivamente. Las concentraciones iniciales del fármaco en los compartimientos son:

$$C_{fármaco}^{plasma} = \frac{Dosis}{V_p}, \quad C_{fármaco}^{tejido} = 0 \quad (100)$$

Al derivar la ecuación (98) con respecto al tiempo y eliminar la concentración del fármaco en el tejido a partir de la ecuación (100), la ecuación diferencial gobernante para la concentración del fármaco en el torrente sanguíneo puede escribirse como:

$$\frac{d^2}{dt^2} C_{fármaco}^{plasma} + (k_{pt} + F_{renal}) \frac{d}{dt} C_{fármaco}^{plasma} - (k_{tp} + k_{pt}) C_{fármaco}^{plasma} + \frac{k_{tp} Dosis}{V_p} = 0 \quad (101)$$

Esta es una ecuación diferencial ordinaria de segundo orden lineal con coeficientes constantes. Puede la solución homogénea mediante la formulación de la función complementaria y añadiendo posteriormente la solución particular.

El resultado para la concentración del fármaco en la sangre es:

$$C_{fármaco}^{plasma} = \frac{Dosis}{V_a} \exp(\alpha t) + c_2 [\exp(\alpha t) - \exp(\beta t)] \quad (102)$$

Mientras que la concentración del fármaco en el tejido es:

$$C_{fármaco}^{tejido} = \frac{Dosis}{V_a} [1 - \exp(\alpha t)] - c_2 [\exp(\alpha t) - \exp(\beta t)] \quad (103)$$

Con:

$$\alpha = \frac{-(k_{pt} + F_{renal}) + \sqrt{(k_{pt} + F_{renal})^2 + 4(k_{pt} + k_{tp})}}{2} \quad (104)$$

$$\beta = \frac{-(k_{pt} + F_{renal}) - \sqrt{(k_{pt} + F_{renal})^2 + 4(k_{pt} + k_{tp})}}{2} \quad (105)$$

Para obtener la segunda constante de integración es necesaria otra condición inicial. Para efectos prácticos se puede considerar que la rapidez de cambio de la concentración del fármaco en el tejido sea cero, es decir:

$$-\frac{\alpha Dosis}{V_p} - c_2(\alpha - \beta) = 0$$

Por lo tanto:

$$c_2 = \frac{\alpha Dosis}{(\alpha - \beta)V_p}$$

2.10 Simulación Computacional de Modelos Multicompartimentales

La evolución de la tecnología computacional, que ha hecho disponibles máquinas cada vez más rápidas y con mayor capacidad de memoria, al alcance de la población en general, ha hecho posible un rápido desarrollo de software comercial para aplicaciones farmacocinéticas basadas en modelos compartimentales.

Dichos programas no solo permiten la resolución de las ecuaciones diferenciales ordinarias lineales o no lineales que provienen de los balances de materia infinitesimales sobre cada uno de los compartimientos del modelo multicompartimental que el investigador proponga, sino también, algunos de ellos, poseen subrutinas para el ajuste de datos empíricos para determinar los valores de los coeficientes de transferencia intercompartimentales.

Aunque se puede realizar el álgebra para aplicar el método de minimización del cuadrado del error para obtener los parámetros del modelo farmacocinético, en alguna ocasión el Dr. Ricardo Paramont Hernández García, de nuestra FES Cuautitlán, formuló un algoritmo de cómputo basado en algoritmos genéticos para obtener los mencionados parámetros farmacocinéticos de modelos multicompartimentales a partir de datos empíricos.

Dos de los paquetes de software comercial más populares entre los investigadores del área de la farmacocinética son KINETICA y STELLA, que utilizan los métodos de Euler y Runge Kutta para resolver los sistemas de ecuaciones diferenciales acopladas simultáneas lineales o no lineales, estocásticas o deterministas.

En este trabajo de tesis, se formuló un algoritmo propio para la farmacocinética de la metformina, el cual se presenta en el siguiente capítulo.

3

Farmacocinética de la Metformina

3.1 Generalidades Respecto a la Metformina

La metformina, o el preparado comercial clorhidrato de metformina, es un fármaco antidiabético de aplicación oral del tipo biguanida.

Se utiliza comúnmente en el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus tipo 2, también conocida como diabetes no insulino dependiente, particularmente en pacientes con sobrepeso, así como en niños y personas que presentan una función renal normal.

Se indica por sí sola como adyuvante del ejercicio físico y la dieta en pacientes cuya hiperglicemia no puede ser controlada sólo con modificaciones en la dieta.

La metformina es tan efectiva reduciendo los niveles elevados de glucosa en sangre como las sulfonilureas, las tiazolidinedionas y la insulina.

A diferencia de muchos otros antidiabéticos, por sí sola, la metformina no produce hipoglucemia.

La metformina también reduce los niveles de LDL y triglicéridos circulantes en la sangre y puede ayudar a perder peso.

Para el año 2009, la metformina era uno de dos antiglicemiantes orales que pertenecen a la lista modelo de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud, junto con la glibenclamida, y es el único medicamento conocido capaz de prevenir las enfermedades cardiovasculares asociadas a la diabetes.

No se recomienda sobrepasar los 2 g de metformina al día. Para evitar al máximo las reacciones adversas se indica la metformina a dosis bajas y consumirla durante las comidas.

Algunos preparados comerciales combinan la metformina con clorpropamida o nateglinida.

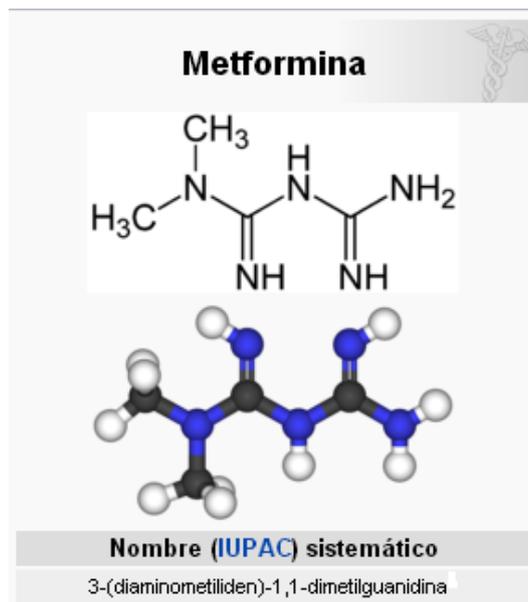


Figura 3.1 Estructura química de la metformina

3.2 Historia

Los antidiabéticos tipo biguanida, incluyendo la fenformina y buformina, ya retiradas del mercado, tienen su origen histórico en una planta (*Galega officinalis*) conocida desde hace siglos en la medicina popular por su capacidad de reducir los efectos de la diabetes.

