



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**Investigación Documental y Algoritmos
Computacionales para Algunos Métodos
Modernos en Farmacocinética y
Farmacodinamia**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

JOSÉ ANTONIO ROJANO LÓPEZ

ASESOR: M. EN C. GILBERTO ATILANO AMAYA VENTURA

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2008



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.

Dedicatoria

A toda la juventud estudiosa de México.

A la memoria de mis Padres: Salvador Rojano Arce & María Elena Estefanía López de Rojano.

A mis hermanos: Elena, Guadalupe, Salvador, Rafael, María Victoria, María del Carmen, Luis, Manuel y de sobre manera a Miguel.

A mis Sobrinos: Nadia, Monse, Moy, Christy, Belen, Gibran, Vania, Jenny, José Manuel, Melissa, Daniel.

Así mismo;

A todos mis maestros; Sinodales, compañeros de trabajo laboral, en especial a Mí General Feliciano Hernández Cruz, Ing. Antonio Valverde, a la Coordinación de Ingeniería Química Dr Ricardo Paramont Hernández García, M.C. Gilberto Atilano Amaya Ventura y a la Coordinación Q.F.B. Dra. Raquel López Arellano, Ing, Juan José Díaz Esquibel. Y a todo el cuerpo docente del actual Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en su correspondientes áreas.
(Lupita y compañeras)

Índice:	3
R. Resumen	6
O. Objetivos y Alcance	8
M. Metodología de la Investigación	8
I. Introducción	9
I.1 Notas históricas	9
I.1.1 Los Orígenes (Antes de 1954)	9
I.1.2 El Periodo de 1954 a 1961. La consolidación	11
I.1.3 El primer periodo de crecimiento, 1961-1972	12
I.1.4 El segundo periodo de Crecimiento (1973-1979)	15
I.1.5 Modelos Desarrollados Durante el Segundo Periodo de Crecimiento	16
Referencias Bibliográficas	20
1. Farmacocinética	31
1.1 Absorción del Fármaco	31
1.2 Administración Oral	32
1.3 Administración Rectal	34
1.4 Administración por Inhalación	34
1.5 Administración a través de membranas mucosas	34
1.6 Administración Cutánea	34
1.7 Administración por Inyección	35
1.8 Distribución del Fármaco	35
1.9 Acción del Torrente sanguíneo	35
1.10 Membranas Corporales que afectan la Distribución de los Fármacos	36
1.10.1 Membranas Celulares	36
1.10.2 Capilares	37
1.10.3 Barrera sangre-tejido	37
1.10.4 Barrera Placentar	38
1.11 Finalización de la Acción del Fármaco	38
1.12 Papel de los riñones en la eliminación del Fármaco	38
1.13 Papel del hígado en el metabolismo de la Fármaco	39
Referencias Bibliográficas	39
2. Farmacodinamia	40
2.1 Receptores para la Acción del Fármaco	40
2.2 Estructura del Receptor	44
2.3 Interrelaciones Dosis-respuesta	47
2.4 Seguridad y Efectividad del Medicamento. Variabilidad en la respuesta del principio activo	49
2.5 Interacción entre medicamentos	49
2.6 Toxicidad del medicamento	50
2.7 Efectos Placebo	51
Referencias Bibliográficas	51
3. Simulación Numérica de Modelos Farmacocinéticos Multicompartimentales Lineales y no Lineales	52
3.1 Introducción	52
3.2 Modelación Farmacocinética Multicompartimental mediante Métodos Numéricos	53
3.3 Dosis Múltiple	60
Referencias Bibliográficas	63
4. Formulación de Distribución de Tiempos de Residencia para Modelos Estocásticos Bicompartimentales	64
4.1 Introducción	64

4.2. Modelos Bicompartimentales	66
4.3 Distribución del Número de Visitas	66
4.4 La Función de Generación de Momento para el Tiempo de Residencia	67
4.5 Aproximación de Punto Silla	68
4.6 Modelos Multicompartimentales	71
4.6.1 Regla de cofactor para un destino único	72
4.6.2 Del Modelo Bicompartimental al Modelo Multicompartimental	74
4.7 Aplicaciones	78
4.7.1 Comparación de la administración oral y la inyección de bolo intravenoso	78
4.7.2 Sistema de disposición bicompartimental con absorción Gaussiana inversa	81
4.8 Discusión	83
Referencias Bibliográficas	
5. Modelos Farmacodinámicos Basados en Mecanismos	86
5.1 Perspectivas Generales	87
5.2 Requerimientos para Modelación Farmacocinética/Farmacodinámica	88
5.3 Efectos Directos Simples	89
5.4 Modelo de Distribución en la Biofase	91
5.5 Modelo de unión lenta con el receptor	93
5.6 Efectos Irreversibles	93
5.7 Modelo de proliferación celular con inactivación irreversible	93
5.8 Proliferación Celular con Inactivación Específica del Ciclo Celular	94
5.9 Modelo Turnover	94
5.10 Efectos Indirectos	95
5.11 Modelos de Respuesta Básica Indirecta	95
5.12 Modelos de respuesta indirecta extendida	96
5.13 Modelos de Transducción de Señal	98
5.14 Modelos de Tolerancia	98
5.15 Más Modelos Complejos	100
5.16 Conclusiones	101
Referencias Bibliográficas	101
6. Tiempo de Respuesta Pico en Modelos de Retroalimentación en Farmacocinética y Farmacodinamia	104
6.1 Introducción	104
6.2 Farmacocinética	104
6.3 Farmacodinamia	104
6.4 Modelos de respuesta Directa	105
6.4.1 Modelo de Respuesta Indirecta	105
6.5 Desarrollo del Modelo	109
6.5.1 Concentración del Medicamento en la Sangre	109
6.6 Respuesta del Organismo	111
6.7 Reescalamiento	112
6.8 Propiedades Básicas	113
6.9 Estimulación	114
6.10 Eliminación	115
6.11 Función Lineal	117
6.11.1 Problema I Estimulación	117
6.11.2 Problema II Eliminación	119
6.12 Función Logística	126

6.12.1 Problema 1: Estimulación	127
6.12.2 Problema II. Eliminación	135
6.13 Conclusiones	146
Referencias Bibliográficas	148
7. Nuevos Métodos Matemáticos en Modelación Farmacéutica	149
7.1 Métodos Basados en los Conceptos de Sistemas Dinámicos Lineales Invariantes en el tiempo	150
7.2 Métodos basados en el Concepto de Redes Neuronales Artificiales	153
7.3 Métodos Basados en Lógica Difusa	154
7.4 Método basado en el Concepto de Fractales	156
7.5 Conclusión	158
Referencias Bibliográficas	160
8. Farmacocinética Fractal del Medicamento Mibefradil en el Hígado	162
8.1 Introducción	162
8.2 La estructura fractal del hígado	165
8.3 Implicaciones de la fractalidad del órgano sobre la farmacocinética	166
8.4 Una solución analítica aproximada por métodos de perturbación	171
8.5 Predicciones del Modelo y comparación con los datos experimentales	173
8.6 Discusión y conclusiones	177
Referencias Bibliográficas	180
9 Cinética de Michaelis-Menten Bajo Condiciones Espacialmente Restringidas. Aplicaciones Farmacocinéticas al Mibefradil	181
9.1 Introducción	181
9.2 Métodos	182
9.3 Formulación Matemática de un Modelo Microscópico de la Reacción de Michaelis Menten Bajo Condiciones <i>in vivo</i> .	183
9.4 Simulaciones de Monte Carlo de la Reacción Enzimática en Medios Fractales	188
9.5 Resultados y Comentarios	194
9.5.1 Modelación microscópica y simulación en MC	194
9.5.2 Desarrollo y Aplicación de la ecuación de Michaelis Menten con K_m variante en el tiempo	196
9.6 Algoritmo computacional basado en el método de Monte Carlo	200
Referencias Bibliográficas	200
10 Experiencia Laboral	202
11. Conclusiones	204

Resumen:

El avance de la ciencia y la tecnología en las últimas décadas ha permitido llevar a cabo la formulación de una gran variedad de modelos teóricos en farmacocinética y farmacodinamia, y con el auxilio de herramientas computacionales cada vez más rápidas y con mayor capacidad de memoria, ha sido posible escribir algoritmos computacionales muy eficientes en la predicción de la trayectoria de diferentes fármacos a través del organismo y su interacción con los sitios de acción.

Como se explicará detalladamente en las notas históricas de la introducción, la modelación matemática de los procesos farmacocinéticos empezó a principios del siglo XX, cuando se presentaron los primeros modelos multicompartmentales lineales. En ellos al organismo se le representa por una serie de compartimientos a través de los cuales se va transfiriendo el fármaco, con una velocidad directamente proporcional a su concentración en el compartimiento de origen, y llegando progresivamente hasta el compartimiento destino, siguiendo las etapas de administración, distribución, metabolismo y excreción. Cada compartimiento puede representar uno o más órganos o llevar a cabo una o más funciones. La formulación de los balances de materia infinitesimales para cada compartimiento da como resultado un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias con el tiempo como variable independiente, que al ser resueltas permiten obtener la concentración del fármaco en cada compartimiento. Estos modelos han sido muy exitosos y se siguen utilizando para investigar tanto la farmacocinética como la farmacodinamia de varios medicamentos. Pero se trata de “cajas negras”, es decir, no se explica lo que ocurre en el organismo con el fármaco. El químico farmacéutico puede proponer una serie de esquemas topológicos multicompartmentales y mediante procedimientos de ajuste, elegir el que mejor se adapte a los resultados experimentales.

La primera modificación a los modelos multicompartmentales fue la proposición de una rapidez de transferencia no lineal, concretamente la basada en la cinética de Michaelis-Menten. Con estos modelos multicompartmentales enzimáticos también se han logrado buenas predicciones del comportamiento farmacocinético de diferentes fármacos, con menos compartimientos que con los correspondientes modelos multicompartmentales lineales. Sin embargo la idea sigue siendo la misma. Se formulan los balances de materia infinitesimales por compartimiento obteniéndose un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que pueden ser resueltas por métodos tradicionales de Euler o de Runge-Kutta.

En el capítulo 3 de esta tesis se presentan algoritmos computacionales escritos en Qbasic y Matlab para modelos multicompartmentales lineales y no lineales, que siguen la cinética de Michaelis-Menten. Los algoritmos propuestos son de fácil uso por parte del usuario y también pueden ser modificados fácilmente para considerar otras topologías.

Una tercera propuesta, en orden cronológico de aparición, fueron los modelos poblacionales, basados en el análisis estadístico de la acción de los fármacos en diferentes individuos. Estos modelos no se tratan en esta tesis, pues se prefirió abordar la explicación de otros métodos más modernos.

El cuarto tipo de modelo que apareció en la literatura científica fue el modelo farmacocinético multicompartmental estocástico. En donde se analizan las variables estadísticas propias de la distribución de la concentración de los fármacos en los diferentes compartimientos a la luz de los momentos estadísticos de primero, segundo, tercero y cuarto orden, con la finalidad de obtener un modelo que prediga con mayor exactitud la distribución de la droga en el organismo como función del tiempo y la evaluación de los tiempos de residencia correspondientes. El capítulo 4 está dedicado a este tipo de modelos.

Posteriormente aparecieron los modelos multicompartmentales basados en mecanismos fisiológicos en los que se lleva a cabo la modelación matemática de los fenómenos fisicoquímicos involucrados, lo cual permite obtener modelos cuantitativos predictivos para

dichos efectos. Esto ha sido posible principalmente gracias a la formulación ininterrumpida de nuevos modelos farmacodinámicos y el refinamiento de modelos ya existentes, basados en los mecanismos fisiológicos subyacentes, además de la mejora en la metodología analítica instrumental, principalmente en la habilidad de monitorear simultáneamente varios biomarcadores de los efectos de los medicamentos. El primer investigador científico que desarrolló modelos farmacocinéticos de un medicamento enlazados con el subsecuente patrón temporal de una respuesta farmacológica *in vivo*, fue Gerhard Levy a mediados de los 60's. Desde entonces, la modelación farmacocinética/farmacodinámica emergió como una disciplina científica firmemente establecida, logrando entre otras cosas probar hipótesis coherentes que explican las alteraciones en el funcionamiento del organismo provocadas por los medicamentos y predecir la respuesta del organismo bajo condiciones diferentes. En el capítulo 6 de esta tesis se explican brevemente los principales modelos farmacodinámicos basados en mecanismos que se utilizan actualmente, resaltando sus ecuaciones constitutivas, los perfiles de concentración que predicen, su grado de precisión y las características fenomenológicas importantes del modelo. Además se discuten las técnicas matemáticas para incorporar complejidades de varios sistemas en dichos modelos.

En el capítulo 7, siguiendo con los modelos basados en mecanismos fisiológicos, se presenta una discusión formal del modelo *turnover* en farmacocinética y farmacodinamia.

En el capítulo 8 se describen brevemente las ideas fundamentales de algunos nuevos métodos de modelación que aún no han sido ampliamente utilizados en farmacocinética, tales como los métodos basados en los siguientes conceptos: sistemas dinámicos lineales invariantes en el tiempo, redes neuronales artificiales, lógica difusa y fractales, con la finalidad de incrementar el interés científico en las aplicaciones de dichos métodos nuevos en farmacología, toxicología y las ciencias farmacéuticas mediante el bosquejo de algunos ejemplos de aplicación en los cuales se indica la buena concordancia y la perspectiva de estos métodos en la resolución de problemas farmacocinéticos.

Finalmente, en el capítulo 9 se explora la influencia de la geometría fractal del hígado (órgano clave en el metabolismo y eliminación de fármacos) sobre el análisis de datos farmacocinéticos y se desarrolla un formalismo para el uso de una combinación de compartimientos Euclidianos y fractales en el organismo. Se lleva a cabo un análisis de perturbación para obtener soluciones analíticas de la evolución temporal de la concentración de la droga y se presenta un algoritmo computacional basado en métodos de Monte Carlo para la simulación de la acción del mibefradil en el hígado considerando farmacocinética fractal.

Los algoritmos computacionales para los modelos multicompartimentales y fractales, solo son ejemplos de la aplicación de la modelación matemática farmacocinética. Se eligió un modelo clásico como el compartimental y un método moderno basado en geometría fractal. La idea de esta tesis es, como lo indica su título, llamar la atención del químico farmacéutico a la modelación matemática de los procesos farmacológicos.

O. Objetivos y Alcance

Objetivo de la Tesis:

Presentar y analizar los modelos matemáticos farmacocinéticos y farmacodinámicos más recientemente aparecidos en la literatura científica y elaborar algoritmos computacionales para dos de ellos, uno clásico, como el modelo compartimental y otro moderno basado en geometría fractal y Métodos de Monte Carlo, con la finalidad de llamar la atención del químico farmacéutico hacia la modelación matemática y computacional en farmacocinética y farmacodinamia.

Alcance

Se presentarán modelos matemáticos y algoritmos computacionales deterministas basados en formulaciones multicompartmentales aplicándolos a situaciones específicas; se expondrán las ideas básicas para la formulación de modelos estocásticos, así como métodos modernos basados en redes neuronales, lógica difusa y geometría fractal; además se desarrollará un algoritmo de cómputo para simulación vía métodos de Monte Carlo de la farmacocinética fractal de un medicamento, como el mibefradil, en el hígado.

M. Metodología de Investigación

Para la elaboración de esta tesis se procedió de la siguiente manera:

- Se realizó una **investigación documental** en bibliotecas e internet para recabar información y fortalecer nuestros conocimientos en modelación farmacocinética y farmacodinámica
- Dentro de la búsqueda bibliográfica se encontró un artículo en el que se detalla la **historia de la farmacocinética** que sirvió como referencia para situar el orden cronológico de la aparición de los modelos
- Se **aprendió a programar** en dos lenguajes de programación: Qbasic y Matlab
- Se eligió el modelo multicompartmental determinista como ejemplo de técnicas clásicas de modelación farmacocinética y se **elaboraron programas de cómputo** para farmacocinética multicompartmental lineal y de tipo Michaelis-Menten
- Se **presentaron los programas de cómputo** en varios foros de investigación.
- Se estuvo **actualizando** la búsqueda bibliográfica y se encontraron técnicas modernas, de las cuales se eligió la modelación de farmacocinética fractal del hígado, **escribiéndose un algoritmo computacional** que permitió desarrollar un programa de cómputo en base al método de Monte Carlo.
- Se **compararon** los resultados obtenidos con los reportados en la literatura científica.

I. Introducción

Esta introducción empieza presentando una breve revisión histórica del desarrollo de la farmacocinética en sus primeros años, desde su inicio hasta finales del siglo XX. La finalidad de esta revisión histórica es ubicar el tema de la modelación farmacocinética dentro del contexto del avance cronológico de las herramientas científicas y computacionales, que han sido la base para el desarrollo de los modelos que se presentan en este trabajo. Posteriormente, en cada capítulo de la tesis se ofrece una explicación más detallada de los modelos seleccionados.

En la segunda parte de esta introducción se hace referencia a la experiencia laboral del sustentante.

I.1 Notas históricas

I.1.1 Los Orígenes (Antes de 1954)

El término farmacocinética fue acuñado por F.H. Dost en 1953 en su texto *Der Blütspiegel-Kinetic der Konzentrationsabläufe in der Frieslaufflüssigkeit* (Dost, 1953). La primera revisión del tema que se publicó en inglés fue *Kinetics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion*, en 1961, y no incluía en su nombre la palabra farmacocinética (Nelson, 1961).

El origen de los estudios farmacocinéticos es multinacional. Buchanan, en Inglaterra, en 1847 describió matemáticamente los efectos de la anestesia con éter, calculando las cantidades de éter inhaladas, exhaladas y retenidas durante la inducción con su corta acción anestésica (Buchanan, 1847). Desde Alemania, en 1913, Michaelis y Menten publicaron su célebre ecuación para describir la cinética enzimática. En farmacocinética esta misma ecuación se utiliza para describir la cinética de la eliminación de etanol, salicilato, fenitoína y muchos otros fármacos. Los investigadores suecos Widmark y Tandberg, en 1924, publicaron ecuaciones apropiadas para lo que ahora se conocen como: (a) modelo unicompartmental abierto para inyección intravenosa y dosis múltiples administradas a intervalos de tiempo uniformes, y (b) modelo unicompartmental abierto con flujo constante de infusión intravenosa (Widmark y Tandberg, 1924). En el mismo año, pero en los Estados Unidos, Haggard publicó sus artículos clásicos sobre la administración, distribución y eliminación de dietil éter. Él consideró la distribución del dietil éter sobre bases teóricas y también demostró que la concentración de la droga en el cerebro se aproxima más rápidamente al equilibrio que su concentración en todo el organismo, y que esto era el resultado del alto flujo de sangre hacia el cerebro (Haggard, 1924 a-e; Buttler, 1964). Estos artículos siempre han sido considerados como parte de la literatura fisiológica básica, pero obviamente también tienen que ver con la farmacocinética. Otra contribución de los fisiólogos de los Estados Unidos en los primeros años incluyen los trabajos de Moller et al, y de Jolliffee y Smith (Moller et al, 1929; Jolliffee & Smith, 1931), quienes introdujeron el concepto de aclaramiento renal, además del artículo de Hamilton et al, quien reportó estudios a cerca del transporte intravascular (Hamilton et al, 1931). Fue Hamilton quien introdujo las siguientes ecuaciones:

$$V = \bar{t}Q \tag{1}$$

$$\bar{t} = \frac{\int_0^{\infty} tCdt}{\int_0^{\infty} Cdt} \tag{2}$$

Donde V es el volumen del sistema, t es el tiempo de tránsito promedio, Q es el flujo del torrente sanguíneo, y C es la concentración de un indicador en el plasma en el tiempo t. El numerador del lado derecho de la ecuación (2) es el área bajo la curva del primer momento

estadístico de la curva de distribución de concentración contra tiempo. Estas ecuaciones han aparecido en artículos publicados en 1978 y 1979 (Yamaoka et al, 1978; Benet and Galeazzi, 1979).