En 1918 se redescubrió la utilidad de la planta como tratamiento hipoglucemiante, identificándose tres derivados de la guanidina: monoguanidinas (galegina), diguanidinas (sintalina) y biguanidas, formadas por la unión de dos moléculas de guanidina y la eliminación de un radical amino.

La metformina fue descrita en la literatura científica por Emil Werner y James Bell en 1922, como un metabolito que aparece en la síntesis de N, N - dimetilguanidina.

En 1929 Slotta y Tschesche descubrieron su acción de disminución de los niveles de glucosa en sangre de conejos, señalando que era el más potente de los análogos de la biguanida hasta entonces estudiado. Como ocurrió con otros análogos de la biguanida, los resultados de Slotta y Tschesche pasaron al olvido, eclipsados fundamentalmente por la insulina.

Con el tiempo, el interés en la metformina reapareció al final de la década de 1940. Luego, en 1950 se demostró que la metformina, a diferencia de otros compuestos similares, no causaba una disminución en la presión arterial y la frecuencia cardíaca en los animales de experimentación. Ese mismo año, un prominente médico filipino, Eusebio Y. García, utilizó la metformina, que llamó

«fluamina», para tratar la gripe y señaló que el medicamento lograba bajar los niveles de azúcar en sangre hasta límites fisiológicos en los pacientes tratados y sin toxicidad. García también le atribuyó a la metformina acciones bacteriostáticas, antivirales, antipalúdicas, antipiréticas y analgésicas.

Mientras entrenaba en el Hospital de la Pitié-Salpêtrière, el diabetólogo francés Jean Sterne, estudió las propiedades antihiper glucémicas de la galegina, un alcaloide aislado de la misma planta *Galega officinalis*, estructuralmente relacionada con la metformina, y que había sido usado como antidiabético previo a la aparición de las sintalinas. Posteriormente, mientras trabajaba en los laboratorios Aron en París, Sterne encontró motivación en el informe de García y trabajó en base a las bondades de la metformina sobre el azúcar en la sangre. Sterne fue el primero en usar la metformina en seres humanos como terapia para el tratamiento de la diabetes y acuñó el nombre de «glucófago» (comedor de glucosa) con el que nombró al fármaco y finalmente publicó sus resultados en 1957.

Fue solo con la retirada de otras biguanidas en la década de 1970 que se difundió un amplio interés en la metformina. La metformina fue aprobada en Canadá en 1972, pero no recibió la aprobación por las autoridades pertinentes en los Estados Unidos sino hasta 1995. Recientemente se ha estudiado el uso de la metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, así como los beneficios sobre la salud de personas sin diabetes.

3.3 Mecanismo de Acción

La metformina es un antihiper glicemiante pero no actúa como hipoglicemiante por lo que no produce hipoglucemia. El mecanismo exacto por el cual la metformina actúa en el tratamiento de la diabetes es incierto, a pesar de sus beneficios terapéuticos ampliamente conocidos.

La metformina no afecta la secreción del páncreas, sin embargo, no es activa en ausencia de la insulina. Parece ser que actúa principalmente reduciendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática, pero también reduce la absorción de glucosa por parte del tracto gastrointestinal a la vez que incrementa la sensibilidad a la insulina por medio del aumento en la utilización de la glucosa por parte de tejidos periféricos, al aumentar la actividad IP3 quinasa del receptor de insulina.

El paciente diabético promedio con diabetes tipo 2 tiene un ritmo de gluconeogénesis tres veces mayor a lo normal, y aparentemente la metformina reduce ésta situación en más de un tercio. La metformina no es metabolizada, sino que se excreta en la orina con un tiempo medio de eliminación de 6.2 horas.

El consumo de este medicamento por parte de las mujeres que sufren trastornos ovulatorios, provoca una pérdida de peso, así como una mejora tanto en la ovulación como en la fertilidad, una disminución en la tasa de abortos y de diabetes gestacional. En estas pacientes, la administración de metformina reduce los niveles de la hormona luteinizante, así como su liberación aguda inducida por agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), probablemente por disminución de la actividad del citocromo P450C17 ovárica y adrenal.

La metformina también mejora el perfil de dislipidemia característico de la mayoría de pacientes diabéticos, reduciendo los valores de triglicéridos, así como el VLDL y LDL y, en ocasiones, ha aumentado la concentración de HDL.

3.4 Efecto Sobre el Hígado

La metformina mejora la hiperglicemia sobre todo a través de la inhibición de la producción hepática de glucosa, es decir, la gluconeogénesis hepática. La metformina activa la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK, por sus siglas en inglés), una enzima hepática que desempeña un papel importante en la señalización de la vía de la insulina, el manejo energético del cuerpo entero y el metabolismo de la glucosa y las grasas. La activación de la AMPK es necesaria para el efecto inhibitorio de la metformina sobre la producción de glucosa por las células hepáticas.

Una investigación publicada en 2008 dilucidó con más claridad el mecanismo de acción de la metformina, demostrando que la activación de AMPK es necesaria para un aumento en la expresión del factor de transcripción «SHP», que a su vez inhibe la expresión de los genes gluconeogénicos hepáticos PEPCK y GLC-6-Pase.

La metformina se utiliza frecuentemente en investigaciones como agonista de la AMPK. El mecanismo por el cual las biguanidas incrementan la actividad de AMPK sigue siendo incierto, sin embargo, las investigaciones sugieren que la metformina aumenta la cantidad de adenosín monofosfato (AMP) citosólico, en oposición a variaciones en el AMP total o de la relación AMP total/ATP.

3.5 Farmacocinética

La metformina es un fármaco antihiperlipemizante útil en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. La metformina se administra por vía oral donde su absorción es lenta e incompleta y ocurre principalmente en el intestino delgado. Después de su absorción gastrointestinal, se distribuye rápidamente a los tejidos corporales periféricos (300–1000 L después de una sola dosis oral) debido a que

53,2% de los 141 que recibieron metformina de liberación inmediata (en contraste con el placebo) reportaron diarrea, frente al 11,7% para el placebo, y el 25,5% informó de náuseas / vómitos, frente al 8,3% para los de placebo.

Algunas de las molestias gastrointestinales pueden resultar graves para los pacientes, especialmente cuando se inicia la administración de la metformina, o cuando se aumenta la dosis. Puede evitarse el malestar en un principio por dosis bajas (1 a 1,7 gramos al día) y aumentar la dosis gradualmente. Las molestias gastrointestinales, después de un uso constante y prolongado de la metformina, resultan mucho menos frecuentes. En raras ocasiones, la metformina puede provocar una afección grave y que pone la vida en riesgo denominada acidosis láctica. Debe informarse al médico si el paciente tiene más de 80 años y si alguna vez ha tenido un ataque cardíaco; un accidente cerebrovascular; cetoacidosis diabética (nivel de azúcar en la sangre que es lo suficientemente alto para causar síntomas graves y que requiere tratamiento médico de emergencia) o coma; o una enfermedad cardíaca, renal o hepática. También debe Informarse al médico si se ha tenido recientemente alguna de las siguientes afecciones o si el paciente las desarrolla durante el tratamiento: infección grave; diarrea intensa, vómitos o fiebre; o si bebe mucho menos líquido de lo habitual, por cualquier motivo. Es posible que tenga que suspenderse el uso de metformina hasta que el paciente se recupere.