En 1932 Widmark demostró 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, 1932). Mucho más tarde, en 1953, Lundquist & Wolthers, y Wagner et al, demostraron que con dosis moderadas de alcohol, su eliminación del torrente sanguíneo humano obedece una cinética de Michaelis-Menten y no la cinética de orden cero (Lundquist y Wolthers, 1953; Walter et al, 1976 a). Las razones de la mala interpretación de la cinética de Michaelis-Menten como una cinética de orden cero fué explicada por Wagner (Wagner et al, 1973 a).

Durante el periodo comprendido entre 1939 y 1950 Domínguez en los Estados Unidos, hizo una importante serie de contribuciones a cerca de la farmacocinética de la creatinina, el manitol, la xilosa y la galactosa (Domínguez, 1934; Domínguez & Pomerene, 1934, 1945 a, b; Domínguez et al, 1947 a y 1947 b; Domínguez, 1950). Él introdujo el concepto de volumen de distribución y lo definió como el volumen hipotético del fluido corporal que disuelve la sustancia a la misma concentración que en el plasma (Domínguez, 1934). Este investigador también fue el primero en derivar y aplicar la ecuación (3) para estimar la rapidez de absorción de una sustancia como función del tiempo:

$$\frac{dA}{dt} = V \frac{dC}{dt} + V_k C \quad (3)$$

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.

En 1937, Teorell, fisiólogo y biofísico sueco, publicó 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 representa al sistema circulatorio, a un depósito de droga, al volumen del fluido, a la eliminación renal y a la inactivación tisular. Se utilizaron volúmenes fisiológicos reales para las diferentes regiones del modelo. Por muchos años él ignoró que había hecho importantísimas contribuciones a la modelación farmacocinética. Sin embargo en la *Conference on Pharmacology and Pharmacokinetics, Problems and Perspectives*, realizada en Centro Internacional Fogerty de los Institutos Nacionales de Salud en Bethesda, Maryland, USA, al que asistió en 1972, se reconocieron las contribuciones de Teorell.

La teoría de Biodisponibilidad ha llegado a ser un importante tópico en Farmacocinética. Es un término que se utiliza para indicar tanto la cantidad relativa de la droga administrada que alcanza la circulación sistémica intacta así como la proporción con que ello ocurre. En años recientes, la biodisponibilidad fue denominada disponibilidad fisiológica. El concepto fue introducido por Oser et al en 1945, y su trabajo experimental comprendía la medición de la biodisponibilidad de vitaminas administradas en forma de tabletas en relación a la biodisponibilidad administrada en forma de solución (Oser et al, 1945; Melnick et al, 1945).

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. Entre la gran cantidad de artículos se pueden mencionar: Solomon, 1949; Lax & Wrenshall, 1953; Reiner, 1953; Solomon, 1953; Hart, 1955; Robertson, 1957; Russel, 1958; Cornfield et al, 1960; Shore, 1961).

Lapp en Francia, entre 1948 y 1956, reportó una gran cantidad de estudios cinéticos, que involucran principalmente cinética de excreción. Los compuestos que él estudio 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, 1948, 1949 1950 a, 1950 b; Lapp & Speiser, 1950; Lapp y Lapp, 1952; Lapp, 1952; Lapp y Nicolay, 1954; Lapp y Scius, 1954; Lapp, 1956 a; Lapp, 1956 b).

En 1948, Boxer y Jelinek, en Estados Unidos, consideraron la cinética de la elevación y caída de las concentraciones de estreptomina en la sangre bajo dosificación repetida. Ellos derivaron 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, y en la realidad lo aplicaron al caso en que la estreptomina se aplica intramuscularmente (Boxer & Jelinek, 1948). Al siguiente año, hubo otras dos contribuciones en Estados Unidos, Goldstein (Goldstein, 1949) publicó la primera revisión comprensible de la interacción entre las drogas y las proteínas del plasma, y Gaudino publicó un conjunto de ecuaciones que definen un modelo bicompartimental abierto y las aplicó a la cinética de la inulina (Gaudino, 1949).

La escuela alemana hizo contribuciones iniciales en 1950 cuando DeJong & Wijans y Van Gemen & Duyff discutieron las interrelaciones entre los regímenes de dosificación y las respuestas farmacológicas. Estos parecen ser los primeros artículos que tienen que ver con la optimización de regímenes de dosificación de medicamentos (DeJong & Wijans, 1950; Gemert & Duyff, 1950).

En 1951, Bray y sus colegas de la Universidad de Birmingham en Inglaterra publicaron la primera de una serie extensa de artículos referentes a la cinética de la formación de ácido benzoico a partir de benzamida, tolueno, alcohol benzílico y benzaldehído, y su conjugación con glicina y ácido glucurónico (Bray et al, 1951).

En 1953, Dost publicó la primera edición de su libro en Alemania (Dost, 1953), *Der Blüstpiegel*, que fue un libro sobresaliente para su época y que cubría completamente el denominado modelo unicompartimental abierto con sus diferentes formas de entrada. En 1968 se publicó una edición revisada de este libro, intitulado *Grundlagen der Pharmacokinetik*.

1953 marca el fin del periodo que puede denominarse como “los orígenes” del tema de la farmacocinética.

I.1.2 El Periodo de 1954 a 1961. La consolidación

El siguiente periodo, de 1954 a 1961, puede denominarse como de “consolidación”, durante esos 8 años aparecieron una gran cantidad de artículos donde se investigaba la farmacocinética de muy diversos medicamentos, en base a modelos multicompartimentales, poblacionales y algunos basados fisiológicamente.

En 1954 Butler et al publicaron un artículo importante relacionado con la eliminación, acumulación, tolerancia y regímenes de dosificación del fenobarbital. Esta droga tiene un tiempo de vida media de eliminación muy largo, variando desde 2 a 6 días en el ser humano. Ellos demostraron que cuando se administra este medicamento una vez al día, ocurre acumulación aún en el duodécimo día. También demostraron que la concentración de droga en el plasma, durante un día en estado estacionario, se eleva hasta alcanzar un máximo y después decae, aún cuando el tiempo de vida media sea muy largo.

Los estudios de la cinética de la eliminación de glucosa de la sangre durante y después de infusión intravenosa continua (Jokipii & Turpeinen, 1954), así como la rapidez de absorción de

agua en el estómago de seres humanos (Scholar & Code), son considerados como parte de la literatura clásica de fisiología pero también son importantes en farmacocinética. En 1955 Sapirstein definió matemáticamente el concepto de aclaramiento intercompartimental y lo aplicó al cálculo de volúmenes de distribución y aclaramientos de creatinina inyectada a perros por vía intravenosa. Similarmente el aclaramiento plasmático fue primeramente definido en el artículo publicado por los alemanes Hoening y Schück en 1956.

Durante este periodo, desde el laboratorio de Farmacología Química del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, Brodie publicó varios de sus artículos clásicos en farmacología, que también son importantes en farmacocinética:

- Secreción gástrica de drogas (Shore et al, 1957).
- Cinética de penetración de drogas y otros compuestos extraños dentro del cerebro y fluidos cerebrospinales (Mayer et al, 1957; Brodie et al, 1960).

En 1958, desde la escuela de Farmacia de la Universidad de California en San Francisco, Riegelmann y Cromwell, iniciaron sus contribuciones en el área de la farmacocinética con un artículo respecto a la absorción rectal de la droga.

En 1959, Nelson de la escuela de Farmacia de la Universidad de California en San Francisco y luego trabajara en la Universidad Estatal de New York en Búfalo, hizo una gran cantidad de contribuciones a la farmacocinética y a la biofarmacéutica., de las que la más importante fue la caracterización de la absorción de medicamentos con velocidad controlada por difusión (Nelson, 1959; Nelson & Schaldemose, 1959).

En 1959 Edelman y Liebman explicaron 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. En el mismo año, Duncan y Raventós analizaron la farmacocinética del haloetano como agente anestésico. Reportaron que el haloetano en el torrente sanguíneo arterial alcanzaba 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, y que durante el proceso de eliminación del haloetano, su concentración en la sangre arterial disminuía logarítmicamente con una vida media de 14 minutos. Otras contribuciones importantes durante este periodo fueron:

- La publicación de una ecuación integral fundamental (Stephenson, 1960)
- La introducción de un método de ajuste de curvas basado en ecuaciones poliexponenciales (Perl, 1960)
- La introducción y uso de computadoras analógicas para el ajuste y simulación de datos farmacocinéticos (Garret et al, 1960; Wiegand & Taylor, 1960).
- La aplicación de la farmacocinética a diseño de regímenes de dosificación de sulfonamidas y antibióticos (Krueger & Thiemer, 1960).

I.1.3 El primer periodo de crecimiento, 1961-1972

En 1961, Wagner publicó un artículo de revisión intitulado “Biofarmacéutica: Aspectos de Absorción “, el cual capturó la atención de muchos farmacéuticos y otros investigadores. Esta publicación junto con la de Nelson (Nelson, 1961) incrementaron el interés en el área. Durante este periodo aparecieron una gran cantidad de libros, entre los que se pueden mencionar:

- The Mathematical Approach to Physiological Problems (Riggs, 1963)
- Uptake and Distribution of Anesthetic Agents (Papper & Kitz, 1963)

- Pharmacogenetics (Kalow, 1965)
- Drug and Tracer Kinetics (Rescigno & Segré, 1966)
- Grundlagen der Pharmacokinetik (Dost, 1968)
- Multicompartment Models for Biological Systems (Atkins, 1969)
- Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics (Wagner, 1971 a)
- Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (Notari, 1971)
- Schering Workshop on Pharmacokinetics (Raspé, 1970)
- Tracer Methods for in vivo Kinetics (Shipley & Clark, 1972)

En 1962 se celebró en Bortsel, Alemania, el primer Simposium que incorporó el término farmacocinética en su nombre: Pharmakokinetik und Arzneimitteldosierung. Las memorias de estos *Simposia* se publicaron subsecuentemente en el volumen 12 de Antibiótica and Quimioterapia.

En 1963, Wagner y Nelson publicaron 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 unicompartimental abierto. Un método análogo pero basado en un modelo bicompartimental abierto, fue propuesto por Loo & Riegelmann en 1968.

En 1964 Shaney et al publicaron una forma de representar modelos mamilares de N compartimientos mediante modelos de dos compartimientos. Sin embargo, el problema de la eliminación de términos exponenciales en las ecuaciones poliexponenciales fue tratado nuevamente hasta muchos años después (Wagner, 1976 a; Ronfeld & Benet, 1977). Estos artículos teóricos sugerían que si se le administra la misma droga a un grupo de individuos mediante la misma ruta de administración, y si los datos resultantes de la evolución de la concentración de la droga en la sangre se ajustan mediante ecuaciones poliexponenciales con el número óptimo de términos por conjunto de datos, diferentes sujetos podrían requerir diferente número de términos. La verificación experimental de esta predicción se realizó en 1976 con los datos empíricos de Kalow et al. (Endreyi et al, 1976).

Beckett y Rowland relacionaron las variaciones diurnas del pH de la orina con el aclaramiento renal de una droga. En su artículo (Beckett & Rowland, 1965) presentaron una larga serie de investigaciones que ha tenido implicaciones en terapia, evaluación de productos farmacéuticos utilizando datos de excreción urinaria, e investigación básica en pruebas de «doping» de deportistas.

Los artículos de Levy (Levy & Nelsonj, 1965; Levy, 1966 ; Levy et al, 1969 ; Nagashima et al, 1969) consideran la cinética de la respuesta farmacológica y resaltan la importancia de las interrelaciones entre la intensidad y duración de una respuesta farmacológica y la concentración de droga en el plasma.

El ajuste simultáneo de los datos de concentración de norepinefrina en la sangre y de la presión sanguínea contra tiempo, realizado por Segré, también fue un avance importante en el área de la farmacocinética (Segré, 1968). En ese mismo año Wagner propuso una ecuación logística logarítmica para relacionar la intensidad de la respuesta a la concentración en la sangre (Wagner, 1968 a)

En 1965 Wagner et al publicaron una ecuación simple para estimar las concentraciones promediadas en el tiempo en estado estacionario de la droga, C_{av} (en sangre, suero o plasma), a partir del factor de disponibilidad, F, la dosis, D, administrada con periodo t, el volumen de distribución, V, y el coeficiente de rapidez de eliminación aparente, k, que se muestra en la ecuación (4). En la época de su publicación, esta ecuación fue clasificada como un modelo unicompartimental abierto. Gibaldi y Weintraub demostraron más tarde que en sistemas multicompartimentales, la ecuación (4) podría ser escrita como la ecuación (5), donde λ_z es el

coeficiente exponencial terminal y el producto $V\lambda_z$ es el aclaramiento (Gibaldi & Weintraub, 1971)

$$C_{av} = \frac{FD}{vk\tau} \quad (4)$$

$$C_{av} = \frac{FD}{V\lambda_z\tau} \quad (5)$$

Años más tarde, se demostró que debe multiplicarse ambos lados de la ecuación (5) por el volumen de distribución en estado estacionario, V_{ss} , con la finalidad de obtener la cantidad de droga en el organismo para un sistema multicompartmental (Perrier & Gibaldi, 1973).

Fue durante este periodo cuando Garrett ilustró la utilidad de la computación analógica (Garrett & Lambert, 1966), mientras que Berman publicó detalles de su programa para modelos farmacocinéticos no lineales, denominado SAAM, utilizado en la construcción de modelos en grandes computadoras digitales (Berman & Weiss, 1966)

Las matemáticas de la rapidez de acumulación de droga en el modelo unicompartimental lineal abierto fueron primeramente consideradas en 1968 (Wagner & Northam, 1968; Van Rossum, 1968). Un año más tarde se reportaron las soluciones matemáticas para alcanzar las dosis requeridas en estado estacionario de una gran cantidad de medicamentos, considerando modelos abiertos uni y bicompartimentales con absorción de primer orden (Wagner, 1969).

En 1968 se reportaron los primeros modelos basados fisiológicamente para la farmacocinética de drogas en riñones artificiales (Dedrick & Bischoff, 1968).

Entre 1967 y 1969 se publicaron varios artículos que han llegado a ser parte de la farmacocinética clásica, entre ellos:

- a) Un nuevo método para estimar la biodisponibilidad de la droga (Wagner, 1967).
- b) Simplificaciones en análisis farmacocinética mediante la consideración de que el organismo exhibe propiedades de un compartimento sencillo (Riegelman et al, 1968 a).
- c) La relación entre la concentración de la droga y su cantidad en el organismo (Gibaldi et al, 1969).
- d) La influencia de la ruta de administración sobre el área bajo la curva de concentración en el plasma contra tiempo (Harris & Riegelman, 1969; Gibaldi & Feldman, 1969).
- e) El efecto del modo de administración sobre la distribución de la droga en un sistema bicompartimental abierto (Gibaldi, 1969).
- f) Términos volumétricos en farmacocinética (Ronfeld y Benet, 1969), y
- g) Un programa de cómputo denominado NONLIN para farmacocinética no lineal en computadoras digitales (Metzler, 1969).

En 1970 Suzuki et al (Suzuki et al, 1970, 1, b) y Ho & Higuchi en 1971, discutieron modelos difusionales multicompartmentales para la absorción de drogas neutras, ácidas, básicas y anfóteras, aplicando la teoría de absorción bucal de ácidos n-alkanoicos. Esos fueron los primeros de una larga serie de artículos que emplearon tal modelo.

Es sencillo interpretar las curvas concentración-tiempo aparentemente multiexponenciales por medio de modelos compartimentales lineales, sin embargo, el enlace proteínico plasmático o tisular de las drogas son a menudo procesos no lineales. Durante 1971 varios autores discutieron a cerca de tal no linealidad y desarrollaron modelos útiles (Gillette, 1971; Coffey et al, 1971; DiSanto, 1971; Wagner, 1971).

Al final de este periodo, es decir en 1972, Benet publicó el primer tratado general acerca de modelos mamilares lineales (Benet, 1972). Este fue seguido por tratados similares escritos por otros autores (Vaughan & Trainer, 1975; Pedersen, 1978).

I.1.4 El segundo periodo de Crecimiento (1973-1979)

Durante este periodo la literatura farmacéutica creció a muy alta velocidad. Al final de 1972 había varias revistas que publicaban artículos farmacocinéticos. Por ejemplo:

- Journal of Pharmaceutical Sciences
- European Journal of Clinical Pharmacology (desde Vol 3, No. 1, Dec 1970)
- International Journal of Clinical Pharmacology and Biopharmacy
- Clinical Pharmacology and Therapeutics
- Journal of Clinical Pharmacology

Durante el sexenio 1973-79, estas revistas continuaron publicando todo o en parte, artículos farmacocinéticos, y en algunos casos el número se incrementó año con año.

Sin embargo, muchos de esos artículos publicados deseaban su propio forum, por lo que se empezaron a editar revistas especializadas. Las más importantes entre ellas son:

- Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. Inicio: Febrero, 1973
- Clinical Pharmacokinetics. Inicio: Enero, 1976.
- Biopharmaceutics and Drug Dispositions. Inicio: Julio 1979.
- European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.
- International Journal of Pharmaceutics and Therapeutic Drug Monitoring.

También, entre 1973-78 se publicaron varios libros, entre ellos:

- Drug Dosage Form Design and Bioavailability (Swarbric, 1973)
- Pharmacokinetic (Gladtko and von Huttingberg, 1973)
- Clinical Pharmacokinetics. A Symposium. (Levy, 1974a)
- Basics of Bioavailability and Description of Upjohn Single Dose Study Design (Chodos and Di Santo, 1974)
- Anesthetic Uptake and Action (Eger, 1974)
- Manual de Iniciación de la Biofarmacia. Farmacocinética Aplicada. (Plá Delfina y Pozo Ojeda, 1974)
- Pharmacology and Pharmacokinetics (Teorell et al. 1974)
- Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics (Wagner, 1975)
- Drug Disposition and Pharmacokinetics with a Consideration of Pharmacological and Clinical Relationships (Curry, 1974)
- Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. An Introduction. Second Edition (Notary, 1975)
- Pharmacokinetics (Gibaldi and Perrier, 1975)
- Industrial Bioavailability and Pharmacokinetics Guidelines, Regulations and Controls (Martin and Doluisio, 1977)
- Drug Disposition and Pharmacokinetics. Second edition (Curry, 1977)
- Clinical Pharmacokinetics. Proceedings of an International Symposium at Salzgitter-Ringelheim (Ritschell, 1977)
- Pharmacokinetics (Schöfeld, 1978)
- Pharmacokinetics, an Introduction (Gladtko, 1979)
- Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics (Niazi, 1979)
- Drug Disposition in Humans. The Basis of Clinical Pharmacology (Creasey, 1979)

I.1.5 Modelos Desarrollados Durante el Segundo Periodo de Crecimiento:

Modelos para eliminación a través del hígado intacto. En 1963, Tait publicó el uso de esteroides marcados isotópicamente estableciendo que la rapidez de aclaramiento metabólico puede ser considerada como el flujo sanguíneo a través de un órgano hipotético que extrae el esteroide completa y exclusivamente (Tait, 1963), dando también ejemplos en los que el aclaramiento hepático de las hormonas disminuía tanto por el cambio de la inclinación en la posición derecha del cuerpo como por el estado de enfermedad tales como cirrosis y fallo congestivo del corazón.

Durante esa época se desarrollaron dos tipos de modelos que intentan describir la eliminación de sustratos a partir de hígado intacto. A uno de esos modelos se le conoce como **modelo de órgano bien mezclado** (Pang & Rowland, 1977 a, b, c) o modelo reequilibrio venoso (Bass, 1979). Fue primero desarrollado por Rowland (Rowland et al, 1973) pero muchos otros autores han hecho contribuciones significativas (Gibaldi & Feldman, 1969; Gibaldi et al, 1971; Terrier & Gibaldi, 1972; Terrier et al, 1973 a; Evans et al, 1973; Shand et al, 1973, 1975 y 1976; Brand et al, 1973; Branco & Shand, 1976; Wilkinson, 1975; Wilkinson & Shand, 1975; Wilkinson & Schenker, 1976; Pang y Rowland, 1977 a, b, c; Mc Lean et al, 1978; Kornhauser et al, 1978). Al otro modelo se le denomina **modelo de tubos paralelos** (Pang y Rowland, 1977 a), así como modelo de perfusión sinusoidal (Bass, 1979). En términos más cuantitativos ha sido más claramente establecido por Bass et al (Bass et al, 1976, 1977, 1978; Braceen & Bass, 1979), pero varios otros investigadores han participado en su evolución (Goresky & Bach, 1970; Winkler et al, 1973; Goresky et al, 1973, Winkler et al, 1974; Keiding et al, 1976; Keiding, 1976; Keiding and Chiarantini, 1978; Bass & Robinson, 1979). Este último modelo tiene tanto una forma primitiva no distribuida como una forma distribuida (Bass, 1979). El modelo bien mezclado describe al hígado como un compartimiento bien agitado con la droga en la sangre venosa hepática permaneciendo en equilibrio con su concentración en el hígado. El modelo de tubo paralelo considera al hígado como una serie de tubos paralelos con enzimas distribuidas eventualmente alrededor de los tubos y que la concentración de la droga declina a lo largo de la longitud de cada tubo. Uno de los artículos de Bass explica la diferencia entre ambas teorías (Bass, 1979). Hay datos experimentales que soportan ambos modelos y algunos datos empíricos que nos son explicados adecuadamente por ninguna de las dos teorías (Pang & Gillete, 1978). La analogía entre el órgano aislado limitado por perfusión y el modelo bicompartimental abierto con eliminación desde el compartimiento periférico provee de una base fisiológica para los modelos compartimentales farmacocinéticos clásicos (rowland et al, 1973). Los artículos citados en esta sección también explican que el aclareamiento hepático está determinado por el flujo sanguíneo en el hígado, la actividad de enzimas que metabolizan la droga, y el enlace de la droga en la sangre a proteínas serosas y elementos celulares.

A partir de los hallazgos experimentales y las consideraciones teóricas, se han derivado una gran cantidad de ecuaciones muy útiles que relacionan a variables tales como el área total bajo la curva, concentración en la sangre-tiempo (AUC), la dosis intravenosa (D) o dosis oral (D_{po}), el aclaramiento de la droga (CL) la disponibilidad (F), la relación de extracción (E) y el flujo efectivo de sangre en el hígado (Q). Para un medicamento que es exclusivamente eliminado por el metabolismo del hígado y completamente absorbido, una forma de escribir dichas relaciones es mostrada en las ecuaciones (6) y (7), donde CL_H es el aclaramiento hepático, CL_H es el aclaramiento hepático intrínseco, $F = 1-E$ y $V_{max, i}$ y $K_{m, i}$ son las velocidades máximas y constantes de Michaelis para las diferentes reacciones de biotransformación que ocurren en el hígado.

$$CL_H = \frac{1}{\frac{1}{Q} + \frac{1}{CL_H / F}} \quad (6)$$

$$\frac{CL_H}{F} = \sum_{i=1}^n \frac{V_{\max,i}}{K_{m,i}} \quad (7)$$

Puede verse, a partir de la ecuación (6) que cuando el aclaramiento hepático es pequeño respecto al flujo sanguíneo, entonces:

$$\frac{CL_H}{F} \gg \frac{1}{Q} \quad (8)$$

Consecuentemente, el aclaramiento hepático de la droga es controlado por la reacción o reacciones del metabolismo y es esencialmente independiente del flujo sanguíneo en el hígado. Inversamente, cuando el aclaramiento hepático intrínseco es grande en comparación al flujo sanguíneo, el aclaramiento hepático de la droga se aproxima al flujo sanguíneo hepático.

Tratamiento General de Modelos Mamilares Lineales. Como se indicó anteriormente, Benet publicó métodos que permiten obtener expresiones integradas para la cantidad de droga en el compartimiento central o en cualquier compartimiento periférico de un modelo multicompartimental mamilar, donde la eliminación podría ocurrir desde uno o más compartimientos, con la condición de que la entrada ocurriese siempre solamente en el compartimiento central (compartimiento número 1), (Benet, 1972 b). Posteriormente Vaughn y Trainor derivaron una ecuación general para un modelo mamilar con n compartimientos y lo utilizaron para definir ecuaciones de disponibilidad para el compartimiento central cuando la entrada de la droga toma lugar en el compartimiento central o en algún compartimiento periférico. Tal ecuación describe la trayectoria entera de la droga y su tiempo de residencia en un compartimiento en particular después de administración intravenosa, intramuscular, oral o rectal (Vaughn & Trainor, 1975). Más tarde, Pederson publicó otro tratamiento general para la entrada dentro de uno o más compartimientos y la eliminación desde uno o más compartimientos. Él describió dos formulaciones: una basada completamente en transformadas de Laplace y la otra que evita las transformadas de Laplace de las funciones de entrada y el uso de integrales de convolución, siendo importante cuando se involucran funciones de entrada complejas que no tienen una transformada de Laplace simple (Pederson, 1978).

Modelos para Quimioterapia del Cáncer. Jusko propuso un modelo farmacodinámico para el análisis cuantitativo de curvas de supervivencia celular-dosis-tiempo, producidas por la administración de agentes quimioterapéuticos de ciclo celular específico (Jusko, 1973). Himmelstein y Bischoff desarrollaron modelos predictivos para simular poblaciones celulares cancerígenas bajo tratamiento con drogas citotóxicas, tanto con drogas de acción directa como con drogas de ciclo celular específico. Ellos combinaron modelos de cinética de crecimiento celular con modelos farmacocinéticos simples para completar el sistema de interacción droga-célula (Himmelstein y Bischoff, 1973 a). Estos modelos fueron aplicados al tratamiento de leucemia L1210 con ARA-C (1-b-arabinofuranosilcitosina) y simularon la dosificación para varios tratamientos. Los datos simulados concordaron muy bien con los datos experimentales (Himmelstein y Bischoff, 1973 b). Chen y Gross hicieron una revisión de modelos farmacocinéticos basados en mecanismos fisiológicos para drogas anticancerígenos (Chen y Gross, 1979 a).

Otros modelos farmacocinéticos basados fisiológicamente. La formulación farmacocinética fisiológica a la modelación de la distribución de la droga fue revisada por Himmelstein y Lutz (Himmelstein y Lutz, 1979). Una ventaja de tal modelación es que permite extrapolación fuera del intervalo de los datos experimentales, con cierta confianza si los mecanismos de transporte son suficientemente bien entendidos. Otra ventaja es que se puede escalar desde especies de un tamaño a otras más grandes o pequeñas. Los compartimientos de tales modelos corresponden a

espacios anatómicos de manera que las interacciones bioquímicas, incluyendo los efectos de las drogas o farmacodinamia, pueden ser incorporadas al modelo.

Dos métodos experimentales son importantes con respecto a estos modelos. Rane et al describieron un método que permite predecir aclaramiento para un modelo in vivo a partir de datos de cinética enzimática obtenidos in vitro. Ellos reportaron una correlación remarcablemente buena entre el aclaramiento hepático predicho por el método y el aclaramiento observado en preparaciones aisladas de hígado. El método utiliza la ecuación (7) (Rane et al, 1977). Los parámetros importantes en el desarrollo de modelos basados fisiológicamente son los coeficientes de reparto tejido/plasma. La estimación de dichos parámetros ha sido discutida por Chen & Gross, 1979 b.

Modelos Estocásticos. Varios artículos tienen que ver con teoría estocástica de sistemas uni o bicompartimentales (Purdue, 1974), así como con la solución de sistemas n compartimentales con probabilidades de transición irreversibles dependientes del tiempo (Cardenas y Matis, 1974). Además, en 1976, se publicó un modelo estocástico general independiente del tiempo (Faddy, 1976). Vaughan y Hope discutieron las aplicaciones y ventajas de un modelo farmacocinético recirculatorio estocástico para representar la distribución y la eliminación de la droga (Vaughan & Hope, 1979)

Modelos de Enlace Lineal Proteína plasmática-tejido. Levy y Yacobi demostraron que el aclaramiento plasmático total de droga (warfarin) altamente enlazada a la proteínica plasmática en ratas es una función lineal de la droga no enlazada libre en el plasma (Levy & Yacobi, 1974 b; Yacoby & Levy, 1975 y 1977).

Gillete publicó artículos que ilustran la importancia del enlace tisular y en las proteínas plasmáticas sobre la disponibilidad de las drogas (Gillete, 1971 y 1973; Gillete y Pang, 1977). La literatura con respecto a dichos tipos de enlace ha sido revisada por Wagner, 1973 b y Jusko & Gretch, 1976. Los modelos farmacocinéticos simples que incorporan enlace lineal proteína plasmática-tejido y eliminación de primer orden de drogas no enlazadas libres fueron estudiadas intensamente a finales de los 70's (Wagner, 1976b; Gibaldi & McNamara, 1978)

En 1975, Wilkinson y Shand, basándose en la ecuación de Gillete (Gillete, 1971) propusieron que la siguiente ecuación (8) podría aplicarse para calcular el volumen de distribución aparente de una droga con respecto a la concentración de la droga total en la circulación sistémica:

$$V = V_B + V_T \left(\frac{f u_b}{f u_T} \right)$$

Aquí V_B representa al volumen de la sangre, V_T al volumen de otros tejidos en los cuales se distribuye la droga, mientras que $f u_T$ y $f u_B$ son las fracciones de la droga presente en forma enlazada en tejido y sangre, respectivamente (Wilkinson & Shand, 1975). En 1978, Gibaldi y Mc Namara derivaron una ecuación con la misma forma que la ecuación (8) pero los símbolos fueron definidos como: V_B = volumen plasmático, V_T = diferencia entre los volúmenes de agua y sangre totales en el cuerpo, $f u_T$ = fracción promedio ponderada de la droga en el espacio extraplasmático, y V = volumen de distribución en estado estacionario (Mc Namara y Gibaldi, 1978). Esta es una interpretación considerablemente diferente de la ecuación original. Esta última ecuación fue utilizada posteriormente para derivar algunas otras interrelaciones que tienen que ver con el efecto de la proteína plasmática y el enlace tisular sobre la vida media biológica de las drogas (Gibaldi et al, 1978). Sin embargo, Öie y Tozer puntualizaron que la Interpretación de Gibaldi y Mc Namara no tomaba en cuenta que las proteínas plasmáticas también están distribuidas en los fluidos extracelulares. Ellos derivaron una expresión mucho más compleja para el volumen de distribución (Öie & Tozer, 1979).

Modelos Farmacocinéticos no Lineales. La evidencia de la no linealidad en la farmacocinética fue descubierta desde la década de los 30's, con la observación de que el alcohol etílico algunas veces se elimina a velocidad fija, independientemente de su concentración. En 1973 Wagner publicó un artículo donde hizo una revisión que contiene alrededor de 160 referencias en las que se sugiere evidencia de no linealidades en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de medicamentos y en la farmacodinamia de la acción de la droga. Una revisión posterior, en 1976, (Jusko & Gretch, 1976) también presentó una gran cantidad de evidencias no linealidades.

Por medio de simulaciones y consideraciones teóricas se demostró que el incremento aparente en la vida media biológica de una droga al aumentar la dosis, podría ser el resultado de la inhibición del producto si la constante de disociación para el complejo metabolito-enzima es apreciablemente menor que la constante de Michaelis del complejo enzima-droga, siempre y cuando las concentraciones del metabolito permanezcan relativamente constantes y el nivel de la droga en el organismo no exceda apreciablemente la constante aparente in vivo de Michaelis (Terrier et al, 1973 b). En 1977 Wilkinson et al publicaron un modelo basado en consideraciones fisiológicas que describe la evolución temporal completa de la concentración de alcohol en la sangre después de cuatro diferentes dosis de alcohol administradas oralmente (Wilkinson et al, 1977). Si la eliminación obedece una cinética de Michaelis-Menten, la rapidez de acumulación depende no solamente de las magnitudes de la velocidad máxima y de la constante de Michaelis sino también de la rapidez de la entrada de droga al organismo. A finales de los 70's varios investigadores llevaron a cabo simulaciones de la evolución de la acumulación de fenitoína, una droga cuya eliminación obedece una cinética de Michaelis-Menten (Wagner, 1978; Ludden et al, 1978; Lam & Chiou, 1979). Dichas predicciones teóricas concordaron muy bien con las concentraciones observadas de la fenitoína en el organismo (Allen et al, 1979).

En 1979 Kunka y Mattocks demostraron que uno de los modelos no lineales de DiSanto (1971) y Wagner (191 b) describen adecuadamente la farmacocinética de la acetozalamida en conejos (Kunka y Mattocks, 1979). Su modelo involucra dos sitios enlazante de tejidos saturables y eliminación de primer orden de droga libre. En 1973 Evans presentó un modelo en el que predice la eliminación de propranolol en el hígado de rata. Este artículo de Evans se distinguió por que es el único trabajo de modelación basada fisiológicamente en el cual los parámetros fueron simultáneamente ajustados estadísticamente a los datos experimentales (Evans et al, 1973).

Varias simulaciones de la evolución de los perfiles de concentración de droga en el plasma incorporando enlace tisular y/o proteínico no lineal, fueron llevadas a cabo a finales de los 70's. McNamara publicaron una revisión en 1979 (Mc Namara et al, 1979). Una de las conclusiones de estos trabajos fue que los modelos de enlace proteínico y/o tisular no lineales siempre tendrán una fase de distribución pronunciada después del cese de una infusión para cualquier tiempo de duración, mientras que en un sistema farmacocinético lineal la fase de distribución tiende a desaparecer mientras más grande sea el tiempo de infusión. Sin embargo en sistemas lineales no es solo el tiempo de infusión sino la proporción $C_2\lambda_1/C_1\lambda_2$ la que determina el grado de desaparición de la fase de distribución (Kampman, 1979), siendo C_1 y λ_1 los coeficientes preexponencial y exponencial del primer término, mientras que C_2 y λ_2 lo son para el segundo término de la ecuación biexponencial de un sistema lineal luego de una administración intravenosa.

En 1976, Chau escribió un artículo en el que explicó como pueden utilizarse gráficas de dosis-área y concentración inicial contra área para estudiar procesos no lineales y probó un teorema general asumiendo cinética de eliminación tipo Michaelis-Menten y enlace tisular tipo Langmuir (Chau, 1976).

Bibliografia:

- ALBERT, K. S., BROWN, S. W., JR., DESANTE, K. A., DISANTO, A. R., STEWART, R. D. and CHEN. T. T. (1979) Double latin square study to determine variability and relative bioavailability of methylprednisolone. *J. Pharm. Sci.* 68: 1312-1316.
- ALLEN, J. P., LUDDEN, T. M., BURROW, S. R., CLEMENTI, W. A. and STAVCHANSKY, S. A. (1979) Phenytoin cumulation kinetics. *Clin. Pharmac. Ther.* 26: 445-448.
- AMIDON, G. L., PAUL, M. J. and WELLING, P. G. (1975) Model-independent prediction methods in pharmacokinetics: Theoretical considerations. *Mathl. Big. Sci.* 25:259-272.
- ATKINS, G. L. (1969) *Multicompartment Models for Biological Systems*, Methuen, England.
- BASS, L., KEIDING, S., WINKLER, K. and TYGSTRUP, N. (1976) Enzymatic elimination of substrates flowing through the intact liver. *J. Theor. Biol.* 61 : 393-409.
- BASS, L. and BRACKEN, A. J. (1977) Time-dependent elimination of substrates flowing through the liver or kidney. *J. Theor. Biol.* 67: 637-652.
- BASS, L., ROBINSON, P. and BRACKEN, A. J. (1978) Hepatic elimination of flowing substrates: The distributed model. *J. Theor. Biol.* 72:161-184.
- BASS, L. (1979) Current models of hepatic elimination. *Gastroenterologia* 76:1504-1505.
- BASS, U. and ROBINSON, P. (1979) How small is the functional variability of liver sinusoids? *Applied Mathematics reprint No, 110*, Dept. of Mathematics, University of Queensland, Brisbane, Australia.
- BECKETT, A. H. and ROWLAND, M. (1965) Urinary excretion kinetics of amphetamine in man. *J. Pharm. Pharmacol.* 17:628-639.
- BENET, L. Z. and CHIANG, C.-W., N. (1972a) The use of deconvolution methods in pharmacokinetics. In *Abstracts of Papers Presented at the 13th National Meeting of the APhA Academy of Pharmaceutical Sciences*, Chicago, November 5-9, 1972, Vol. 2, No. 2, pp. 169-171.
- BENET, L. Z. (1972b) General treatment of linear mammillary models with elimination from any compartment as used in pharmacokinetics. *J. Pharm. Sci.* 61: 536-540.
- BENET, L. Z. (ed) (1976) *The Effect of Disease States on Drug Pharmacokinetics*. Academy of Pharmaceutical Sciences, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.
- BENET, L. Z. (1978) Effect of route of administration and distribution on drug action. *J. Pharmacok. Biopharm.* 6: 559-585.
- BENET, L. Z. and GALEAZZI, R. L. (1979) Noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution. *J. Pharm. Sci.* 68:1071-1074.
- BERMAN, M. and SCHOENFELD, R. (1956) Invariants in experimental data in linear kinetics and the formation of models. *J. appl. Physiol.* 27: 1361-1370.
- BERMAN, M. and WEISS, M. F. (1966) *SAAM Manual*, Public Health Service Manual No. 1703, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- BISCHOFF, K. B. and DEDRICK, R. L. (1968) Thiopental pharmacokinetics. *J. Pharm. Sci.* 57: 1347-1357.
- BISCHOFF, K. B., DEDRICK, R. L., ZAHARKO, D. S. and LONGSTRETH, J. A. (1971) Methotrexate pharmacokinetics. *J. Pharm. Sci.* 60:1128-1133.
- BOXER, G. E. and JELINEK, V. C. (1948) Streptomycin in the blood: Chemical determinations after single and repeated intramuscular injections. *J. Pharm. exp. Ther.* 92: 226-235.
- BOXENBAUM, H. G., RIEGELMAN, S. and ELASHOFF, R. M. (1974) Statistical estimations in pharmacokinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 2: 123-148.
- BRACKEN, A. J. and BASS, L. (1979) Statistical mechanics of hepatic elimination. *Mathl. Big. Sci.* 44:97-120.
- BRANCH, R. A., NIES, A. S. and SHAND, D. G. (1973) The disposition of propranolol VIII. General implications of the effects of liver blood flow on elimination from the perfused rat liver. *Drug Metab. Dispos.* 1: 687-690.
- BRANCH, R. A. and SHAND, D. G. (1976) Propranolol disposition in chronic liver disease: A physiological approach. *Clin. Pharmacok.* 1: 264-279.
- BRAY, H. G., THORPE, W. V. and WHITE, K. (1951) Kinetic studies of the metabolism of foreign organic compounds I. The formation of benzoic acid from benzamide, toluene, benzyl alcohol and benzaldehyde and its conjugation with glycine and glucuronic acid in the rabbit. *Biochem. J.* 48: 88-96.
- BRODIE, B. B., KURZ, H. and SCHANKER, L. S. (1960) The importance of dissociation constant and lipid solubility in influencing the passage of drugs into the cerebrospinal fluid. *J. Pharmac. exp. Ther.* 130: 20-25.
- BUCHANAN, A. (1847) Physiologic effects of the inhalation of ether. *London Med. Gaz.* 39: 715-717.
- BURNS, J. J., CONNEY, A. H. and KOSTER, R. (1963) Stimulatory effect of chronic drug administration on drug-metabolizing enzymes in liver microsomes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 104: 881-893,