3.6.2 Acidosis Láctica

Otro posible efecto secundario, más raro pero más grave, es la acidosis láctica, identificable por una sensación de debilidad y malestar general asociada con la acumulación excesiva de ácido láctico en la sangre. El riesgo de una acidosis láctica no se aumenta con la administración de metformina en personas que no tenga factores de riesgo conocidos, tales como la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o insuficiencia hepática.

Se cree que la razón de la acidosis láctica sea un aumento en la respiración anaeróbica intestinal. Normalmente, el hígado podría convertir esta acumulación de lactato en glucosa a través de la gluconeogénesis, pero es esta misma vía la que la metformina inhibe. Cualquier condición que puede precipitar la acidosis láctica contraindica el uso de metformina.

Para todo paciente en tratamiento con metformina se deberá suspender el medicamento al menos 48 horas antes de someterse a una operación quirúrgica. El fármaco debe ser completamente depurado después de suspender la metformina a las 48 horas que preceden la cirugía. Esta es una medida

profiláctica, en un esfuerzo por reducir el riesgo de acidosis láctica que puede ser secundaria a las complicaciones de procedimientos quirúrgicos, tales como hipotensión, infarto de miocardio, o shock séptico.

3.7 Contraindicaciones

La metformina está contraindicada en las personas con cualquier condición de que podría aumentar el riesgo de acidosis láctica, incluyendo trastornos renales con niveles de creatinina de más de 1.5 mg/dl en hombres y 1.4 mg/dl en mujeres (aunque este es un límite arbitrario), enfermedad pulmonar y enfermedad hepática. La insuficiencia cardíaca ha sido considerada una contraindicación para el uso de metformina, aunque una revisión sistemática en 2007 mostró que la metformina es el único medicamento antidiabético oral que no se asocia con daño en personas con insuficiencia cardíaca. La limitación en ancianos mayores de 75 años se fundamenta en la función renal, que se espera tenga una tasa de filtrado glomerular mayor de 60 ml/min.

Se recomienda que la metformina sea suspendida temporalmente antes de cualquier estudio radiográfico de contraste yodados (como en el caso de la TAC o angiografía con contraste), como colorante de contraste que afectará de manera temporal la función renal, causando de forma indirecta una acidosis láctica por retención de metformina en el cuerpo. Se recomienda que la metformina se reanude después de dos días, suponiendo que la función renal sea normal. En pacientes con insuficiencia renal aguda la metformina se acumula y aparece una acidosis láctica que puede ser fatal.

La metformina no está contraindicada en pacientes durante la lactancia materna. No se ha notado un aumento en deformidades congénitas en pacientes que tomaron metformina durante el primer trimestre del embarazo.

3.8 Sobredosis

Una revisión en los Estados Unidos durante 5 años acerca de sobredosis intencionales o accidentales con metformina reportada por centros de control de envenenamientos concluyó que los efectos adversos severos en estos casos no eran frecuentes, aunque los individuos ancianos parecían tener un riesgo mayor, así como pacientes con enfermedades subyacentes graves. Aunque la incidencia de casos graves suele ser menor al 1% entre los pacientes con sobredosis, la mortalidad en esos casos graves puede llegar al 50%. Se ha reportado en la literatura sobredosis intencionales con hasta 63 g de metformina. Las sobredosis accidentales suelen estar relacionados con la administración del

fármaco en pacientes con insuficiencia renal. La peor complicación que atenta contra la vida en estos casos de sobredosis es la acidosis láctica, caracteriza por una elevada concentración de lactato sanguíneo (> 45 mg/dl o 5 mmol/l).

Los principales síntomas de sobredosis son, entre otros: cansancio extremo, debilidad, vómitos y malestar o dolor estomacal, pérdida del apetito, respiración profunda y agitada, falta de aliento, mareos, frecuencia cardiaca anormalmente rápida o lenta, dolor muscular y sensación de frío. El tratamiento de una sobredosis con metformina suele ser basado en medidas generales, aunque puede incluirse la administración de bicarbonato para mejorar la acidosis, así como hemodiálisis estándar o hemofiltración continua, con el fin de remover rápidamente el exceso de metformina y corregir la acidosis.

3.9 Combinación con otros Fármacos

Las semillas de *Aristolochia clematitis* contienen compuestos que causan nefropatía, por lo que no se debe combinar la metformina con pastillas para adelgazar que contengan *Arisolochia*.

La metformina se puede combinar con rosiglitazona y gliburida cuando el fármaco junto a la dieta y ejercicio no proporcionen un control glucémico adecuado. La combinación con rosiglitazona en los Estados Unidos por la fábrica de Glaxo Smith Kline fue suspendida por aproximadamente un año debido a violación de buenas prácticas de manufactura. La indicación de ambas drogas continúa siendo recetada en forma combinada o en tomas separadas.

3.9.1 Terapia Combinada

La metformina ha sido usada eficazmente en combinación con otros medicamentos, incluyendo la insulina, las sulfonilureas y las tiazolidinedionas. Por ejemplo, en los Estados Unidos, la metformina también está disponible en combinación con pioglitazona, la sulfonilurea glipizida, con la glibenclamida, con la sitagliptina, una inhibidora de la dipeptidil peptidasa-4, y con la repaglinida, una meglitinida. Las formulaciones genéricas disponibles incluyen la combinación metformina/glipizida y metformina/glibenclamida. Una formulación genérica de metformina/rosiglitazona ha recibido aprobación tentativa por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) estadounidense, y se espera que lleguen al mercado a principios de 2012.

La importancia de la terapia combinada es que, a medida que progresa la diabetes mellitus tipo 2, resulta difícil mantener los niveles normales de glucosa

en sangre con un solo fármaco, es decir, con la «monoterapia». A medida que progresa la diabetes tipo 2 y el tratamiento con sulfonilureas pierde potencia, el control de la glicemia mejora significativamente con el añadir metformina a la terapia.

Una de las combinaciones más empleadas en la actualidad como pautas antidiabéticas es la metformina con una sulfonilurea, tanto en pacientes con o sin sobrepeso y con mal control metabólico. Se suele indicar dosis de metformina de 850 mg diarios divididos en dos dosis con dosis variables de la sulfonilurea, por lo general se llega a la dosis máxima.