- BUTLER, T. C., MAHAFFE, C. and WADDEL, W. J. (1954) Phenobarbital: Studies of elimination, accumulation, tolerance and dosage schedules. *J. Pharmac. exp. Ther.* 111: 425-435.
- BUTLER, T. C. (1958) Termination of drug action by elimination of unchanged drug. *Fedn. Proc.* 17: 1158-1162.
- BUTLER, R. A. (1964) Pharmacokinetics of halothane and ether. *Br. J. Anesth.* 36: 193-199.
- CABANA, B. E., VAN HARKEN, D. R., HOTTENDORF, G. H., DOLUISIO, J. T., GRIFFEN, W. O., JR., BOURNE, D. W. A. and DITTERT, L. W. (1975) The role of the kidney in the elimination of cephalosporin in man. *J. Pharmacok. Biopharm.* 3: 419-438.
- CARDENAS, M. and MATIS, J. H. (1974) On the stochastic theory of compartments: Solution for n-compartment system with irreversible time-dependent transition probabilities. *Bull. Math. Biol.* 36: 489-504.
- CHAU, N. P. (1976) Area-dose relationships in nonlinear models. *J. Pharmacok. Biopharm.* 4: 537-551.
- CHEN, H.-S. G. and GROSS, J. F. (1979a) Physiologically based pharmacokinetic models for anticancer drugs. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2: 85-94.
- CHEN, H.-S. G. and GROSS, J. F. (1979b) Estimation of tissue-plasma partition coefficients used in physiological pharmacokinetic models. *J. Pharmacok. Biopharm.* 7:117-125.
- CHODOS, D. J. and DISANTO, A. R. (1974) *Basics of bioavailability and description of the Upjohn single dose study design.* The Upjohn Company, Kalamazoo, MI.
- COFFEY, J. J., BULLOCK, F. J. and SCHOENEMANN (1971) Numerical solution of nonlinear pharmacokinetic equations: Effects of plasma protein binding on drug distribution and elimination. *J. Pharm. Sci.* 60: 1623-1628.
- COLRURN, W. A., SHEN, D. and GIBALDI M. (1976) Pharmacokinetic analysis of drug concentration data obtained during repetitive drug administration. *J. Pharmacok. Biopharm.* 4: 469-489. History of pharmacokinetics 555
- CORNFIELD, J., STEINFELD, J. and GREENHOUSE, S. W. (1960) Models for interpretation of experiments using tracer compounds. *Biometrics* 16: 212-234.
- COTLER, S., HOLAZO, A., BOXENBAUM, H. G. and KAPLAN, S. A. (1976) Influence of route of administration on physiological availability of levodopa in dogs. *J. Pharm. Sci.* 65: 822-827.
- CREASEY, W. A. (1979) *Drug Disposition in Humans. The Basis of Clinical Pharmacology.* Oxford University Press, New York, N.Y.
- CUCINELL, S. A., CONNEY, A. H., SANSUR, M. and BURNS, J. J. (1965) Drug interactions in man I. Lowering effect of phenobarbital on plasma levels of bishydroxycoumarin (Dicumarol) and diphenylhydantoin (Dilantin). *Clin. Pharmacol. Ther.* 6: 420-429.
- CURRY, S. (1974) *Drug Disposition and Pharmacokinetics with a Consideration of Pharmacological and Clinical Relationships.* Blackwell (Lippincott), Philadelphia, PA.
- CURRY, S. H. (1977) *Drug Disposition and Pharmacokinetics* (2nd ed). Blackwell Scientific, London.
- CUTLER, R. E. and ORME, B. M. (1969) Correlation of serum creatinine concentration and kanamycin half-life. *J. Am. med. Ass.* 209: 539-542.
- CUTLER, D. J. (1978a) On the definition of the compartment concept in pharmacokinetics. *J. Theor. Biol.* 73: 329-345.
- CUTLER, D. J. (1978b) Linear systems analysis in pharmacokinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 6: 265-282.
- CUTLER, D. J. (1978c) Numerical deconvolution by least squares: Use of prescribed input functions. *J. Pharmacok. Biopharm.* 6: 227-241.
- CUTLER, D. J. (1978d) Numerical deconvolution by least squares: Use of polynomials to represent the input function. *J. Pharmacok. Biopharm.* 6: 243-263.
- CUTLER, D. J. (1979) A linear recirculation model for drug disposition. *J. Pharmacok. Biopharm.* 7:101-116.
- DEDRICK, R. L. and BISCHOFF, K. B. (1968) Pharmacokinetics in applications of the artificial kidney. *Chem. Engng. Progr. Symp. Ser.* 64: 32-44.
- DE JONG, S. E. and WUANS, M. (1950) The influence of divided doses of drugs on the duration of effect and integral of effect. *Acta. physiol. pharmacol. n-erl.* 1: 237-258.
- DETTLI, L., SPRING, P. and HABERSANG, R. (1967) Drug dosage in patients with impaired renal function. *Postgrad. Med. J.* 46: 32-35, Suppl.
- DETTLI, L. (1970) Multiple dose elimination kinetics and drug accumulation in patients with normal and with impaired kidney function. In: *Adv. Biosci.* 5. Schering Workshop on Pharmacokinetics, Berlin 1969, p. 39-54, Pergamon Press, New York.
- DETTLI, L. (1973) Translation of pharmacokinetics to clinical medicine. *J. Pharmacok. Biopharm.* 1: 403-418.

DISANTO, A. R. (1971) A new nonlinear pharmacokinetic model with specific application to methylene blue. Ph.D. dissertation, The University of Michigan.

DITBERT, U W., CRESSMAN, W. A., KAPLAN, S. A., RIEGELMAN, S. and WAGNER, J. G. (1972) *Guidelines for Biopharmaceutical Studies in Man*, Academy of Pharmaceutical Sciences, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., U.S.A.

DOMINGUEZ, R. and POMERENE, E. (1934) Studies of renal excretion of creatinine I. On the functional relation between the rate of output and the concentration in the plasma. *J. Biol. Chem.* 104: 449-471.

DOMINGUEZ, R. (1934) Studies of renal excretion of creatinine II. Volume of distribution. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 31: 1146-1150.

DOMINGUEZ, R., GOLDBLATT, H. and POMERENE, E. (1935) Kinetics of the elimination of substances injected intravenously (experiments with creatinine). *Am. J. Physiol.* 114: 240-254.

DOMINGUEZ R. and POMERENE, E. (1944) Kinetics of the disappearance of galactose from the plasma after a rapid intravenous injection. *Am. J. Physiol.* 141: 368-381.

DOMINGUEZ, R. and POMERENE, E. (1945a) Calculation of the rate of absorption of exogenous creatinine. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 60: 173-181.

DOMINGUEZ R. and POMERENE, E. (1945b) Recovery of creatinine after ingestion and after intravenous injection in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 58: 26-28.

DOMINGUEZ R., CORCORAN, A. C. and PAGE, J. H. (1947a) Mannitol: Kinetics of distribution, excretion and utilization in human beings. *J. Lab. clin. Med.* 32: 1192-1202.

DOMINGUEZ, R., GOLDBLATT, H. and POMERENE, E. (1947b) Kinetics of the excretion and utilization of xylose. *Am. J. Physiol.* 119: 429-438.

DOMINGUEZ R. (1950) Kinetics of elimination, absorption and volume of distribution in the organism. In: *Medical Physics II*, Yearbook Publishers, Chicago.

DOST, F. H. (1953) *Der Bliitspiegel-Kinetic der Konzentrationsabläufe in der KrieslaufJ~ssigkeit*. G. Thieme, Leipzig, p. 244.

DOST, F. H. (1968) *Grundlaoen den Pharmacokinetik*. G. Thieme, Leipzig.

DOST, F. H. (1970a) Line Prozedur zur fortlaufenden Messung von Absorptionsquoten nach dem Prinzip der Korrespondierenden Flächen. *Pharmac. Clin.* 2: 173-176.

DOST, F. H. (1970b) Transfer und Transit als Pharmacokinetische Mengenbeziehungen in Einem Multicompartment-Modell. *Deutsch. reed. Wschr.* 95:1713-1716.

DUNCAN W. A. M. and RAVENTOS, J. (1959) The pharmacokinetics of halothane anesthesia. *Br. J. Anaesth.* 31: 302-315.

EDELMAN, I. S. and LIEBMAN, J. (1959) Anatomy of body water and electrolytes. *Am. J. Med.* 27: 256-277,

EGER, E. (1974) *Anesthetic Uptake and Action*. Williams and Wilkins, Philadelphia.

ENDRENYI, L., INABI, T. and KALOW, W. (1976) Genetic study of amobarbital elimination based on its kinetics in twins. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20: 701-714.

EVANS, G. H., WILKINSON, G. R. and SHAND, D. G. (1973) The disposition of propranolol IV. A dominant role for tissue uptake in the dose-dependent extraction of propranolol by the perfused rat liver. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 186: 447-454.

FADDY, J. M. (1976) General time-independent stochastic model. *Biometrics* 32: 443-444.556

GALEAZZE R. L. and BENET, L. Z. (1976) Inappropriate use of the law of corresponding areas to calculate the time course of absorption for multicompartmental systems. *J. Pharmacol. Biopharm.* 4: 43-56.

GARRETT, E. R., THOMAS, R. C., WALLACH, D. P. and ALWAY, C. D. (1960) Psicofuranine: kinetics and mechanisms *in vivo* with the application of the analog computer. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 130: 106-118.

GARRETT, E. R. and LAMBERT, H. J. (1966) Analog computer in drug dosage and formulation design. *J. Pharm. Sci.* 55: 626-634.

GARRETT, E. R. (1973) Classical pharmacokinetics to the frontier. *J. Pharmacol. Biopharm.* 1: 341-361.

GAUDINO, M. (1949) Kinetics of distribution of inulin between two body water compartments. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 70: 672-674.

GIBALDI, M. (1969) Effect of mode of administration on drug distribution in a two-compartment open system. *J. Pharm. Sci.* 58:327-331.

GIBALDI M. and FELDMAN, S. (1969) Pharmacokinetic basis for the influence of route of administration on the area under the plasma concentration time curve. *J. Pharm. Sci.* 58: 1477-1480.

GIBALDI, M., NAGASHIMA, R. and LEVY, G. (1969) Relationship between drug concentration in plasma or serum and amount of drug in the body. *J. Pharm. Sci.* 58: 193-197.

GIBALDI, M., BOYES, R. N. and FELDMAN, S. (1971) Influence of first-pass effect on availability of drugs on oral administration. *J. Pharm. Sci.* 60: 1138-1340.

GmALDk M. and WEINTRAUB, H. (1971) Some considerations in the determination and significance of biologic half-life. *J. Pharm. Sci.* 60: 624-626.

GIBALDI, M. and PERRIER, D. (1975) *Pharmacokinetics*, Pharmacy and Related Subject Series, SWARBRICK, J. (ed.), Marcel Dekker, New York.

GIBALDI, M. and LEVY, G. (1976a) Pharmacokinetics in clinical practice I. Concepts. *J. Am. reed. Ass.* 235: 1864-1867.

GIBALDI, M. and LEVY, G. (1976b) Pharmacokinetics in clinical practice 2. Applications. *J. Am. reed. Ass.* 235: 1987-1992.

GIBALDI, M. (1977) *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics* (2nd ed) Lea and Febiger, Philadelphia.

GIBALDI, M. and MCNAMARA, P. J. (1978) Apparent volumes of distribution and drug binding to plasma proteins and tissues. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 13: 373-378.

GIBALDI, M., LEVY, G. and MCNAMARA, P. J. (1978) Effect of plasma protein and tissue binding on the biologic half-life of drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 24:1-4.

GILLETTE, J. R. (1968) Problems associated with the extrapolation of data from *in vitro* experiments to intact animals. In: *Abstracts Symposia and Contributed Papers* presented to the APhA Academy of Pharmaceutical Sciences at the 15th Annual Meeting of the American Pharmaceutical Association, Miami Beach, Florida, May 5-10, p. 16.

GILLETTE, J. R. (1971) Factors affecting drug metabolism. *Aml. N.Y. Acad. Sci.* 179: 43-66.

GILLETTE, J. R. (1973) The importance of tissue distribution in pharmacokinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 1: 497-520.

GILLETTE, J. R. and PANG, K. S. (1977) Theoretic aspects of pharmacokinetic drug interactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22:623-639.

GLADTKE, E. and YON HUTTINGBERG, H. M. (1974) *Pharmacokinetik*, Springer-Verlag, Berlin.

GLADTKE, E. (1979) *Pharmacokinetics. An Introduction*, Springer-Verlag, Berlin.

GOLDSTEIN, A. (1949) The interaction of drugs and plasma proteins. *Pharmacol. Rev.* 1: 102-165.

GOESKOV, C. A. and BACH, G. G. (1970) Membrane transport and the hepatic circulation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 170:18-47.

GOESKOV, C. A., BACH, G. G. and NADEAU, B. E. (1971) On the uptake of materials by the intact liver. *J. Clin. Invest.* 52: 975-1009.

GOTTSCHALK, I. A. and MERLIS, S. (1976) *Pharmacokinetics of Psychoactive Drugs: Blood Levels and Clinical Response*. SP Medical & Scientific Books, Jamaica, N.Y.

HAGGARD, H. W. (1924a) The absorption, distribution and elimination of ethyl ether I. The amount of ether absorbed in relation to the concentration inhaled and its fate in the body. *J. Biol. Chem.* 59: 737-751.

HAGGARD, H. W. (1924b) The absorption, distribution and elimination of ethyl ether II. Analysis of the mechanism of absorption and elimination of such a gas or vapour as ethyl ether. *J. Biol. Chem.* 59: 753-770.

HAGGARD, H. W. (1924c) The absorption, distribution and elimination of ethyl ether III. The relation of the concentration of ether, or any similar volatile substance, in the central nervous system to the concentration in the arterial blood, and the buffer action of the body. *J. Biol. Chem.* 59: 771-781.

HAGGARD, H. W. (1924d) The absorption, distribution and elimination of ethyl ether IV. Anesthetic tension of ether and the physiological response to various concentrations. *J. Biol. Chem.* 59:783-793.

HAGGARD, H. W. (1924e) The absorption, distribution and elimination of ethyl ether V. Importance of the volume of breathing during the induction and termination of ether anaesthesia. *J. Biol. Chem.* 59: 795-802.

HAMILTON, W. F. MOORE, J. W., KINSMAN, J. M. and SPURLING, R. G. (1931) Studies on the circulation IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Am. J. Physiol.* 99: 534-551.

HARRIS, P. A. and RIEGELMAN, S. (1969) Influence of the route of administration on the area under the plasma concentration time curves. *J. Pharm. Sci.* 58:71-75.

HART, H. E. (1955) Analysis of tracer experiments in non-conservative steady-state systems. *Bull. math. Biophys.* 17: 87-94.

HIMMELSTEIN, K. J. and BISCHOFF, K. B. (1973a) Mathematical representation of cancer chemotherapy effects. *J. Pharmacok. Biopharm.* 1:51-68.

HIMMELSTEIN, K. J. and BISCHOFF, K. B. (1973b) Models of ARA-C chemotherapy of L1210 leukemia in mice. *J. Pharmacok. Biopharm.* 1:69-81.

HIMMELSTEIN, K. J. and LUTZ, R. J. (1979) A review of the applications of physiologically based pharmacokinetic

modeling. *J. Pharmacok. Biopharm.*, 7: 127-145. History of pharmacokinetics 557

Ho, N. F. H. and HIGUCHI, W. I. (1971) Quantitative interpretation of *in vivo* buccal absorption of n-alkanoic acids by the physical model approach. *J. Pharm. Sci.* 59: 537-541.

HOENIG, V. and ScHi3CK, O. (1956) Hepatic clearance theory and applications. *Rev. Czeck. Med.* 2: 1-14.

JACQUEZ, J. A., BELLMAN, R. and KALABA, R. (1960) Some mathematical aspects of chemotherapy II. The distribution of a drug in the body. *Bull. math. Biophys.* 22: 309-322.

JELLIFFE, R. W. (1968) An improved method of digoxin therapy. *Ann. int. Med.* 69: 703-717.

JENNE, J. W., MACDONALD, F. M. and MENDOZA, E. (1960) A study of the factors influencing the fall-off of intravenous isonizid and para-amino-salicylic acid. *Conf. Chemotherapy Tuberculosis* 19: 3~43.

JoKwtl, S. G. and TURPEINEN, O. (1954) Kinetics of elimination of glucose from the blood during and after a continuous intravenous injection. *J. clin. Invest.* 33: 452-458.

JOLLIFFEE, N. and SMITH, H. W. (1931) The excretion of urine in the dog 1. The urea and creatinine clearances on a mixed diet. *Am. J. Physiol.* 98: 572-585.

JUSKO, W. J. (1973) A pharmacodynamic model for cell cycle-specific chemotherapeutic agents. *J. Pharmacok. Biopharm.* I : 175-200.

JUSKO, W. J. and GRErCH, M. (1976) Plasma and tissue protein binding of drugs in pharmacokinetics. *Dru.o Metab. Rev.* 5: 43-140.

KALOW, W. (1965) *Pharmacoenetics*, W. B. Saunders.

KAMPMAN, J. P. (1979) Pharmacokinetics of propylthiouracil in man after intravenous infusion. *J. Pharrnacok. Biopharm.* 5: 435~43.

KAPLAN, S. A., JACK, M. L., COTLEg, S. and ALEXANDER, K. A. (1973) Utilization of area under the curve to elucidate the disposition of an extensively biotransformed drug. *J. Pharrnacok. Biopharm.* 1: 201-216.

KEIDING, S. (1976) Hepatic elimination kinetics: The influence of hepatic blood flow on clearance determinations. *Scand. d. clin. Lab. Invest.* 36:113-118.

KEIDING, S., JOHANSEN, S., WINKLER, K., TONNESEN, K. and TVGSTRUP, N. (1976) Michaelis-Menten kinetics of galactose elimination by the isolated perfused pig liver. *Am. J. Physiol.* 230: 1302-1313.

KEIDING, S. and CHIAGANTINI, E. (1978) Effect of sinusoidal perfusion on galactose elimination kinetics in perfused rat liver, *d. Pharmac. Exp. Ther.* 205: 465-470.

KLOTZ, U., AVANT, G. R., HOYUMPA, A., SCHENKER, S. and WILKINSON, G. R. (1974) The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J. clin. Invest.* 55: 347-359.

KORNHAUSER, D. M., WOOD, A. J. J., VESTAL, R. E., WILKINSON, G. R. and SHAND, D. G. (1978) Biological determinants of propranolol disposition in man. *Clin. Pharmac. Ther.* 23: 165-174.

KouP, J. R., SCHENTAG, J. J., VANCE, J. W., KURITZKY, P. i . , PYSZCZYNSKI, D. R. and JUSKO, W. J. (1976) System for clinical pharmacokinetic monitoring of theophylline therapy. *Am. J. Hosp. Pharm.* 33: 949-956.

KR~GER-THIEMER, E. (1960a) Dosage schedules and pharmacokinetics in chemotherapy. *J. Am. pharm. Assoc.Sci. Ed.* 49: 311-313.

KRi~GER-THIEMER, E. (1960b) Functional relation between pharmacokinetic properties and dosage schedule of chemotherapeutic agents. *Klin. Wschr.* 38: 514-520.

KRiSGER-THIEMER, E. and BONGER, P. (1961) Cumulation and toxicity as a result of wrong dosage schedule of sulfonamides. *Arzneimittel-Forsch.* 11: 867-874.

KRi~GER-THIEMER, E. and SCHLENDER, B. (1963) Solution of chemotherapeutic problems using programmed computers II. The exact calculation of equation parameters and their confidence limits using the Gauss-Newton-Interaction procedures. *Arzneimittel-Forsch.* 13: 891-894.

KgUGER-THIEMER, E., DILLER, W. and BiJNGER, P. (1966) Pharmacokinetic models regarding protein binding of drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* Washington 1965, pp. 183-191.

KUNKA, R. L. and MATTOCKS, A. M. (1979) Nonlinear model for acetazolamide. *J. Pharm. Sci.* 68: 342-349.

KWAN, K. C. and TILL, A. E. (1973) Novel method for bioavailability assessment. *J. Pharm. Sci.* 62: 1494-1497.

KWAN. K. C., BONDI, J. V. and YEH, K. C. (1975) Bioavailability assessment under quasi- and nonsteady-state conditions I. Theoretical considerations. *J. Pharm. Sci.* 64: 1639-1642. II Study designs, *ibid.* 65:512-517 (1976).

LAM, G. and CHIOU, W. L. (1979) Integrated equation Co evaluate accumulation profiles of drugs eliminated by Michaelis-Menten kinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 7: 227-232.

- LAPP, C. (1948) Modes d'élimination des poisons. Définition de nouveaux coefficients toxicologiques. *Annls. pharm, fr*, 6: 150-165.
- LAPP, C. (1949) Calcul théorique des coefficients d'absorption. Fixation et transit tissulaire du salicylate de sodium chez des animaux. *Annls. pharm, fr*. 7: 278-288.
- LAPP, C. (1950a) La cinétique de relimination des drogues. Acquisitions nouvelles de la théorie. Resultats numeriques. *Annls. pharm, fr*. 8: 81-86.
- LAPP, C. (1950b) Application de la cinétique d'élimination des drogues aux substances métaboliques. Cas de l'élimination expérimentale de l'acide urique (methode de M. A. Quevauviller). *Annls. pharm. Jr*. 8:433-438.
- LAPP, C. and SPEISER, J. (1950) Hémikrèse et Protorrhée de l'arsenic. *Annls. pharm, fr*. 8: 803-812.
- LAPP, C. and LAPP, C.-F. (1952) Calcul des constantes d'élimination (Hémikrèse et Protorrhée) dan le cas des courbes incomplètes et applications ~, la clinique. *Annls. pharm, ft*. 10: 88-95.
- LAPP, C. (1952) Hémikrèse et fluctuations biologiques d'élimination avec S, Hg, As, Cl, Na. *Annls. pharm, fr*. 10: 561-575.
- LAPP, C. and NICOLAY, F. (1954) Etude du métabolisme d'un médicament par la cinétique des éliminations. Cas du Rubiazol C. *Annls. pharm, fr*. 12: 32-41.
- LAPP, C. and SCIUS, G. (1954) Etude de rélimination de la quinine. Hémikrèses et Protorrhées. *Annls. pharm, fr*. 12: 94-104.
- LAPP, C. (1956a) Cinétique de l'élimination d'un dérivé soluble du Bismuth et comparaison avec les donnes pratiques. *Annls. pharm, ft*. 14: 439-448.
- LAPP, C. (1956b) Elimination du Bismuth contenu dans un sel soluble: le bismuthotartrate de sodium absorbe per os. *Annls. pharm, fr*. 14: 448-456.558
- LAX, L. C. and WRENSHALL, G. A. (1953) Measurement of turnover rates in systems of hydrodynamic pools out of equilibrium. *Nucleonics II*: 18-20.
- LEVY, G., GUMTOW, R. H. and TUROWSKI, J. M. (1961) The effect of dosage form upon the gastrointestinal absorption rate of salicylates. *Can. reed. Ass. J.* 85: 414~419.
- LEVY, G. and NELSON, E. (1965) Theoretical relationship between dose, elimination rate and duration of pharmacologic effect of drugs. *J. Pharm. Sci.* 54:812 only.
- LEVY, G. (1966) Kinetics of pharmacologic effects. *Clin. Pharmac. Ther.* 7:362 372.
- LEVY, G., GIARDI, M. and JUSKO, W. J. (1969) Multicompartment pharmacokinetic models and pharmacologic effects. *J. Pharm. Sci.* 58: 422-424.
- LEVY, G., TSUCHIWA, T. and AMSEL, L. P. (1972) Limited capacity for salicyl phenolic glucuronide formation and its effect on the kinetics of salicylate elimination in man. *Clin. Pharmac, Ther.* 13: 258-268.
- LEVY, G. (ed.) (1974a) *Clinical Pharmacokinetics, a Symposium*. Academy of Pharmaceutical Sciences, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.
- LEVY, G. and YACON, A. (1974b) Effect of plasma protein binding on elimination of warfarin, d. *Pharm. Sci.* 63: 805 806.
- LEVY, G. (1976) Pharmacokinetic approaches to the study of drug interactions. *AmL N.Y. Acad. Sci.* 281: 24~39.
- LOO, J. C. K. and RIEGELMAN, S. (1968) A new method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs. *J. Pharm. Sci.* 57: 918-928.
- LUODEN, T. M., ALLEN, J. P., SCHNEIDER, L. W. and STAVCHANSKY, S. A. (1978) Rate of phenytoin accumulation in man: a simulation study. *J. Pharmacok. Biopharm.* 6: 399-415.
- LUNQUIST, F. and WOLTERS, M. (1953) The kinetics of alcohol elimination in man. *Acta pharmac, tot.* 14: 265-289.
- MARTIN, A. and DOT, UISIO, J. T. (1977) Industrial bioavailability and pharmacokinetics. Guidelines, Regulations and Controls. Drug Dynamics Institute, College of Pharmacy, University of Texas, Austin, Texas.
- MARTIS, L. and LEVY, R. H. (1973) Bioavailability calculations for drugs showing simultaneous first-order and capacity-limited kinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 1: 283-294.
- MAYER, S., MAICKEL, R. P. and BRODIE, B. B. (1959) Kinetics of penetration of drugs and other foreign compounds into cerebrospinal fluid and brain. *J. Pharmac. exp. Ther.* 127:205-211.
- MCLEAN, A. J., MCNAMARA, P. J., DUSOUCHE, P., GIBALDI, M. and LALKA, D. (1978) Food, Splanchnic blood flow. and bioavailability of drugs subject to first-pass metabolism. *Clin. Pharmac. Ther.* 24: 5-10.
- MCNAMARA, P. J., LEVY, G. and GIBALDI, M. (1979a) Effect of plasma protein and tissue binding on the timecourse of drug concentration in plasma. *J. Pharmacok. Biopharm.* 7: 195-206.

MCNAMARA, P. J., SLATTERY, J. T., GIBALDL M. and LEvy. G. (1979b) Accumulation kinetics of drugs with nonlinear plasma protein and tissue binding characteristics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 7:397-405.

MEFFIN, P. J., ROBERT, E. W., WINKLE, R. A., HARAPAT, S., PETERS, F. A. and HARRISON, D. C. (1979) Role of concentration-dependent plasma protein binding in disopyramide disposition. *d. Pharmacok. Biopharm.* 7: 29- 46.

MELNICK, D., HOCHBERG, M. and Oser, B. L. (1945) Physiological availability of the vitamins. *J. Nutr.* 30: 67-79.

METZLER, C. M. (1969) NONLIN, a computer program for parameter estimation in nonlinear situations. *Biostatistics Technical Report.* 7292/69/7292/005. November 25, 1969. The Upjohn Company, Kalamazoo, MI 49001, U.S.A.

MICHAELIS, L. and MENTeN, M. L. (1913) Die Kinetik der Invertinwirkung. *Biochem. Z.* 49:333-369.

MOLLER, E., McINTOSH, J. F. and VAN SLYKE, D. D. (1929) Studies of urea excretion. II Relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults. *J. clin. Invest.* 6:427-434.

NAGASHIMA, R., O'REILLY, R. A. and LEvy, G. (1969) Kinetics of pharmacologic effects in man: the anticoagulant action of warfarin. *Clin. Pharmac. Ther.* 10: 22-35.

NELSON, E. and SCHALDEMOSE, I. (1959) Urinary excretion kinetics for evaluation of drug absorption. I. Solution rate limited and nonsolution rate of sulfaethylthiadiazole. *d. Am. pharm. Assoc. Sci. Ed.* 48: 489-495.

NELSON, E. (1959) Influence of dissolution rate and surface area on tetracycline absorption. *J. Am. pharm. Assoc. Sci. Ed.* 48: 96-103.

NELSON, E. (1961) Kinetics of drug absorption, distribution, metabolism and excretion. *J. Pharm. Sci.* 50: 181-192.

NEUBURGER, J., WAGNER, J. G. and STAVCHANSKY, S. (1979) A method to predict infinity values for biexponential processes. *J. Pharmacok. Biopharm.* 7: 417-425.

NIAZI, S. (1976) Volume of distribution as a function of time. *J. Pharm. Sci.* 65:452-454.

NIAZI, S. (1979) *Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics.* Appleton-Century-Crofts (Prentice-Hall). New York, N.Y.

NOGAMI, H. and MA'SUZAWA, T. (1961) Studies of absorption and excretion of drugs. I. Kinetics of penetration of acidic drugs, salicylic acid, through the intestinal barrier *in vitro*. *Chem. pharm. Bull.*, Tokyo 9:532-540.

NOTARI, R. E. (1971) *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, An Introduction* (1st edn.) Marcel Dekker, Inc., New York, USA.

NOTARI, R. E. (1975) *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, An Introduction* (2nd edn.) Marcel Dekker, New York.

NIESCH, E. (1973) Proof of the general validity of Dost's law of corresponding areas. *Eur. J. Clin. Pharmac.* 6: 33-43.

OIL, S. and TOZER, T. N. (1979) Effect of altered plasma protein binding on apparent volume of distribution. *J. Pharm. Sci.* 68: 1203-1205.

ONCHL, Y. and AsAo, Y. (1961) Absorption, distribution and elimination of di-ethyl ether in man. *Br. J. Anaesth.* 33: 544-548.

OPPENHEIMER, J. H., SCHWARTZ, n. L. and SURKS, M. I. (1975) Determination of common parameters of iodothyronine metabolism and distribution in man by noncompartmental analysis. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 41 : 319-324. History of pharmacokinetics 559

ORME, B. M. and CUTLER, R. E. (1969) The relationship between kanamycin pharmacokinetics, distribution and renal function. *Clin. pharmac. Ther.* 10: 543-550.

OSER, B. L., MELNICK, D. and HOCHBERG, M. (1945) Physiological availability of the vitamins: Study of methods for determining availability in pharmaceutical products. *Ind. Engng. Chem. analyt. Edn.* 17: 401-411.

PAGLIARO, L. A. and BENET, L. Z. (1975) Critical compilation of terminal half-lives, percent excreted unchanged, and changes of half-life in renal and hepatic dysfunction for studies in humans with references. *J. Pharmacok. Biopharm.* 3: 333-352.

PANG, K. S. and GILLETTE, J. R. (1978) A theoretical examination of the effects of gut wall metabolism, hepatic elimination, and enterohepatic recycling on estimates of bioavailability and hepatic blood flow. *J. Pharmacok. Biopharm.* 6: 355-367.

PANG, K. S. and ROWLAND, M. (1977) Hepatic clearance of drugs I. Theoretical consideration of a 'well stirred' model and a 'parallel tube' model. Influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding, and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance. *J. Pharmacok. Biopharm.* 5: 625-653.

- PANG, K. S. and ROWLAND, M. (1977b) Hepatic clearance of drugs II. Experimental evidence for acceptance of the 'well-stirred' model over the 'parallel tube' model using lidocaine in the perfused rat liver *in situ* preparation. *J. Pharmacok. Biopharm.* 5: 655-680.
- PANG, K. S. and ROWLAND, M. (1977) Hepatic clearance of drugs III. Additional experimental evidence supporting the "well-stirred" model, using metabolite (MEGX) generated from lidocaine under varying hepatic blood flow rates and linear conditions in the perfused rat liver *in situ* preparation. *J. Pharmacok. Biopharm.* 5: 681-699.
- PAPPER, E. M. and KITZ, R. J. (eds) (1963) *Uptake and Distribution of Anesthetic Agents*. McGraw-Hill, New York.
- PEDERSEN, P. V. (1978) General treatment of linear pharmacokinetics, *d. Pharm. Sci.* 67: 187-191.
- PERL, W. (1960) A method for curve-fitting by exponential functions. *Intern. J. Appl. Radiat. Isotopes.* 8: 211-222.
- PERRIER, D. and GIBALDI, M. (1972) Influence of first-pass effect on the systemic availability of propoxyphene. *J. clin. Pharmac.* 12: 449-452.
- PERRIER, D., GIBALDI, M. and BOYES, R. H. (1973a) Prediction of systemic availability from plasma level data after oral administration. *J. Pharm. Pharmac.* 25: 256-257.
- PERRIER, D., ASHLEY, J. J. and LEVY, G. (1973b) Effect of product inhibition on kinetics of drug elimination. *J. Pharmacok. Biopharm.* 1: 231-242.
- PERRIER, D. and GIBALDI, M. (1973) Relationship between plasma or serum concentration and amount of drug in the body at steady state upon multiple dosing. *J. Pharmacok. Biopharm.* 1: 17-22.
- PEA DELHNA, J. M. and POZO OJEDA, A. (1974) *Manual de Iniciación la Biofarmacia (Farmacocinética Aplicado)*, Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Spain.
- PURDUE, P. (1974) Stochastic theory of compartments: One and two compartment systems. *Bull. Math. Biol.* 36: 577-588.
- RANE, A., WILKINSON, G. R. and SHAND, D. G. (1977) Prediction of hepatic extraction ratio from *in vitro* measurement of intrinsic clearance. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 200: 420-424.
- RASPE, E., Editor (1970) *Advances in the Biosciences 5. Schering Workshop on Pharmacokinetics, Berlin, May 8-9, 1969*, Pergamon Press, New York, U.S.A.
- REINER, J. N. (1953) The study of metabolic turnover rates by means of isotopic traces I. Fundamental relations. *Archs. Biochem. Biophys.* 46: 53-79.
- RESCIGNO, A. and SEGRI, G. (1966) *Drug and Tracer Kinetics*. Blaisdell, U.S.A.
- RIEGELMAN, S. and CROMWELL, W. J. (1958) Kinetics of rectal adsorption I. Preliminary investigation into the absorption process. II. The absorption of anions. III. The absorption of undissociated molecules. *J. Am. pharm. Ass. Sci. Ed.* 47: 115-133.
- RIEGELMAN, S., LOO, J. C. K. and ROWLAND, M. (1968a) Shortcomings in Pharmacokinetic analysis by conceiving the body exhibit properties of a single compartment. *J. Pharm. Sci.* 57: 117-123.
- RIEGELMAN, S., LOO, J. and ROWLAND, M. (1968b) Concept of a volume of distribution and possible errors in evaluation of this parameter, *d. Pharm. Sci.* 57: 128-133.
- RIEGELMAN, S. and ROWLAND, M. (1973) Effect of route of administration on drug disposition. *J. Pharmacok. Biopharm.* 1: 419-434.
- RIGGS, D. S. (1963) *The Mathematical Approach to Physiological Problems*. Williams & Wilkins, Baltimore, M.D.
- RITSCHER, W. A. (ed.) (1977) *Clinical Pharmacokinetics*. Proceedings of an International Symposium held at Salzgitter-Ringelheim, Gustav Fisher Verlag, Stuttgart and New York.
- ROBERTSON, J. A. (1957) Theory and use of tracers in determining transfer rates in biological systems. *Physiol. Retd.* 37: 133-154.
- RONFELD, R. A. and BENET, L. Z. (1969) Volume terms in pharmacokinetics. *J. Pharm. Sci.* 58: 639-641.
- RONFELD, R. A. and BENET, L. Z. (1977) Interpretation of plasma concentration time curve after oral dosing. *J. Pharm. Sci.* 66: 178-180.
- ROWLAND, M. (1972) Influence of route of administration on drug availability. *J. Pharm. Sci.* 61: 70-74.
- ROWLAND, M., BENET, L. Z. and GRAHAM, C. G. (1973) Clearance concepts in pharmacokinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 1: 123-136.
- ROWLAND, M. and MATIN, S. B. (1973) Kinetics of drug-drug interactions. *J. Pharmacok. Biopharm.* 1: 553-567.
- RUSSELL, J. A. (1958) The use of isotopic tracers in estimating rates of metabolic reactions. *Prospect. Biol. reed.* 1: 138-173.

SAPIRSTEIN, L. A., VIDT, D. G., MANDEL, M. J. and HANTJSEK, G. (1955) Volumes of distribution and clearance of intravenously injected creatinine in the dog. *Am. J. Physiol.* 181 : 330-336.

SCHANKER, L. S. (1960) On the mechanism of absorption of drugs from the gastrointestinal tract. *J. mednl. pharm. Chem.* 2: 343-359.