La metformina combinada con glinidas suele mejorar los niveles de la hemoglobina glicosilada en alrededor de 1%. Esta combinación es indicada para casos en que predominan niveles elevados de glucosa en sangre después de la comida en pacientes que han estado en monoterapia con glinida o metformina sola. Se puede administrar en pacientes con o sin sobrepeso.

La metformina y pioglitazona se usa en pacientes obesos mal controlados con monoterapia porque el efecto aditivo de los dos medicamentos tiene especial efecto en sujetos con predominio de resistencia a la insulina, como ocurre en pacientes con sobrepeso y obesos.

3.9.2 Interacciones

La glucosamina puede hacer descender la efectividad de la metformina y otros fármacos empleados en el tratamiento de la diabetes. La hierba china para adelgazar, llamada Aristolochia, suele ser nefrotóxica y a menudo se encuentra contaminado con fármacos hipoglucemiantes, incluyendo la misma metformina o el análogo fenformina. Por lo tanto la combinación con hipoglucemiantes no es recomendada. Se ha notado un aumento en la tasa de mortalidad relacionada con la diabetes en pacientes que toman metformina con sulfonilureas en contraposición con los que tomaron la metformina aisladamente.

Se debe consultar con un especialista calificado si se va a tomar la metformina en combinación con ciertos medicamentos como los antibióticos de la familia de aminoglucósidos, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina para el tratamiento de la hipertensión arterial, antiinflamatorios no esteroideos,

incluyendo el ibuprofeno, diuréticos, medicamentos de quimioterapia contra el cáncer o medicamentos para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana.

El antagonista de los receptores H₂ cimetidina causa un incremento en la concentración plasmática de metformina, mediante la reducción de la depuración de la metformina por los riñones. Tanto la metformina como la cimetidina se eliminan del cuerpo por secreción tubular, y ambos, en particular la forma catiónica (carga positiva) de la cimetidina, pueden competir por el mismo mecanismo de transporte tubular. Un pequeño estudio doble ciego aleatorio, encontró que el antibiótico cefalexina también aumenta las concentraciones de metformina por un mecanismo similar. Teóricamente, otros medicamentos de naturaleza catiónica pueden producir el mismo efecto.

3.10 Presentación Comercial

La metformina viene en presentaciones de 500, 850 y 1.000 mg y se administra a una dosis de 500 mg hasta un máximo de 2,55 g diarios, con la menor dosis inicial recomendada. Una terapia típica sería comenzar con un único comprimido de 500 mg dada con el desayuno por varios días. Si se tolera sin molestias gastrointestinales y la hiperglicemia persiste, se suele añadir un segundo comprimido de 500 mg con la comida de la cena. Si resulta necesaria aumentar la dosis después de 1 semana, se pueden agregar otros 500 mg a ser tomada al mediodía, o bien se puede indicar el comprimido con la concentración de 850 mg dos veces al día o incluso tres veces al día (la dosis máxima recomendada) de ser necesario. La dosis debe ser siempre dividida, ya que la ingestión de más de 1.000 mg en cualquier momento por lo general provoca importantes efectos secundarios gastrointestinales.

Referencias Bibliográficas

- [1] Sun, Lin; Kwok, Ezra; Gopaluni, Bhushan; Vahidi, Omid. (2011). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Metformin for the Treatment of type II Diabetes Mellitus. *The Open Biomedical Engineering Journal*. 2011, 5, 1-7.

4

Modelo Multicompartimental para la Farmacocinética de la Metformina

Resumen:

Se presentan algoritmos computacionales, basados en el método de Euler, para la resolución de los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias simultáneas acopladas no lineales, resultantes de la formulación de modelos farmacocinéticos para diferentes fármacos; también (en 4.4) se presentan algoritmos para el uso de dichos modelos en la especificación de regímenes de dosificación. Finalmente, y para terminar el capítulo, en 4.5 se presenta un método de ajuste de los datos experimentales de las concentraciones del medicamento en el organismo, que permiten determinar los valores óptimos de los coeficientes de transferencia intercompartimentales.

4.1 Introducción

Como se ha mencionado, la farmacocinética es la rama de la farmacología que se encarga de analizar lo que ocurre con un fármaco en su trayectoria a través del organismo^[1]. Tradicionalmente se describe el recorrido de la droga mediante modelos compartimentales, en los que se considera al organismo constituido por compartimientos que pueden representar a uno o más órganos, a través de los cuales se llevan a cabo los procesos de administración, distribución, metabolismo y excreción (ADME). A cada compartimiento se le aplica un balance de materia infinitesimal obteniéndose un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas, con el tiempo como variable independiente y la concentración del medicamento como variable dependiente. Para varios medicamentos la suposición de una farmacocinética lineal es suficiente para reproducir los resultados experimentales.

La modelación farmacocinética tradicional consiste en:

- ❖ Proponer una topología compartimental con coeficientes de transferencia intercompartimentales como parámetros del modelo. Por ejemplo, el siguiente esquema tetracompartimental para la farmacocinética de la metformina^[2]:

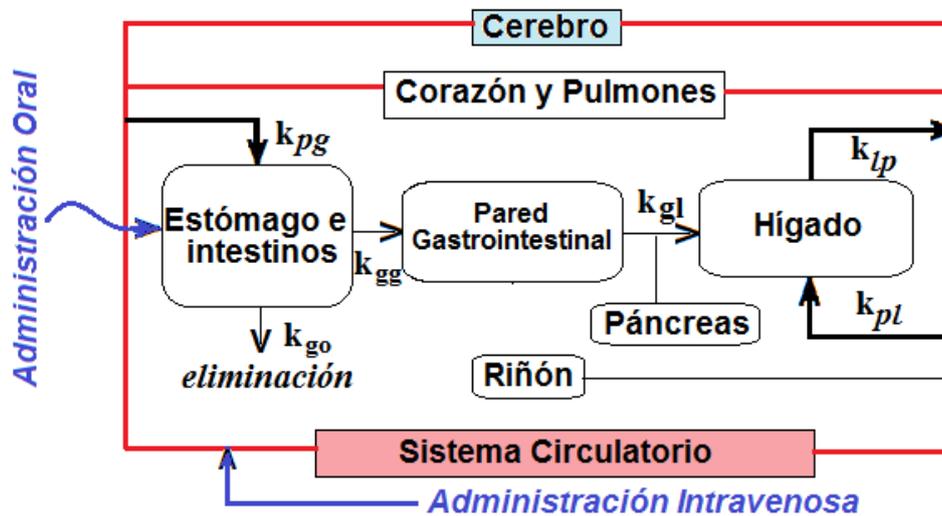


Figura 1. Modelo farmacocinético multicompartmental para la metformina

- ❖ Luego se escriben las ecuaciones diferenciales farmacocinéticas en términos de: entradas – salidas + producción – consumo = acumulación; donde las entradas y salidas en un modelo farmacocinético lineal son iguales al producto de un coeficiente cinético de transferencia multiplicado por la concentración del fármaco en el compartimiento donde se origina el flujo. Aplicando este criterio al modelo tetracompartimental de la figura (1) se obtienen las cuatro ecuaciones diferenciales siguientes:

$$dX_1/dt = -(k_{go} + k_{gg}) X_1 + X_0 \quad (1)$$

$$dX_2/dt = k_{gg} X_1 + k_{pg} X_4 - k_{gl} X_2 \quad (2)$$

$$dX_3/dt = k_{gl} X_2 + k_{pl} X_4 - k_{lp} X_3 \quad (3)$$

$$dX_4/dt = k_{lp} X_3 - (k_{pl} + k_{pg} + k_{po}) X_4 + X_I \quad (4)$$

Con la evolución exponencial decreciente de la concentración de la metformina administrada oral e intravenosamente, dadas por:

$$X_0 = A \exp(-\alpha t) + B \exp(-\beta t) + C \exp(-\gamma t) \quad (5)$$

$$X_I = A_2 \exp(-\alpha_2 t) - B_2 \exp(-\beta_2 t) \quad (6)$$

Para metformina aplicada a cuyos, los coeficientes de transferencia intercompartmental son^[2]: $k_{go}=0.00188$, $k_{gg}=0.00185$, $k_{gl}= 0.46$, $k_{lp}=0.91$, $k_{pl}=0.0101$, $k_{pg}=4.13$, $k_{po}=0.51$, en min^{-1} ; mientras que los parámetros exponenciales son: $\alpha=2.8$, $\beta=1.9$, $\gamma=0.4$, $\alpha_2=0.06$, $\beta_2=0.1$, también en min^{-1} ; y los coeficientes preexponenciales son: $A=18\ 900$, $B=9450$, $C=1890$, $A_2=27\ 000$, $B_2=27\ 000$, en microgramos/min^[2].

- ❖ En seguida se resuelve el sistema de ecuaciones diferenciales para obtener la solución general. En este trabajo se aplicaron métodos numéricos de Euler y Runge-Kutta.
- ❖ En cuanto a dosis múltiples, el algoritmo para los regímenes de dosificación toma en cuenta las ecuaciones cinéticas dentro de un ciclo externo que corresponde a la periodicidad de la dosis.

La farmacocinética en cada compartimento puede ser lineal, quedando descritas las tasas de transferencia intercompartimentales mediante ecuaciones diferenciales ordinarias lineales, pero en algunos casos el compartimento exhibe un comportamiento no lineal, siendo uno de los más comunes el que se ajusta a una cinética tipo Michaelis-Menten. En situaciones más complejas el organismo exhibe un compartimento fractal.

4.2 Modelación Farmacocinética Multicompartimental

La resolución de las ecuaciones diferenciales del modelo farmacocinético permite describir la evolución de la concentración del fármaco en cada compartimento. Esto puede hacerse analíticamente si la farmacocinética es lineal, o numéricamente^[3] si el modelo es no lineal. En seguida se presenta un algoritmo escrito en Matlab, basado en el método de Euler, para el modelo tetracompartimental de la metformina.

```
function multicompmetformina
clear all; close all; clc;
A = 18900; B = 9450; C = 1890; A2 = 27000; B2 = 27000; time = 0; deltat = .1; x(1:4) = 0;
alfa = 12.8; beta = 1.90; gama = 0.40; alfa2 = 0.06; beta2 = 0.0675; kgo = 0.00188;
kkg = 0.00185; kgl = 0.46; klp = 0.91; kpl = 0.0101; kpg = 4.13; kpo = 0.51;
for t = 1:deltat:120
    time = time + deltat;
    xi = A * exp(-alfa * time) + B * exp(-beta * time) + C * exp(-gama * time);
    xo = A2 * exp(-alfa2 * time) - B2 * exp(-beta2 * time);
    x(1) = x(1) + (-x(1) * (kgo + kkg) + xo) * deltat;
    x(2) = x(2) + (x(1) * kkg + x(4) * kpg - x(2) * kgl) * deltat;
    x(3) = x(3) + (x(2) * kgl + x(4) * kpl - x(3) * klp) * deltat;
    x(4) = x(4) + (x(3) * klp - x(4) * (kpl + kpg + kpo) + xi) * deltat;
    subplot(2,2,1); plot(t-1, x(1), 'r'); hold on;
    subplot(2,2,2); plot(t-1, x(2), 'r'); hold on;
    subplot(2,2,3); plot(t-1, x(3), 'r'); hold on;
    subplot(2,2,4); plot(t-1, x(4), 'r'); hold on; pause(.1)
end
```

Los resultados se presentan a continuación:

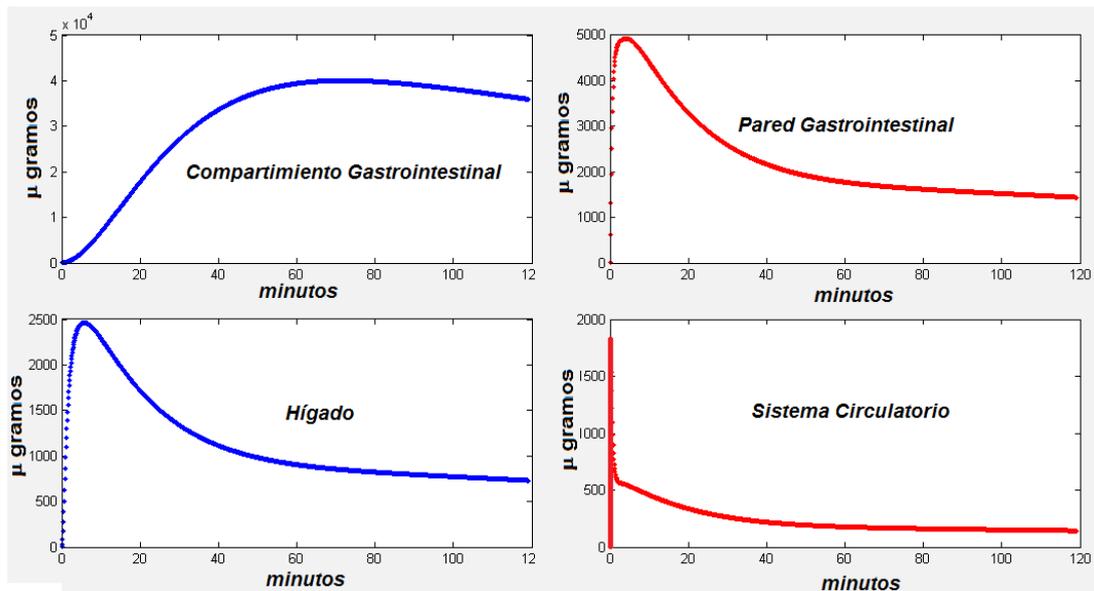


Figura 2. Evolución de la cantidad de metformina en cada uno de los compartimientos

4.3 Farmacocinética no Lineal

Los modelos farmacocinéticos pueden presentar diferentes no linealidades; algunas de ellas conducen, por ejemplo, a la necesidad de utilizar derivadas fraccionarias; otras más sencillas de modelar, corresponden a una cinética enzimática en algunos de los compartimientos, por ejemplo el hígado o el páncreas, órganos encargados de los principales procesos metabólicos. En este trabajo se considera este tipo de no linealidad. En el compartimiento hepático se introduce una cinética tipo Michaelis Menten; lo cual es fácil de realizar. La instrucción en la que se especifica la evolución de la concentración del fármaco en el tercer compartimiento se cambia por:

$$x(3)=x(3)+(x(2)*kgl+x(4)*kpl-x(3)*klp-vmax*CE*x(3)/(1+km*x(3)))*deltat;$$

En la cual se han introducido dos coeficientes cinético-enzimáticos, el producto de la velocidad máxima de reacción (v_{max}) por la concentración de la enzima (CE) y la constante de Michaelis (km). Considerando valores de $v_{max}*CE = 3.5$ y de $km=0.25$, se obtiene la siguiente dinámica en los cuatro compartimientos. Nótese que es muy semejante al caso anterior, solo que el consumo del fármaco por la reacción enzimática hace que las concentraciones de la metformina disminuyan más rápidamente.

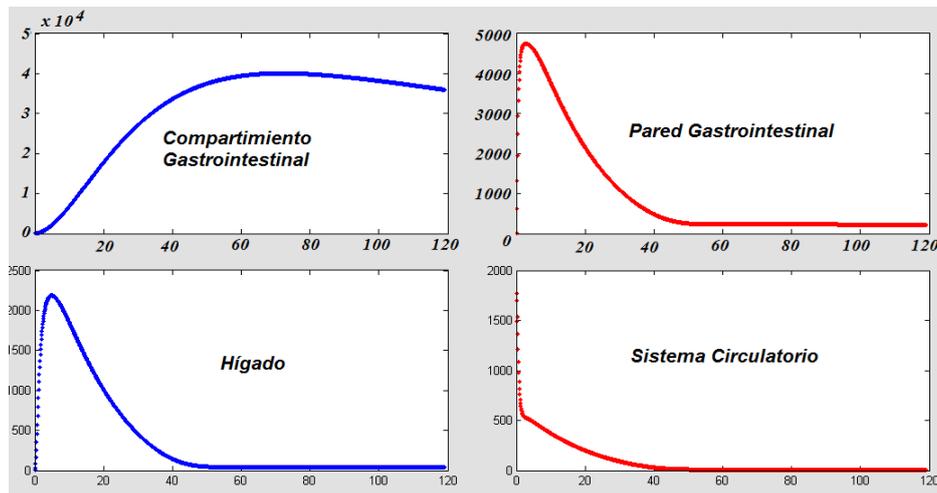


Figura 3. Modelo farmacocinético de la metformina incorporando cinética enzimática tipo Michaelis-Menten

4.4 Dosis Múltiple:

Normalmente los medicamentos son administrados de forma periódica, el objetivo es llegar a una concentración en estado estacionario que le de al paciente sensación de bienestar. Los modelos multicompartmentales pueden adaptarse al diseño de regímenes de dosificación. Se emplean las mismas ecuaciones diferenciales farmacocinéticas y se supone que el medicamento entra nuevamente a uno de los compartimientos, después de transcurrido un tiempo. Entonces, las concentraciones del fármaco en los diferentes compartimientos, que empezaban a decaer, se ven reforzadas y vuelven a aumentar; sin embargo el aumento cada vez es menor, llegando, como ya se mencionó a una concentración en régimen estacionario. El siguiente algoritmo computacional puede ser utilizado para especificación de regímenes de dosificación de la metformina:

```
function dosismetformina
clear all; close all; clc;
A = 18900; B = 9450; C = 1890; A2 = 27000; B2 = 27000; deltat = .1; x(1:4) = 0; ndosis = 10;
alfa = 12.8; beta = 1.90; gama = 0.40; alfa2 = 0.06; beta2 = 0.0675; kgo = 0.00188;
kkg = 0.00185; kgl = 0.46; klp = 0.91; kpl = 0.0101; kpg = 4.13; kpo = 0.51; tdosis = 120;
for n = 1:ndosis
    time = 0;
for t = 1:deltat:tdosis
    time = time + deltat;
    xi = A * exp(-alfa * time) + B * exp(-beta * time) + C * exp(-gama * time);
    xo = A2 * exp(-alfa2 * time) - B2 * exp(-beta2 * time);
    x(1) = x(1) + (-x(1) * (kgo + kkg) + xo) * deltat;
    x(2) = x(2) + (x(1) * kkg + x(4) * kpg - x(2) * kgl) * deltat;
    x(3) = x(3) + (x(2) * kgl + x(4) * kpl - x(3) * klp) * deltat;
    x(4) = x(4) + (x(3) * klp - x(4) * (kpl + kpg + kpo) + xi) * deltat; contar1 = t/5 ;
```

```

if ((contar1-ceil(contar1))==0)
subplot(2,2,1); plot (time+(n-1)*tdosis,x(1),'!');hold on;
subplot(2,2,2); plot (time+(n-1)*tdosis,x(2),'!r'); hold on;
subplot(2,2,3); plot (time+(n-1)*tdosis,x(3),'!'); hold on;
subplot(2,2,4); plot (time+(n-1)*tdosis,x(4),'!r'); hold on;pause (.1)
else
end
end
end
end
end

```

Los resultados de la ejecución de este algoritmo se ilustran en la siguiente figura:

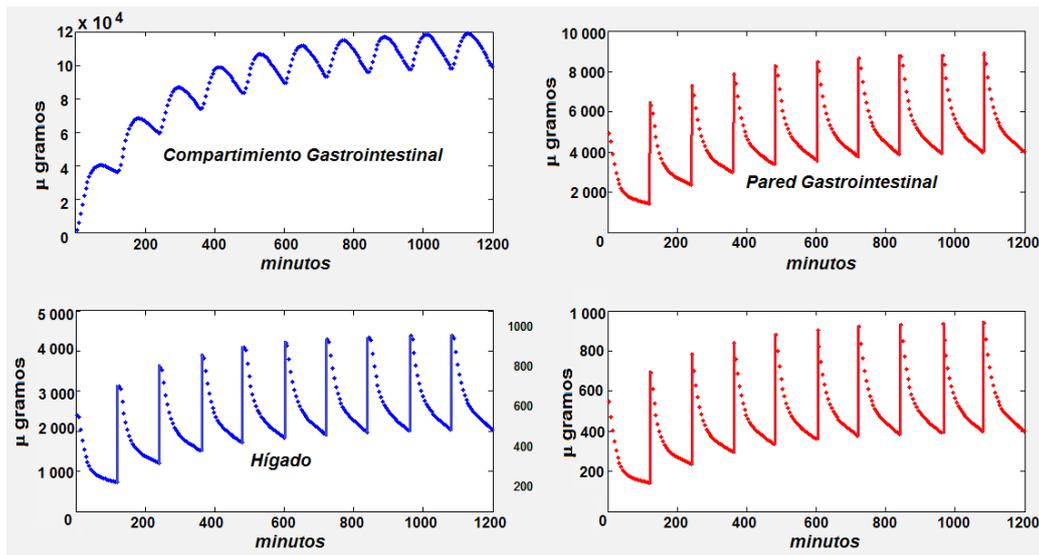


Figura 4. Evolución de la cantidad de metformina en cada compartimiento para dosis múltiples suministradas cada 120 minutos.