560 JOHN G. WAGNER

SCHILLER, P. J. and BUCIqTHAL, F. (1958) Diphenylhydantoin and phenobarbital in serum of patients with epilepsy. *Dan. reed. Bull.* 5:161 163.

SCHOFELD, H. (ed.) (1978) *Pharmacokinetics* Antibiotics and Chemotherapy VoL 25, S. Karger, New York, N.Y.

SCHOLAR, J. F. and CODE, C. F. (1954) Rate of absorption of water from stomach and small bowel of human beings. *Gastroenterology* 27:565 577.

S'EDMAN, A. J. and WAGNER, J. G. (1974) Quantitative pooling of Michaelis-Menten equations in models with parallel metabolite formation paths. *J. Pharmacok. Biopharm.* 2:149 160.

SEGR~, G. (1968) Kinetics of interaction between drugs and biological systems. *II Farmaco. Ed. Sci.* 23: 907-918.

SHANI, D. G., BRANCH, R. A., EVANS, G. H., NIES, A. S. and WILKINSON, G. R. (1973) The disposition of propranolol VII. The effects of saturable hepatic tissue uptake on drug clearance by the perfused rat liver. *Drug. Metah. Dispos.* I: 679 686.

SHAND, D. G., KORNHAUSER, D M. and WILKINSON, G. R. (1975) Effects of route of administration and blood flow on hepatic drug elimination. *J. Pharmac. exp. Ther.* 195: 424-432.

SHAND, D. G., CO'rHAM, R. H. and WILKINSON, G. R. (1976) Perfusion-limited effects of plasma drug binding on hepatic drug extraction. *Life Sci.* 19: 125-- 130.

SHANEY, L., WASSERMAN, L. R. and GEVISTZ, N. R. (1964) Representation of certain mammillary N-pool systems by two-pool models. *Am. J. reed. Electron.* 3:249 260.

SHEINER, L. B., ROSENBERG, B. and MARA~VHE, V. V. (1977) Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J. Pharmacok. Biopharm.* 5: 445-479.

SHIPLEY, R. A. and CLARK, R. E. (1972) *Tracer Methods for In vivo Kinetics: Theory and Applications*, Academic Press, New York, N.Y.

SHORE, P. A., BRODIE, B. B. and HOGBEN, C. A. M. (1957) The gastric secretion of drugs. *J. Pharmac. exp. Ther.* 119, 361-369.

SHORE, M. L. (1961) Biological applications of kinetic analysis of a two-compartment open system. *J. appl. Physiol.* 16: 771 782.

SMOLI-N, V. F. (1971) Determination of time course of *in t'ivo* pharmacological effects from *in t'ivo* drug release testing. *J. Pharm. Sci.* 60:878 882.

SMOLEN, V. F. and SCHOENWALD, R. D. (1971) Drug absorption analysis from pharmacological data I. Method and confirmation exemplified for the mydriatic drug tropicamide. *J. Pharm. Sci.* 60:96-103 (1971).

SMOLEN, V. F. and WEIGANr, W, A. (1973) Drug bioavailability and pharmacokinetic analysis from pharmacological data. *J. Pharmacok. Biopharm.* I : 329 336.

SMOLEN, V. F. (1976a) Theoretical and computational basis for drug bioavailability determinations using pharmacological data. I. General considerations and procedures. *J. Pharmacok. Biopharm.* 4: 337-353.

SMOLEN, V. F. (1976b) Theoretical and computational basis for drug bioavailability determinations using pharmacological data. II. Drug input ~ response relationships. *J. Pharmacok. Biopharm.* 4: 355-375.

SOLOMON, A. K. (1949) Equations for tracer experiments. *J. clin. Int'est.* 28: 1297-1307.

SOLOMON, A. K. (1953) The kinetics of biological process, special problems connected with the use of tracers. *.Atic. Biol. reed. Ph)'s.* 3:65 97.

STI-PHENSON, J. L. (1960) Theo O of transport in linear biological system I. Fundamental intregal equation. *Bull. Math. Biophys.* 22: I 17.

SUZUKI, A., HIGt3CHL W. I, and Ho, M. F. N. (1970a) Theoretical model studies of drug absorption and transport in the gastrointestinal tract I. *J. Pharm. Sci.* 59: 644-651.

SUZUKI, A., HIGLICHl, W. I. and Ho, M. F. N. (1970b) Theoretical mode/ studies of drug absorption and transport in the gastrointestinal tract II. *J. Pharm. Sci.* 59:651 659.

SWARBRICK, J. (ed./ (1973) *Dosage Form De.sign and Bioalailahility*, Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences. Lea and Febiger. Philadelphia, PA.

SWINTOSKY, J. V., ROBINSON, M. J., FLOZT, E. L. and FREE, S. M. (1957) Interpretation of human blood concentrations following oral doses. *J. Am. pharm. Assoc, Sci. Ed.* 46:339-403.

TAIT, J. F. (1963) The use of isotopic steroid for the measurement of production rates *in vivo*. *J. clin. Endocr. Metab.* 23:1285-1297.

TAYLOR, J. D. and WIEGAND, R. G. (1960) The analog computer and plasma drug kinetics. *Clin. Pharmac. Ther.* 3:464-472.

TEORELL, T. (1937a) Kinetics of distribution of substances administered to the body I. The extravascular modes of administration. *Archs. int. Pharmacodyn. Ther.* 57:205-255.

TEORELL, T. (1937b) Kinetics of distribution of substances administered to the body II. The intravascular modes of administration. *Archs. int. Pharmacodyn. Ther.* 57: 226-240.

TEORELL, T., DEDRICK, R. L. and CONDLIFFE, P. E. (1974) *Pharmacology and Pharmacokinetics* Fogerty International Center Proceedings No. 20, Plenum, New York.

TILL, A., BENET, L. Z. and KWAN, K. C. (1974) An integrated approach to the pharmacokinetic analysis of drug absorption. *J. Pharmacok. Biopharm.* 2:525-544.

VAN GEMERT, A. G. M. and DLYFF, J. W. (1950) Optimal dosage of drugs. *Acta physiol, pharmacol, neerl.* I: 256-278.

VAN ROSSLAM, J. M. (1968) Pharmacokinetics of accumulation. *J. Pharm. Sci.* 57: 2162-2165.

VAN ROSSUR, J. M. (1971) Significance of pharmacokinetics for drug design and the planning of dosage regimens. In: *Drug Design* p. 501. ARIENS, E. J. (ed.) Medicinal Chemistry Series Volume I, Academic Press, New York.

VAUGHAN, D. P. and TRAINOR, A. (1975) Derivation of general equations for linear mammillary models when the drug is administered by different routes. *J. Pharmacok. Biopharm.* 3: 203-218.

VAUGHAN, D. P. and TUCKER, G. T. (1976) General derivation of the ideal intravenous drug input required to achieve and maintain a constant plasma drug concentration, Theoretical application to lignocaine therapy. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 10:433-440.

VALGHAN, D. P. (1977) A model-independent proof of Dost's law of corresponding areas. *J. Pharmacok. Biopharm.* 5: 271-277.

History of pharmacokinetics 561

VAUGHAN, D. P. and HOPE, I. (1979) Applications of a recirculatory stochastic pharmacokinetic model: Limitations of compartmental models. *J. Pharmacok. Biopharm.* 7: 207-225.

WAGNER, J. G., CARPENTER, O. S. and COLLINS, E. J. (1960) Sustained action oral medication I. A Quantitative study of prednisolone in man, in the dog, and *in vitro*. *J. Pharmac. exp. Ther.* 129: 101-107.

WAGNER, J. G. (1961) Biopharmaceutics: Absorption aspects. *J. Pharm. Sci.* 50: 359-387.

WAGNER, J. G. and NELSON, E. (1963) Percent absorbed time plots derived from blood level and/or urinary excretion data. *J. Pharm. Sci.* 52:610-611.

WAGNER, J. G., NORTHAM, J. I., ALWAY, C. D. and CARPENTER, O. S. (1965) Blood levels of drug at the equilibrium state after multiple dosing. *Nature* 207: 1301-1302.

WAGNER, J. G. (1967) A method of estimating relative absorption of a drug in series of clinical studies in which blood levels are measured after single and/or multiple doses. *J. Pharm. Sci.* 56: 652-653.

WAGNER, J. G. (1968a) Kinetics of pharmacologic response I. Proposed relationship between response and drug concentration in the intact animal and man. *J. Theor. Biol.* 20: 173-201.

WAGNER, J. G. (1968b) Pharmacokinetics. *A. Rev. Pharmac.* 8: 67-94.

WAGNER, J. G. and NORTHAM, J. I. (1968) Prediction of number of doses to reach equilibrium state. *Abstracts of symposia and contributed papers presented to the APLA Academy of Pharmaceutical Sciences at the 15th annual meeting of the American Pharmaceutical Association, Miami Beach, Florida, May 5-10, 1968, p. 59, Abstract No. 11.*

WAGNER, J. G. (1969) Pharmacokinetics. Notes Supplied by JOHN G. WAGNER, Ph.D., J. M. Richards Laboratory, Grosse Pointe Park, Michigan, pp. 80-83, 139-141.

WAGNER, J. G. (1971a) *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, U.S.A.

WAGNER, J. G. (1971b) A new generalized nonlinear pharmacokinetic model and its implications. In *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, pp. 302-317, Drug Intelligence Publications, Hamilton, IL.

WAGNER, J. G. (1973a) Properties of the Michaelis-Menten equation and its integrated forms which are useful in pharmacokinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 1: 103-121.

WAGNER, J. G. (1973b) A modern view of pharmacokinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 1: 363-401.

WAGNER, J. G. (1974) A safe method for rapidly achieving plasma concentration plateaus. *Clin. Pharmac. Ther.* 16: 691-700.

- WAGNER, J. G. (1975a) *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics* (1st edn.) Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, Illinois.
- WAGNER, J. G. (1975b) Do you need a pharmacokinetic model, and, if so, which one? *J. Pharmacok. Biopharm.* 3: 457-478.
- WAGNER, J. G. (1976a) Linear pharmacokinetic models and vanishing exponential terms: Implications in pharmacokinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 4: 395-425.
- WAGNER, J. G. (1976b) Simple model to explain effects of plasma protein binding and tissue binding in calculated volumes of distribution, apparent elimination rate constants and clearances. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 10: 425-432.
- WAGNER, J. G. (1976c) Rapid method of obtaining area under curve for any compartment of any linear pharmacokinetic model in terms of rate constants. *J. Pharmacok. Biopharm.* 4: 281-285.
- WAGNER, J. G. (1976d) Linear pharmacokinetic equations allowing direct calculations of many needed pharmacokinetic parameters from the coefficients and exponents of polyexponential equations which have been fitted to the data. *J. Pharmacok. Biopharm.* 4:443-467.
- WAGNER, J. G., WILKINSON, P. K., SEDMAN, A. J., KAY, D. R. and WEIDLER, D. J. (1976a) Elimination of alcohol from human blood. *J. Pharm. Sci.* 65: 152-154.
- WAGNER, J. G., WEIDLER, D. J. and LIN, Y.-J. (1976b) New method for detecting and quantitating pharmacokinetic drug-drug interactions applied to ethanol-propranolol. *Res. Comm. Chem. Path. Pharmac.* 13: 9-18.
- WAGNER, J. G. and AYRES, J. W. (1977) Bioavailability assessment: methods to estimate total area (AUC_{0-∞}) and total excreted (A_∞) and importance of blood and urine sampling scheme with application to digoxin. *J. Pharmacok. Biopharm.* 5: 533-557.
- WAGNER, J. G. (1978) Time to reach steady-state and prediction of steady-state concentrations for drugs obeying Michaelis-Menten elimination kinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 6: 209-225.
- WHEELER, L. A. and SHEINER, L. B. (1976) A generalized method for optimal dose computation. *J. Pharmacok. Biopharm.* 4: 487-497.
- WIDMARK, E. and TANDBERG, J. (1924) Über die Bedingungen für die Akkumulation Indifferenter Narkotischen Theoretische Berechnungen. *Biochem. Z.* 147: 358-369.
- WIDMARK, E. M. P. (1932) Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung, Berlin.
- WIEGAND, P. G. and TAYLOR, J. D. (1960) Kinetics of plasma drug levels after sustained release dosage. *Biochem. Pharmacol.* 3: 256-263.
- WILKINSON, G. R. (1975) Pharmacokinetics of drug disposition: Hemodynamic considerations. *A. Rev. Pharmacol.* 15:11-27.
- WILKINSON, G. R. and SHAND, D. G. (1975) A physiologic approach to hepatic drug clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18: 377-390.
- WILKINSON, G. R. and SCHENKER, S. (1976) Effects of liver disease on drug disposition in man. *Biochem. Pharmacol.* 25: 2675-2681.
- WILKINSON, P. K., SEDMAN, A. J., SAKMAR, E., KAY, D. R. and WAGNER, J. G. (1977) Pharmacokinetics of ethanol after oral administration in the fasting state. *J. Pharmacok. Biopharm.* 5: 207-224.
- WILLIAMS, R. T. (1959) *Detoxification Mechanisms: The Metabolism and Detoxification of Drugs, Toxic Substances, and Other Organic Compounds*. Wiley, New York, N.Y.
- WINKLER, K., KEIDING, S. and TYGSTUP, N. (1973) Clearance as a quantitative measure of liver function. In *The Liver: Quantitative Aspects of Structure and Functions* pp. 144-155, PAUMGARTNER, P. and PRESIG, R., (eds), Karger, Basel. 562 JOHN G. WAGNER
- WINKLER, K., BASS, L., KEIDING, S. and TYGSTRUP, N. (1974) The effect of hepatic perfusion on assessment of kinetic constants. In *Afred Benson Symposium VI. Regulation of Hepatic Metabolism* pp. 797-807, LUNDQUIST, F. & TYGSTRUP, N. (eds), Munksgaard, Copenhagen.
- WONG, D., COLBURN, W. A. and GIMALDI, M. (1979) Fitting concentration time data to biexponential equations. *J. Pharmacok. Biopharm.* 7: 97-100.
- YACOBI, A. and LEVY, G. (1975) Comparative pharmacokinetics of coumarin anticoagulants XIV: Relationship between protein binding, distribution, and elimination kinetics of warfarin in rats. *J. Pharm. Sci.* 64:1661-1664.
- YACOBI, A. and LEVY, G. (1977) Comparative pharmacokinetics of coumarin anticoagulants XXI: Effect of plasma protein binding on distribution kinetics of warfarin in rats. *J. Pharm. Sci.* 66: 567-572.
- YAMAOKA, K., NAKAGAWA, T. and UNO, T. (1978) Statistical moments in pharmacokinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 6: 547-557.

1

Farmacocinética :

La forma en que los medicamentos son manejados por el organismo

Cuando tenemos un dolor de cabeza, damos por hecho que al ingerir alguna aspirina, nuestro malestar probablemente desaparecerá dentro de 15 a 30 minutos. También damos por hecho que, al menos que tomemos más aspirina, el dolor de cabeza retornará en unas 3 o 4 horas.

Este escenario familiar ilustra cuatro procesos básicos de la rama de la farmacología denominada farmacocinética, el estudio del movimiento de los medicamentos a través del organismo. Utilizando la aspirina como ejemplo, los cuatro procesos son los que siguen:

1. Absorción de la aspirina hacia el interior del organismo a partir de la tableta ingerida.
2. Distribución de la aspirina a través del organismo, incluyendo hacia el interior de algún feto si se trata de una paciente embarazada al momento de tomar el medicamento.
3. Metabolismo de la droga. La aspirina que ejerció su efecto analgésico es rota en metabolitos (productos colaterales o residuales) que ya no ejercen ningún efecto
4. Eliminación de los productos metabólicos residuales.

La meta de este capítulo es explicar estos procesos farmacocinéticos, concluyendo con una discusión acerca de cómo la farmacocinética puede ser utilizada para determinar la evolución de la acción de los medicamentos. Este capítulo también describe los mecanismos que permiten mantener en estado estacionario los niveles terapéuticos de droga en la sangre y la utilidad del monitoreo de drogas terapéuticas.

Etimológicamente, la palabra farmacocinética está formada por dos vocablos: $\phi\alpha\rho\mu\alpha\kappa\omicron\nu\upsilon\varsigma$ = droga, medicamento; y cinética, que a su vez proviene de $\kappa\iota\nu\epsilon$ = movimiento, e $\iota\kappa\epsilon$ = ciencia. La comprensión de la farmacocinética, junto con el conocimiento a cerca de la dosis suministrada, permite la determinación de la concentración de una droga en sus sitios de acción (es decir, sus receptores) y la intensidad del efecto del medicamento sobre los receptores como una función del tiempo. En términos matemáticos, la formulación de las ecuaciones diferenciales apropiadas y su solución analítica o numérica, junto con un adecuado establecimiento de las condiciones iniciales, permitirá evaluar la concentración en todo momento para todos los sitios de interés.

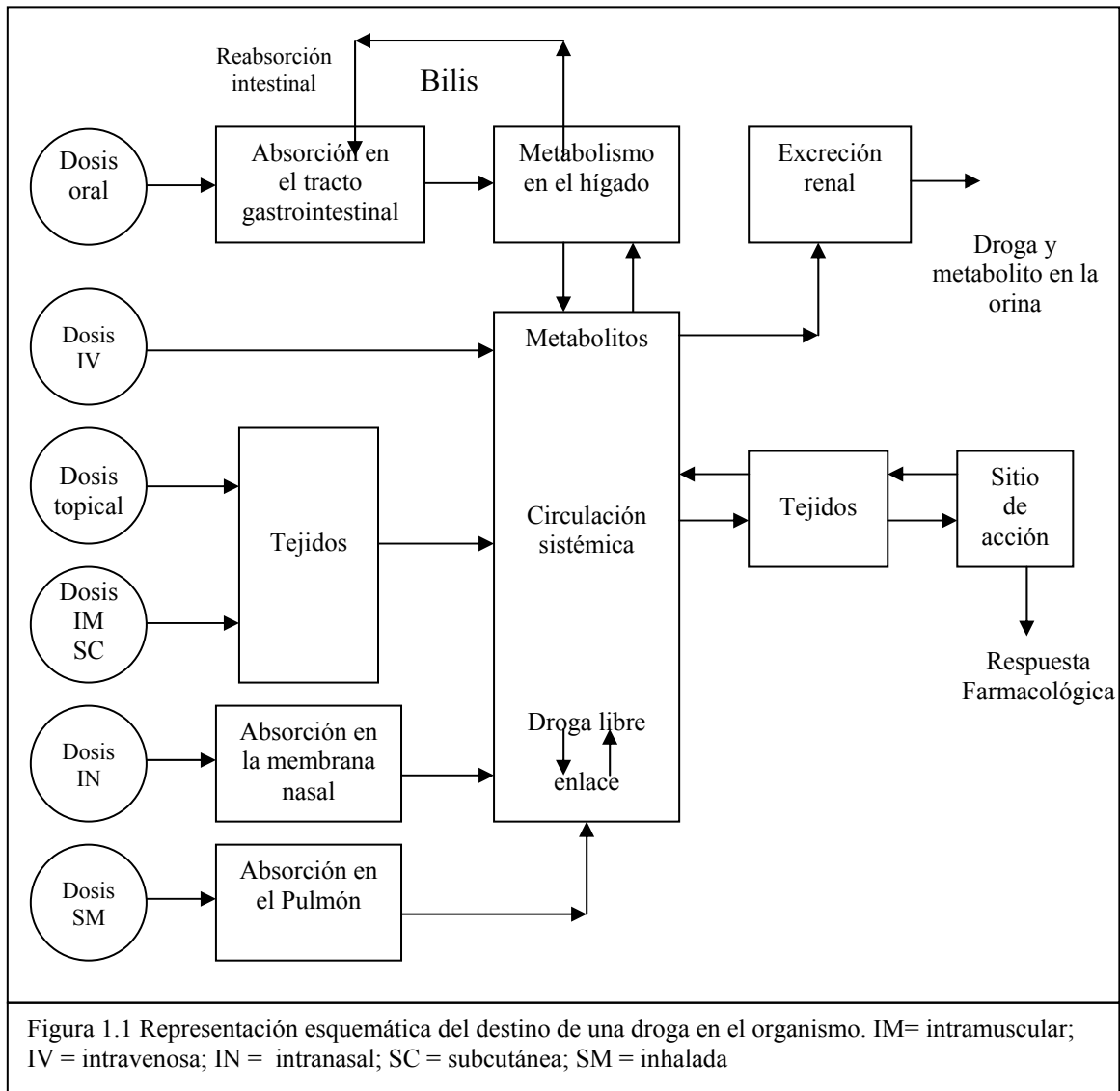
Por lo tanto, la farmacocinética en su forma más simple, describe la evolución de las acciones de los medicamentos –el tiempo del umbral y la duración del efecto-. Normalmente la evolución temporal simplemente refleja el lapso de tiempo requerido para que se eleve y decaiga la concentración de los fármacos en el organismo, y particularmente en el sitio de acción. La figura 1.1 ilustra la complejidad del movimiento de la droga a través del organismo y su equilibrio en su sitio de acción. La farmacocinética se encarga primeramente de describir la trayectoria del medicamento a través del organismo, poniendo particular atención en sus tiempos de vida media y en cualesquiera complicaciones que surjan de alteraciones en su metabolismo. El conocimiento de la trayectoria y los tiempos de residencia en cada sitio, ofrece una comprensión significativa acerca de la acción del medicamento.

1.1 Absorción del Fármaco

El término absorción del medicamento se refiere al proceso y mecanismos por los cuales el fármaco pasa desde el mundo exterior al torrente sanguíneo. Para cualquier droga, debe seleccionarse una ruta de administración, una dosis del medicamento y una forma de dosificación (líquida, tableta, cápsula, inyección, ungüento, spray o goma) que permita que la droga llegue a su sitio de acción en una concentración farmacológica efectiva y que se mantenga

la concentración durante un periodo adecuado de tiempo. Las vías de administración de medicamentos más comunes son:

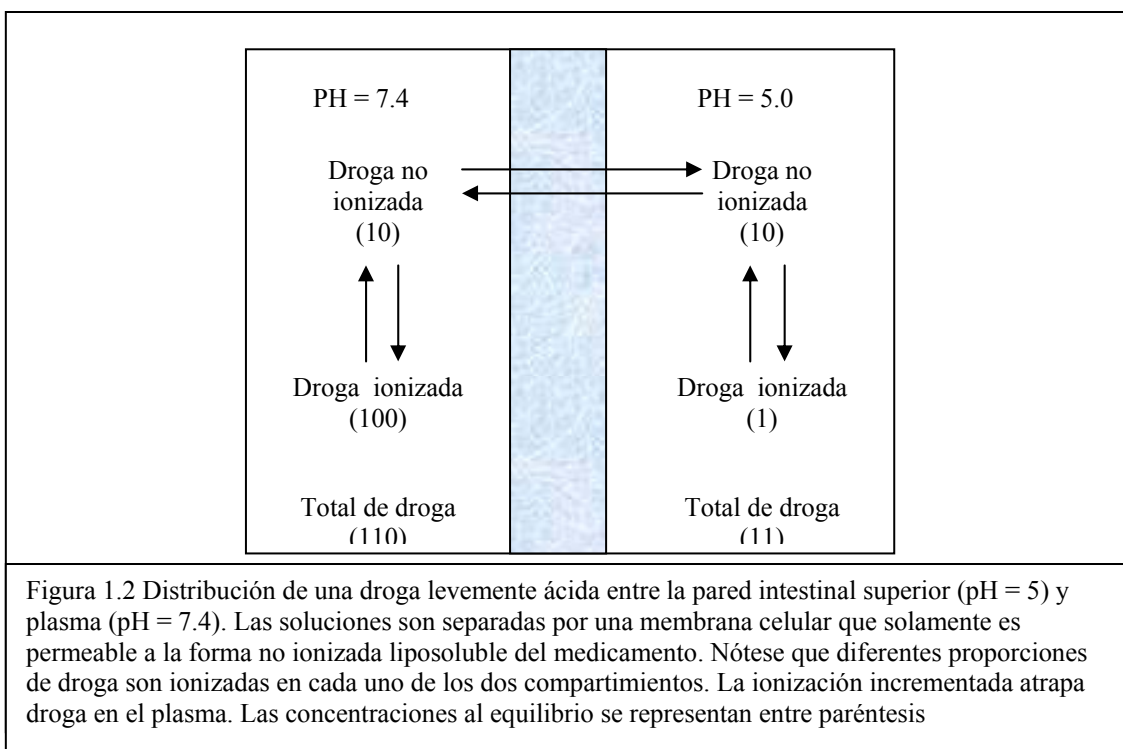
- Administración oral (ingerida por la boca)
- Administración rectal (droga embebida en un supositorio, el cual se coloca en el recto)
- Administración parenteral (dada en forma líquida por inyección con una aguja y una jeringa)
- Inhalación pulmonar de vapores, gases o partículas acarreadas en humo o en aerosol
- Absorción a través de la piel (parches cutáneos y ungüentos)
- Absorción a través de membranas mucosas (depositando la droga en la membrana nasal u oral)



1.2 Administración Oral

Para que la administración oral sea efectiva, una droga debe ser soluble y estable en el fluido estomacal (no destruye por los ácidos gástricos), entrar al intestino, penetrar el lino intestinal, y pasar al interior del torrente sanguíneo. Debido a que están ya en solución, las drogas que son administradas en forma líquida tienden a ser más rápidamente absorbidas que las que se suministran como tabletas o cápsulas. Cuando un medicamento se ingiere en su forma sólida, tanto la rapidez con que se disuelve como su química, limitan la velocidad de absorción.

Después de que se disuelve una tableta, las moléculas del medicamento contenidas en ella son acarreadas hacia el interior del intestino superior, donde son absorbidas a través de la mucosa intestinal por un proceso de difusión pasiva. Este proceso ocurre a una velocidad que es determinada por el cociente de la solubilidad del agua entre la solubilidad lipídica de las moléculas del fármaco. Como se muestra en la figura 1.2, una vez en solución, la droga sale como una mezcla de dos formas intercambiables: una que es soluble en agua (la forma ionizada o eléctricamente cargada) y otra que es liposoluble (forma no ionizada o sin carga) Cuando la molécula de la droga está en la forma soluble en agua, realmente no cruza las membranas celulares (queda atrapada en su forma ionizada); en la forma liposoluble puede cruzar libremente la membrana. Por lo tanto, la forma liposoluble está en equilibrio a través de la pared gástrica; la absorción ocurre debido a que la forma ionizada del medicamento está atrapada dentro del plasma y no puede retrodifundirse hacia el interior del estómago.



Por ejemplo, la mayoría de las drogas psicoactivas tienen suficiente solubilidad lipídica que les permite cruzar fácilmente todas las membranas celulares y llegar hasta el cerebro.

A pesar de que la administración oral de los medicamentos es común, tiene desventajas. Primeramente, puede conducir a vómito ocasional y malestar estomacal. En segundo lugar, a pesar de que la cantidad de medicamento que se añade a una tableta o cápsula puede ser calculada, el porcentaje que será absorbido por el torrente sanguíneo no siempre puede ser adecuadamente predicho debido a las diferencias genéticas entre individuos y a la diferencia en la manufactura de las drogas. Finalmente, algunas drogas tales como los anestésicos locales y la insulina, cuando se administran oralmente, son destruidas por el ácido gástrico antes de que sean absorbidas. Para ser efectivas, tales medicamentos deben administrarse por inyección.

1.3 Administración Rectal

A pesar de que la ruta principal de administración de medicamentos es la oral, algunas drogas son suministradas rectalmente (usualmente en forma de supositorios) si el paciente está vomitando, inconsciente o incapaz de tragar. Sin embargo, la absorción es frecuentemente irregular, impredecible e incompleta, y muchas drogas irritan las membranas del recto. En psicofarmacología, algunas drogas se administran rectalmente para tratamientos contra náuseas y vómito.

1.4 Administración por Inhalación

La inhalación es un método popular de administración recreacional de drogas. Ejemplos de drogas tomadas por esta ruta incluyen la nicotina en cigarrillos y el tetrahrocannabinol en la marihuana, así como la heroína, la cocaína y las metaanfetaminas.

La popularidad de la inhalación como ruta de administración proviene de dos observaciones:

- Los tejidos del pulmón tienen una gran área superficial a través de la cual fluyen grandes cantidades de sangre, permitiendo fácil y rápido intercambio de las drogas entre el pulmón y la sangre (a menudo en segundos)
- Las drogas absorbidas hacia los capilares pulmonares son acarreadas por las venas pulmonares hacia el lado izquierdo (lado arterial) del corazón y desde ahí directamente a la aorta y las arterias que conducen la sangre al cerebro.

Por lo tanto, las drogas administradas por inhalación pueden tener un umbral de acción más pequeño que las drogas suministradas intravenosamente.

Varios gases anestésicos y líquidos vaporizados (tales como el haloetano) se absorben a través de las membranas pulmonares hacia la circulación arterial casi tan rápidamente como son inhalados, permitiendo el corto umbral de la anestesia.

1.5 Administración a través de membranas mucosas

Ocasionalmente se administran las drogas a través de las membranas mucosas de la boca o la nariz. Por ejemplo:

- Un paciente cardíaco toma nitroglicerina colocando la tableta debajo de la lengua, donde la droga se absorbe rápida y directamente hacia el interior del torrente sanguíneo.
- Cuando se inhala cocaína en polvo, se adhiere a las membranas del interior de la nariz y se absorbe directamente hacia el torrente sanguíneo.
- Los descongestionantes nasales son administrados directamente sobre las membranas mucosas, desde las cuales se absorben y también actúan localmente para constreñirlas, aliviando la congestión nasal.
- La nicotina en formulaciones de spray nasal o gomas de masticar se absorbe a través de las mucosas.
- La cafeína llegó a estar disponible en 1999 como goma de mascar, siendo rápidamente absorbida por las mucosas bucales conforme se mastica.

1.6 Administración Cutánea.

En los 90's varias prescripciones médicas fueron incorporadas en parches transdérmicos que se adhieren a la piel. Este es el único sistema terapéutico que provee de liberación continua y controlada de una droga en la forma de un reservorio que proporciona el medicamento a la piel a través de una membrana semipermeable. La droga es lentamente absorbida hacia el torrente

sanguíneo en el área de contacto. Algunos ejemplos de medicamentos que se administran en forma de parches son:

- Nicotina
- Nitroglicerina (usada para prevenir los síntomas de angina pectoris en pacientes con enfermedades de la arteria coronaria)
- Clonidina (utilizada para tratar la hipertensión arterial)
- Estrógeno (utilizada para reemplazar la reducción en la actividad hormonal en mujeres postmenopáusicas)
- Escopolamina (para prevenir enfermedades motrices)

1.7 Administración por Inyección.

En general la administración por inyección produce una respuesta más rápida que la administración oral debido a que la absorción es más rápida. Además la administración por inyección permite una mejor predicción debido a que no existen los fenómenos impredecibles de absorción a través del estómago y del intestino. Este tipo de administración presenta varias modalidades, entre ellas:

- La intravenosa (directamente a las venas)
- La intramuscular (directamente al músculo)
- La subcutánea (justo debajo de la piel)

Cada una de estas rutas de administración tiene sus ventajas y desventajas.

A pesar de que las ventajas de la administración de medicamentos por inyección son notables, existen algunas objeciones. En primer lugar la rápida absorción de la droga deja poco tiempo de reacción ante respuestas inesperadas del organismo al medicamento o sobredosis accidental. En segundo lugar, la administración por inyección requiere el uso de técnicas estériles. La hepatitis y el sida son ejemplos de enfermedades que pueden transmitirse como consecuencia drástica de técnicas de inyección no estériles. En tercer lugar, una vez que una droga ha sido suministrada por inyección, no puede ser retirada.

1.8 Distribución de la Droga.

Una vez que se absorbió la droga en el torrente sanguíneo, es distribuida a través del organismo por la sangre circulante, pasando a través de varias barreras hasta alcanzar el sitio de acción, que son sus receptores. En cualquier momento dado, solamente una pequeña porción de la cantidad total del medicamento que está en el organismo está realmente en contacto con sus receptores (figura 2.1). La mayor parte de la droga administrada se encuentra en áreas del organismo remotas al sitio de acción de la droga. Por ejemplo, en el caso de una droga psicoactiva, la mayoría de la droga circula afuera del cerebro y por lo tanto no contribuye directamente a su efecto farmacológico. Esta amplia distribución a menudo provoca muchos de los efectos colaterales de los fármacos. Los efectos colaterales son resultados diferentes a los efectos terapéuticos esperados, es decir aquellos por los que la droga es administrada.

1.9 Acción del Torrente sanguíneo.

En un adulto, el corazón bombea cada minuto un volumen de sangre igual a la cantidad total dentro del sistema circulatorio. Por lo tanto el volumen entero de sangre circula en el organismo alrededor de una vez por minuto, y una vez absorbida una droga en la sangre, rápidamente se distribuye a través del sistema circulatorio.

La sangre que regresa al corazón a través de las venas primeramente es bombeada hacia el sistema de circulación pulmonar, donde se remueve el bióxido de carbono y se reemplaza por

oxígeno. La sangre oxigenada regresa entonces al corazón y es bombeada a la arteria aorta. A partir de ahí la sangre fluye a través de arterias más pequeñas y finalmente a través de los capilares donde intercambia nutrientes y drogas con las células y tejidos del organismo.

Después de que la sangre pasa a través de los vasos capilares, es colectada por las venas y regresada al corazón para circular otra vez. Las drogas psicoactivas se distribuyen rápidamente por medio del flujo sanguíneo pero también colabora la cantidad de agua contenida en el organismo.

Además de la solubilidad, otro factor limita la distribución del medicamento: el enlace reversible de las drogas a las proteínas presentes en el plasma. Existe un equilibrio entre las moléculas de medicamento enlazadas a las proteínas y las moléculas de medicamento libres, como se muestra en la figura 2.1. Debido a que las proteínas del plasma son muy largas (por ejemplo la albúmina), son incapaces de abandonar el flujo sanguíneo. Por lo tanto, la cantidad de medicamento que se enlaza a las proteínas del plasma permanece confinada dentro de los vasos sanguíneos, afectando notablemente la distribución del fármaco.

Las drogas son manejadas de manera diferente por la circulación sanguínea, dependiendo de la vía de administración:

- Ingerida oralmente, una droga pasa a través de las células del tracto gastrointestinal. Ocasionalmente, las enzimas que metabolizan la droga pueden reducir marcadamente la cantidad de medicamento absorbido por el torrente sanguíneo. Una vez en el sistema venoso y retirada del sistema gastrointestinal, la droga fluye hacia el corazón. Una parte pasa a través del hígado, donde otro porcentaje de la droga es capturado por las células hepáticas y metabolizadas. Estos dos mecanismos que reducen la cantidad de droga administrada oralmente a un porcentaje que realmente alcanza la circulación central, son juntos denominados metabolismos de primer paso y pueden disminuir significativamente el nivel de drogas tomadas oralmente en la sangre.
- Inyectada, absorbida transdérmicamente o absorbida vía membranas mucosas, la droga entra a las venas sistémicas y regresa al lado derecho del corazón (usualmente en una menor cantidad después de haber pasado por el hígado). La droga circula después a través de los capilares pulmonares, regresa al lado izquierdo del corazón y finalmente se distribuye a través de la aorta hacia el resto del organismo.
- Las drogas inhaladas absorbidas por los pulmones, son acarreadas por venas pulmonares directamente al lado izquierdo del corazón y de ahí, rápidamente al cerebro y circulación sistémica.

1.10 Membranas Corporales que afectan la Distribución de los Medicamentos.

Existen cuatro tipos de membranas que afectan la distribución de los medicamentos en el organismo:

- Las membranas celulares
- Las paredes de los vasos capilares del sistema circulatorio
- Las barreras cerebro-sangre
- Las barreras placentales

1.10.1 Membranas Celulares. Para ser absorbidas desde el intestino o para ganar acceso al interior de una célula, una droga debe penetrar las membranas celulares. Lo que se conoce actualmente acerca de la estructura y propiedades de las membranas celulares permite saber qué factores determinan su permeabilidad a las drogas. Los grupos cabeza hidrosolubles de moléculas lipídicas complejas se denominan fosfolípidos. Las cabezas fosfolípicas forman una capa continua tanto en el lado interior como exterior de la membrana celular. Las líneas onduladas que se extienden desde las cabezas al interior de la membrana, son las cadenas

lipídicas de las moléculas fosfolípidas. Por lo tanto, para nuestros propósitos, puede considerarse que el interior de la membrana celular consiste de una mar de lípidos en el cual se encuentran suspendidas grandes moléculas de proteínas.

Las membranas celulares, que consisten de proteína y grasa, proveen de una barrera física que es permeable a pequeñas moléculas de medicamento liposolubles pero que es impermeable a grandes moléculas de medicamento lipoinsoles. Las membranas celulares (como barreras a la absorción y distribución de drogas) son importantes para el paso de los medicamentos desde:

1. el estómago y el intestino al interior del torrente sanguíneo
2. el fluido cercano que rodea los tejidos celulares hacia el interior de las células
3. el interior de las células, de regreso hacia el agua del organismo
4. los riñones, de regreso al torrente sanguíneo

1.10.2 Capilares. Después de alrededor de un minuto de que la droga entra al torrente sanguíneo, se ha distribuido casi completamente en el volumen entero de sangre. A partir de ahí, las drogas abandonan el torrente sanguíneo y son intercambiadas (en equilibrio) entre los capilares sanguíneos y los tejidos del organismo. Los capilares son recipientes cilíndricos delgados que están formados por una delgada capa de células empacadas juntas estrechamente. Entre las células existen pequeños poros que permiten el paso de moléculas pequeñas entre la sangre y los tejidos del organismo. El diámetro de dichos poros está entre 90 y 150 angstroms, que es más grande que la mayoría de las moléculas de fármacos. Por lo tanto, la mayoría de los medicamentos abandonan libremente la sangre a través de esos poros de las membranas capilares, pasando por efecto de su gradiente de concentración hasta que se establezca el equilibrio termodinámico entre la concentración de la droga en la sangre y los tejidos orgánicos y el agua.