4.5 Ajuste de Datos Experimentales a Modelos Multicompartimentales

El ajuste de datos farmacocinéticos experimentales a un modelo multicompartimental, puede hacerse mediante minimización del cuadrado del error. Como ejemplo se describe el ajuste de datos farmacocinéticos de la tetraciclina que es uno de los antibióticos de uso más frecuente. La tabla siguiente muestra los datos empíricos de la evolución de la concentración de la tetraciclina en el torrente sanguíneo luego de su administración vía oral a un paciente típico, dichos datos se encuentran reportados en la literatura^[3].

Tabla 4.1 Concentración de la tetraciclina en el torrente sanguíneo como función del tiempo										
Tiempo	1	2	3	4	6	8	10	12	16	horas
y _i =Concentración	0.7	1.2	1.4	1.4	1.1	0.8	0.6	0.5	0.3	mg

Estos datos se ajustarán al modelo bicompartimental de la figura 5.

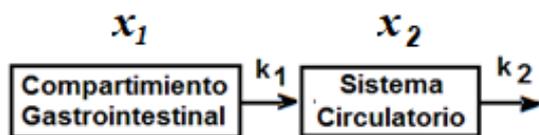


Figura 5. Modelo bicompartimental para la tetraciclina

Cuyas ecuaciones farmacocinéticas lineales son:

$$\frac{dX_1}{dt} = -k_1 X_1 \quad (7)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_1 X_1 - k_2 X_2 \quad (8)$$

La solución analítica de este par de ecuaciones diferenciales simultáneas se puede obtener mediante integración directa; para una dosis inicial D , el resultado es:

$$X_1(t) = D \exp(-k_1 t) \quad (9)$$

$$X_2(t) = D \frac{k_1}{k_2 - k_1} [\exp(-k_1 t) - \exp(-k_2 t)] \quad (10)$$

Los pasos para llegar a este resultado, son los siguientes:

Se empieza con la ecuación (7), separando variables:

$$\int_D^{X_1} \frac{dX}{X} = -k_1 \int_0^t dt$$

$$\ln \frac{X_1}{D} = -k_1 t$$

Obteniéndose la expresión para la evolución de la concentración de la tetraciclina en el primer compartimento:

$$X_1 = D \exp(-k_1 t)$$

Substituyendo en la ecuación 8, se obtiene una ecuación diferencial lineal de primer para $X_2(t)$:

$$\frac{dX_2}{dt} = k_1 D \exp(-k_1 t) - k_2 X_2$$

X_2 se obtiene a partir de:

$$X_2 = k_1 D \exp(-k_2 t) \int_0^t \exp(k_2 t) \exp(-k_1 t) dt$$

$$X_2 = k_1 D \exp(-k_2 t) \int_0^t \exp[(k_2 - k_1)t] dt$$

Integrando :

$$X_2 = \frac{k_1}{k_2 - k_1} D \exp(-k_2 t) [\exp[(k_2 - k_1)t]]_0^t$$

Evaluando límites de integración :

$$X_2 = \frac{k_1}{k_2 - k_1} D \exp(-k_2 t) \{ \exp[(k_2 - k_1)t] - 1 \}$$

$$X_2 = \frac{k_1}{k_2 - k_1} D [\exp(-k_1 t) - \exp(-k_2 t)]$$

Obteniéndose la ecuación (10).

A esta solución se le introduce un tiempo de retraso (τ), que es el tiempo en que el medicamento tarda en llegar a los correspondientes compartimientos. El modelo matemático con el tiempo de retardo para la concentración en el segundo compartimiento, $X_2'(t)$, queda dado por:

$$\begin{aligned} X_2'(t) &= \frac{k_1}{k_2 - k_1} D [\exp(-k_1\{t - \tau\}) - \exp(-k_2\{t - \tau\})] , & \text{si } t > \tau \\ X_2'(t) &= 0 , & \text{si } t \leq \tau \end{aligned} \quad (11)$$

Su gráfica es presentada en la figura 6.

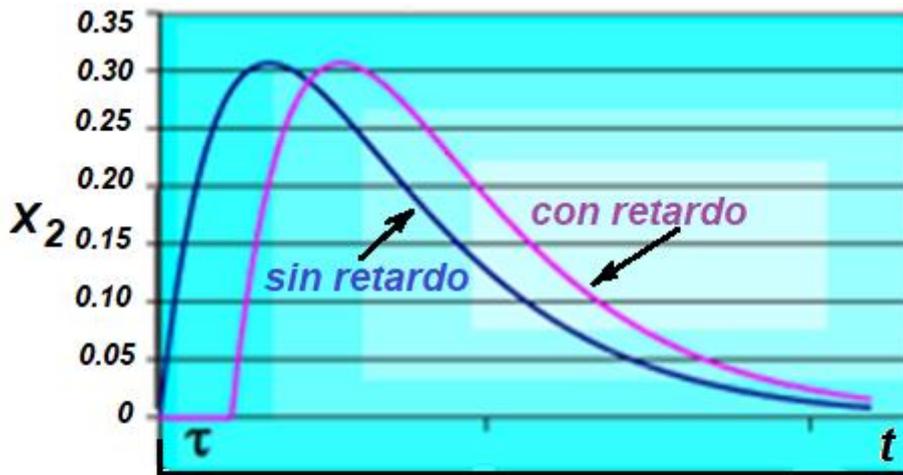


Figura 6. Gráfica de concentración de la tetraciclina en el sistema circulatorio con introducción de tiempo de retardo

Para obtener los mejores parámetros (k_1, k_2, τ y D) del modelo farmacocinético, se aplicó un método búsqueda exhaustiva, modificando los valores de los parámetros farmacocinéticos hasta lograr minimizar la desviación entre las evaluaciones con el modelo teóricas y los resultados experimentales, utilizando el siguiente programa:

$$X_2' = 2.6497 \exp[-0.1488(t - 0.4122)] - 2.6497 \exp[-0.7157(t - 0.4122)] \quad (15)$$

```
function fitsand
clear all;close all;clc;
t=[1 2 3 4 6 8 10 12 16];
y=[0.7 1.2 1.4 1.4 1.1 0.8 0.6 0.5 0.3];
plot (t,y,'-'); grid on;
tau0=.44200;k2=0.1405;k1=0.7830;D=2.0175;
for j=1:50
    w=rand*1;
    k1=k1+.001*w;
    for i=1:9
        z(i)=k1/(k2-k1)*D*(exp(-k1*(t(i)-tau0))-exp(-k2*(t(i)-tau0)));
        err2(i)=(z(i)-y(i))^2;
    end
    errtot=0;
    for i=1:9
        errtot=errtot+err2(i);
    end
    for k=1:20
        t1(k)=k;
        x(k)=k1/(k2-k1)*D*(exp(-k1*(k-tau0))-exp(-k2*(k-tau0)));
    end
end
figure (1)
```

```

plot (t,y,'-');hold on;
plot (t1,x,'-r');hold on;grid on;
figure (2)
plot (k1,errtot,'-');hold on;grid on;
end

```

$$X_2' = 2.0175 \exp[-0.7830(t - 0.4420)] - 2.0175 \exp[-0.1405(t - 0.4420)] \quad (15)$$

Es decir, los coeficientes de transferencia óptimos para el modelo bicompartimental de la tetraciclina son $k_1 = 0.7830 \text{ hr}^{-1}$, $k_2 = 0.1405 \text{ hr}^{-1}$, $\tau = 0.4420 \text{ hr}$ y $D=2.0175$. La gráfica del ajuste funcional se presenta en la figura 7.

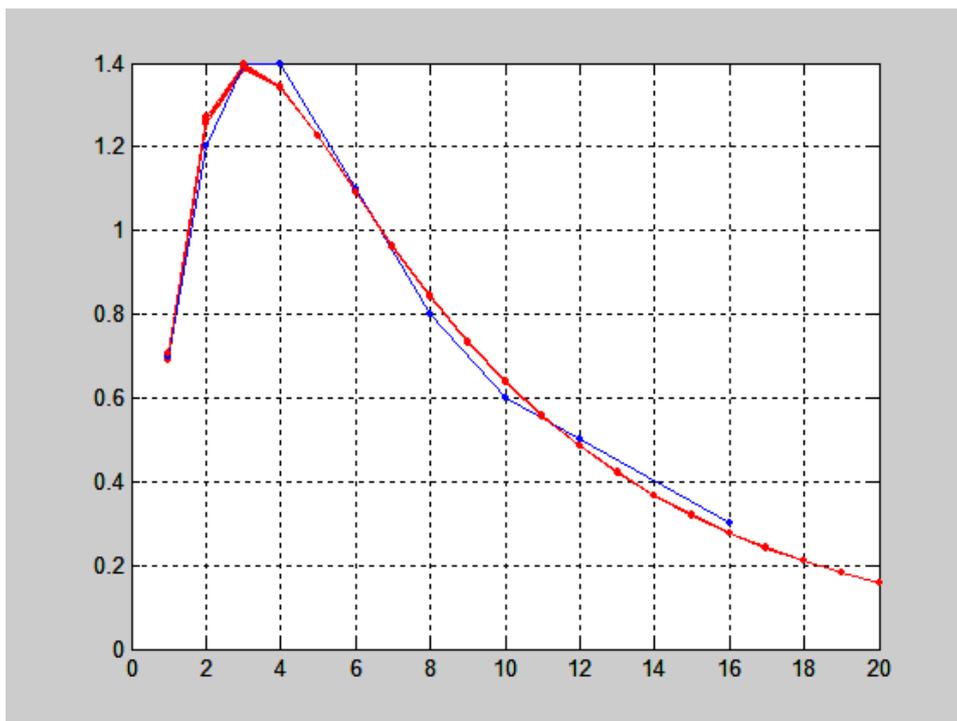


Figura 7. Ajuste funcional de datos experimentales para la obtención de parámetros farmacocinéticos.

Una vez obtenidos los parámetros farmacocinéticos, como en el ejemplo ilustrado de la tetraciclina, se procede a formular los regímenes de dosis, utilizando algoritmos como los presentados en este trabajo.

Referencias Bibliográficas

- [1] M. Gibaldi and D. Terrier (1982). Pharmacokinetics, 2nd ed. (Dekker, New York.
- [2] Sun, Lin; Kwok, Ezra; Gopaluni, Bhushan; Vahidi, Omid. (2011). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Metformin for the Treatment of type II Diabetes Mellitus. *The Open Biomedical Engineering Journal*. 2011, 5, 1-7.
- [3] Wagner, J.G. (1967) Use of computers in pharmacokinetics. Clin. Pharmacology and Therapeutics 8,201. *Biometrics*. 32, 145-157.

Conclusiones

Los algoritmos computacionales presentados aquí son un ejemplo de la aplicación de métodos numéricos a la farmacocinética. Solo se presentaron los códigos en Matlab para el método de Euler, por razones de espacio, aunque para este caso resulta suficientemente exacto como los métodos de Runge-Kutta de 4º orden. Los resultados mostrados en las figura 2 para la administración concertada oral e intravenosa, concuerdan muy bien con los obtenidos por Sun, Kwok, Gopaluni y Vahidi, de la referencia 2. El modelo para dosis múltiple es una de las aportaciones de este trabajo y dan buenos resultados. En la referencia 2 no se presenta este tipo de estudio. Aunque la especie con las que se probó la metformina para control de la insulina, fue de pequeños ratoncitos, los resultados de las figuras 2 y 3 pueden ser escalados a pacientes humanos, dividiéndolos entre el flujo volumétrico de la sangre en el aparato circulatorio. El ejemplo del ajuste funcional para obtener los tiempos de retardo de la acción de la tetraciclina, es otro aporte, aunque también es posible aplicar, por ejemplo, un algoritmo genético cuando el álgebra se complica. Esos tiempos de retardo (τ) permiten obtener modelos más cercanos a la realidad, pero es necesario contar con datos experimentales.

Los modelos multicompartimentales no son nuevos, datan de la década de los 60's. Existen varios libros de texto y artículos en la literatura que describen sus aplicaciones a diferentes fármacos. Y, como puede observarse es relativamente sencillo de aplicar. Pero como se mencionó, la farmacocinética puede incorporar reacciones químicas enzimáticas en el hígado, u otro órgano donde se realice el metabolismo, incorporando términos no lineales a las ecuaciones diferenciales gobernantes. Además hay situaciones más complejas en las que es necesario incorporar farmacocinética fractal e incluso derivadas fraccionarias. Otras alternativas viables son, por ejemplo, los métodos de autómatas celulares.