El transporte de las moléculas de medicamento entre el plasma y los tejidos del organismo es independiente de la solubilidad de los lípidos, debido a que los poros de la membrana son suficientemente grandes para que logren penetrar aún moléculas de medicamento insolubles en grasa. Por lo tanto, los únicos medicamentos que no penetran los poros capilares son drogas que se enlazan a las proteínas del plasma.

La rapidez con la que las moléculas de medicamento entran a tejidos específicos del organismo depende de dos factores:

- la velocidad del flujo sanguíneo a través del tejido y la facilidad con que las moléculas de droga pasan a través de las membranas capilares.
- Debido a que el flujo sanguíneo hacia el cerebro es más grande que hacia huesos, coyunturas y depósitos grasos, la distribución de droga sigue un patrón similar. Sin embargo, algunos capilares (tales como los del cerebro) tienen propiedades estructurales especiales que pueden limitar la difusión del medicamento.

1.10.3 Barrera sangre-tejido. El sitio de acción requiere por naturaleza de un ambiente protegido para funcionar normalmente y de una barrera estructural especializada, denominada barrera-tejido, la cual juega un papel importante en la conservación de su ambiente. La barrera sangre-tejido involucra células especializadas en el tejido que afectan casi a todos sus capilares sanguíneos. En la mayor parte del cuerpo, las membranas capilares tienen poros; sin embargo en el cerebro, por ejemplo, los capilares están estrechamente unidos y cubiertos por una barrera grasosa denominada glial sheath, que surge de células astrócitas cercanas. Por lo que una droga que abandona los capilares del cerebro, tiene que atravesar tanto la pared del capilar (debido a que no hay poros) como las membranas de las células astrócitas con el fin de alcanzar las células cerebrales.

1.10.4 Barrera Placental. Entre los sistemas de membranas en el organismo, las membranas de la placenta son únicas, separando dos distintos seres humanos con diferentes composiciones genéticas y sensibilidad a medicamentos. El feto obtiene nutrientes esenciales y elimina productos metabólicos residuales a través de la placenta sin depender de sus propios órganos, muchos de los cuales aún no están funcionando.

La red placental transfiere sustancias entre la madre y el feto. En general la placenta madura consiste de una red de vasijas y albercas de sangre materna de la cual se derivan proyecciones semejantes a dedos que contienen los capilares sanguíneos del feto. El oxígeno y los nutrientes viajan a través de la sangre materna para llegar al feto, mientras que el bióxido de carbono y otros productos residuales viajan a través de la sangre del feto hacia la sangre de la madre.

Las membranas que separan la sangre fetal de la sangre materna en los espacios intervilosos recuerdan, en su permeabilidad general, las membranas celulares que se encuentran por doquier en el organismo. En otras palabras, la droga cruza la placenta primeramente por difusión pasiva. Las sustancias liposolubles se difunden rápidamente y sin limitación. El concepto de que la placenta es una barrera a los medicamentos es inadecuado. Una visión más apropiada es que el feto es al menos una extensión expuesta para el nuevo ser a todos los medicamentos tomados por la madre.

1.11 Finalización de la Acción del Fármaco

Las rutas a través de las cuales las drogas y sus productos residuales pueden abandonar el organismo incluyen: los riñones, los pulmones, la bilis y la piel. La excreción a través de los pulmones ocurre solamente con agentes gaseosos o altamente volátiles, tales como anestésicos generales y, en pequeñas cantidades, alcohol (“suspiro alcohólico”). Las drogas que pasan a través de la bilis y hacia el interior del intestino son usualmente absorbidas en el torrente sanguíneo proveniente del intestino. También, pequeñas cantidades de unas cuantas drogas pueden pasar a través de la piel y ser excretadas con el sudor (quizá entre 10 y 15 % de la cantidad total del medicamento). Sin embargo, la mayoría de las drogas abandonan el organismo por la orina. Más correctamente, la principal ruta de eliminación orgánica de drogas es la excreción renal de metabolitos de la droga después de la biodegradación hepática de la droga a metabolitos farmacológicos. Dichos metabolitos son más hidrosolubles, menos liposolubles y frecuentemente menos activos biológicamente (y preferentemente inactivos) cuando se comparan con la molécula que fue originalmente ingerida o absorbida. Por lo tanto, con el fin de que las drogas liposolubles sean eliminadas, debe ser metabólicamente transformada por enzimas localizadas en el hígado en una forma que pueda ser excretada rápida y confiablemente. Tal biotransformación libera al organismo de agentes químicos extraños y es esencial para nuestra supervivencia. Tales mecanismos no son nuevos. La biotransformación de sustancias extrañas probablemente se originó hace cientos de miles de años cuando los humanos inventaron el fuego para comer carne, ingiriendo y absorbiendo sustancias que eran potencialmente tóxicas para el organismo de un primate.

1.12 Papel de los riñones en la eliminación del fármaco.

Fisiológicamente nuestros riñones llevan a cabo dos funciones principales. Primero, excretan la mayoría de los productos del metabolismo corporal; y en segundo lugar, regulan los niveles de la mayoría de las sustancias encontradas en los fluidos orgánicos. Los riñones son un par de órganos en forma de frijol que descansan en la parte de atrás de la cavidad abdominal. La porción exterior de los riñones está hecha de más de un millón de unidades funcionales denominadas nefrones. Cada nefrón consiste de un conjunto de capilares (los glomérulus) a través de los cuales fluye sangre desde la arteria renal hasta la arteria venal. El glomérulus está rodeado por la apertura del nefrón (cápsula de Bowman), en el interior de la cual fluyen fluidos que se filtran conforme salen de los capilares. La presión de la sangre en los glomérulus provoca

que el fluido abandone los capilares y fluya al interior de la cápsula de Bowman, desde la cual fluye a través de los túbulos de los nefrones y después al interior de un ducto que colecta fluido proveniente de varios nefrones. Este fluido que proviene de los conductos colectores pasa eventualmente a través de los uréteres y hacia el interior de la vejiga urinaria, la cual se vacía periódicamente.

En un adulto, cerca de un litro de plasma es filtrado en el interior de los nefrones de los riñones cada minuto. Lo que permanece en el torrente sanguíneo son células sanguíneas, proteínas del plasma y el plasma remanente. Conforme se filtra el fluido (agua) fluye a través de los nefrones, la mayoría de ella es reabsorbida en el plasma. Al momento en que el fluido alcanza los conductos colectores y la vejiga, solamente 0.1 % queda para ser excretado. Debido a que alrededor de 1 mililitro por minuto de orina es formado, el 99.9 % del fluido filtrado es consecuentemente absorbido.

Las drogas liposolubles pueden cruzar fácilmente las membranas de las células tubulares renales, y ser reabsorbidas junto con el 99.9 % de agua reabsorbida. La reabsorción de la droga ocurre pasivamente, junto con el desarrollo de un gradiente de concentración (la droga se concentra en el interior de los nefrones como resultado de la reabsorción del agua) y las drogas entonces son reabsorbidas con agua de regreso al interior del plasma.

1.13 Papel del hígado en el metabolismo del fármaco.

Debido a que los riñones no son capaces de llenar el organismo de drogas, la droga reabsorbida es eventualmente seleccionada por células hepáticas (hepatocitos) y biotransformada enzimáticamente (por enzimas localizadas en esos hepatocitos) a metabolitos que son usualmente menos solubles en grasa, menos capaces de ser reabsorbidos, y por lo tanto capaces de ser excretados con la orina. Conforme la droga es transportada al hígado, por sangre que fluye en la arteria hepática y en la vena portal), una porción es clarificada desde la sangre por los hepatocitos y metabolizada por productos colaterales que son posteriormente regresados a la corriente sanguínea. Los metabolitos son transportados por el torrente sanguíneo a los riñones, filtrado en los túbulos renales, y son pobremente reabsorbidos, permaneciendo en la orina para ulterior excreción. Los mecanismos involucrados en el metabolismo del medicamento por los hepatocitos son complejos, pero han ganado importancia creciente en varias aplicaciones farmacológicas.

Varios factores pueden alterar la rapidez con la cual son metabolizados los medicamentos, ya sea incrementando o disminuyendo la velocidad de eliminación de la droga. En general se encuentran involucrados factores genéticos, ambientales y fisiológicos. El aumento de la actividad de las enzimas CYP incrementa la rapidez con la cual las drogas son metabolizadas y eliminadas del organismo. Además se desarrolla tolerancia a la droga y progresivamente deben administrarse mayores cantidades de medicamento tanto para mantener el mismo nivel de droga en el plasma como para producir el mismo efecto que las dosis menores previamente administradas. Por ejemplo, la carbamazepina es particularmente efectiva en la estimulación de la producción de la enzima CYP-3A3/4 dentro de los hepatocitos, induciendo tolerancia tanto a sí mismo como a otras drogas metabolizadas por la CYP-3A3/4.

Referencias Bibliográficas.

Martín, Cook, Leuallen, Osol, Tice & Van Meter; Farmacia Práctica de Remington, Capítulo 21, Reología. 2ª Edición. Uteha. México, 1965.

Robert M. Julien. A Primer of Drug Action. 9TH edition. Worth Publishers, N.Y. 2003.
M. Gibaldi and D. Perrier, *Pharmacokinetics*, 2nd ed. Dekker, New York, 1982.
H.A. Welker, J. Pharm. Pharmacol. **50**, 983 1998.

2

Farmacodinamia

Cómo Actúa la Droga

Mientras que el organismo está tratando de procesar una droga recién administrada, el medicamento empieza a ejercer efectos ligándose a los receptores en las células del sitio de acción. Como resultado de las interacciones, el organismo experimenta efectos que son característicos de la droga suministrada. Es un principio básico de la farmacología que los efectos farmacológicos, fisiológicos o de comportamiento inducidos por una droga, se presenten como una consecuencia de la interacción con sus receptores. El estudio de las interacciones es denominado farmacodinamia involucra la exploración de los mecanismos de acción de las drogas que ocurren a nivel celular y molecular. Provee de las bases tanto para el uso terapéutico racional de un medicamento como para el diseño de nuevos y superiores agentes terapéuticos.

Para producir un efecto, una droga debe enlazarse e interactuar con receptores especializados, normalmente localizados en membranas celulares. Por ejemplo, en el caso de drogas psicoactivas, esos receptores están localizados en la superficie de neuronas dentro del cerebro. La ocupación de un receptor por una droga (enlace droga-receptor) conduce a un cambio en las propiedades funcionales de la membrana celular, dando como resultado la respuesta farmacológica característica al medicamento.

En la mayoría de los casos, el enlace droga-receptor es tanto de naturaleza iónica como reversible, con cargas tanto positivas como negativas en varias porciones de la molécula del medicamento y de la proteína receptora, atrayéndose una a otra. La fuerza del enlace iónico depende del ajuste de la estructura tridimensional de la droga al sitio tridimensional sobre el receptor.

2.1 Receptores para la Acción del Fármaco.

Debido a que las drogas ejercen sus efectos formando enlaces iónicos reversibles con receptores específicos, es conveniente saber lo que son los receptores. Un receptor es una molécula larga (normalmente una proteína) que está presente sobre la superficie o dentro de una célula que constituyen el sitio o sitios donde compuestos endógenos biológicamente activos (denominados ligandos o neurotransmisores) inducen sus efectos biológicos normales. Se conocen literalmente cientos de diferentes tipos de ligandos receptores (cada uno correspondiente a una sola molécula de proteína), pero la habilidad de reconocer un neurotransmisor específico, caracteriza a cada uno de ellos. Por lo tanto, un neurotransmisor puede ser suficientemente específico para adaptarse o enlazarse a una proteína receptora específica. Por ejemplo, si solamente la serotonina se enlaza a una proteína receptora específica, dicha proteína se denomina “receptor serotoninéutico”. Pero a pesar de que tal receptor es específico a la serotonina, la serotonina (como neurotransmisor) también se enlaza a otros receptores estructuralmente diferentes. A la fecha, más de 15 proteínas receptoras serotoninéuticas han sido identificadas. En farmacología tal diversidad hace posible desarrollar drogas cercanamente relacionadas, cada una con grados de afinidad levemente diferentes por los receptores serotoninéuticos. Por ejemplo, una droga específica podría tener afinidad por un receptor serotoninéutico-1 pero no por cualquiera de los otros receptores serotoninéuticos. Hasta muy recientemente no era posible desarrollar tales drogas. Sin embargo, con la comprensión actual de que los receptores de medicamentos son proteínas, ha sido posible aislar una proteína receptora específica del resto del tejido, purificarla, determinar su secuencia aminoácida, aislar la porción de DNA responsable de la actividad proteínica, y clonar la proteína receptora para producir suficientes cantidades de receptor para las cuales las drogas pudieran ser inducidas a tener afinidad y actividad. Esta es la farmacología del nuevo milenio.

Las figuras 2.1 a 2.4 representan seis puntos importantes acerca de las interacciones fármaco-receptor:

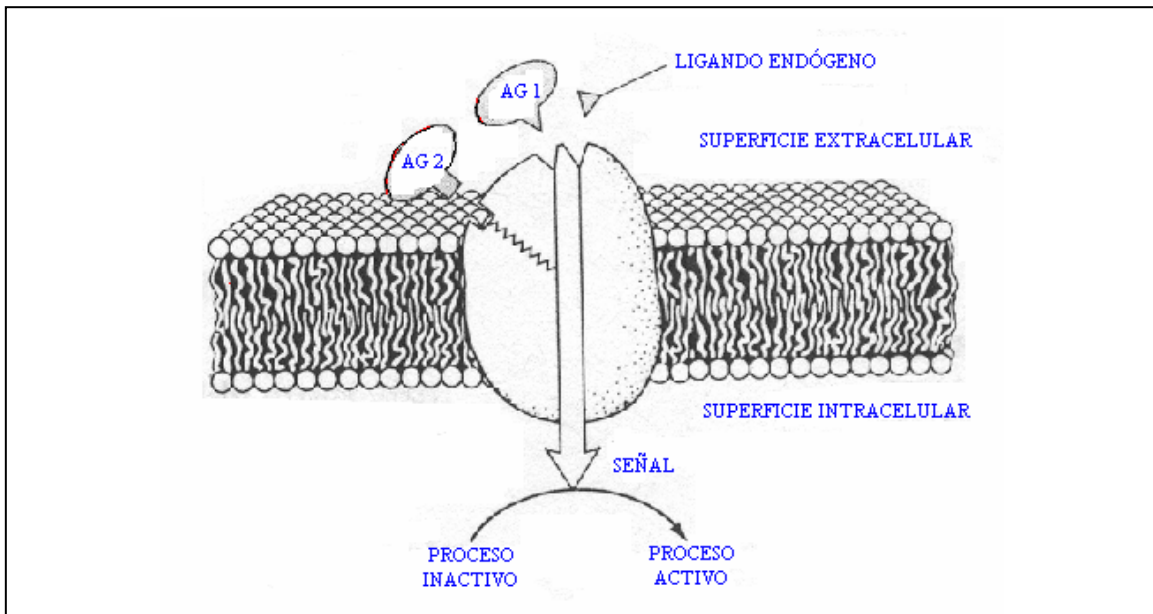


Figura 2.1 Representación esquemática del concepto clásico de un receptor. Un agonista AG1 se fija al sitio receptor de un ligando endógeno e imita la acción del ligando. Otro tipo de agonista AG2 se enlaza a un sitio receptor adyacente, amplificando como consecuencia la transmisión de señal. La transmisión de señal activa el proceso intracelular que permanecería inactivo sin la activación del receptor.

1. Un receptor es normalmente un sistema membrana-proteína esparcida (figura 2.1) que tiene sitios de enlace para un neurotransmisor endógeno y moléculas de droga apropiadas.
2. este sistema membrana-proteína no es un glóbulo simple (como se sugiere en la figura 2.1) sino una serie continua de ya sea 7 ó 12 colas alfa helicoidales (loops de aminoácidos) embebidas en la membrana (figura 2.2).
3. Los neurotransmisores endógenos (probablemente las drogas también) se adhieren al interior del espacio entre esas colas (figura 2.3) y se mantienen en ese lugar por atracciones iónicas.
4. Este enlace iónico reversible del neurotransmisor específico para tal receptor puede activar al receptor, usualmente cambiando la estructura de la proteína (figura 2.4). este cambio permite que una señal o información sea transmitida a través del receptor hacia el interior de la célula.
5. Se cree que la intensidad de la señal transmembrana resultante depende del porcentaje de receptores que están ocupados por moléculas de neurotransmisor.
6. Una droga puede afectar la señal transmembrana enlazándose ya sea al receptor del neurotransmisor endógeno o a un sitio cercano.
7. Se cree que la intensidad de la señal transmembrana resultante depende del porcentaje de receptores que están ocupados por moléculas de neurotransmisor.
8. Una droga puede afectar la señal transmembrana enlazándose ya sea al receptor del neurotransmisor endógeno o a un sitio cercano.

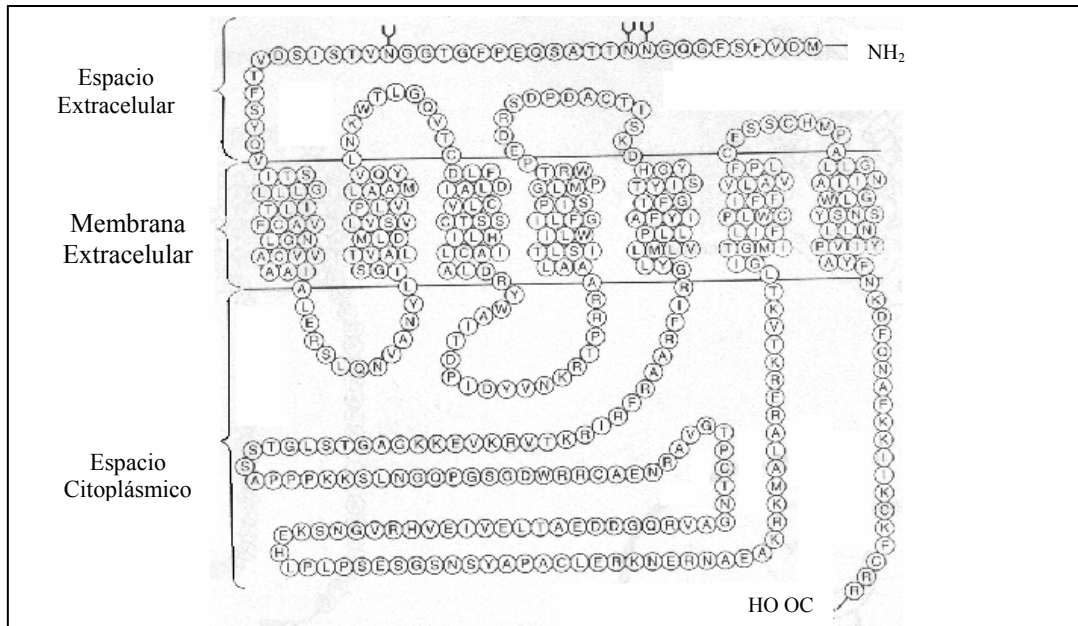


Figura 2.2 Representación esquemática de la estructura primaria de la serotonina 1A postsináptica receptora. Cada círculo representa un aminoácido individual; la letra es la inicial del nombre del aminoácido. Este receptor es un miembro de una gran familia de receptores neurotransmisores postsinápticos que contienen 7 colas transmembrana alfa helicoidales.

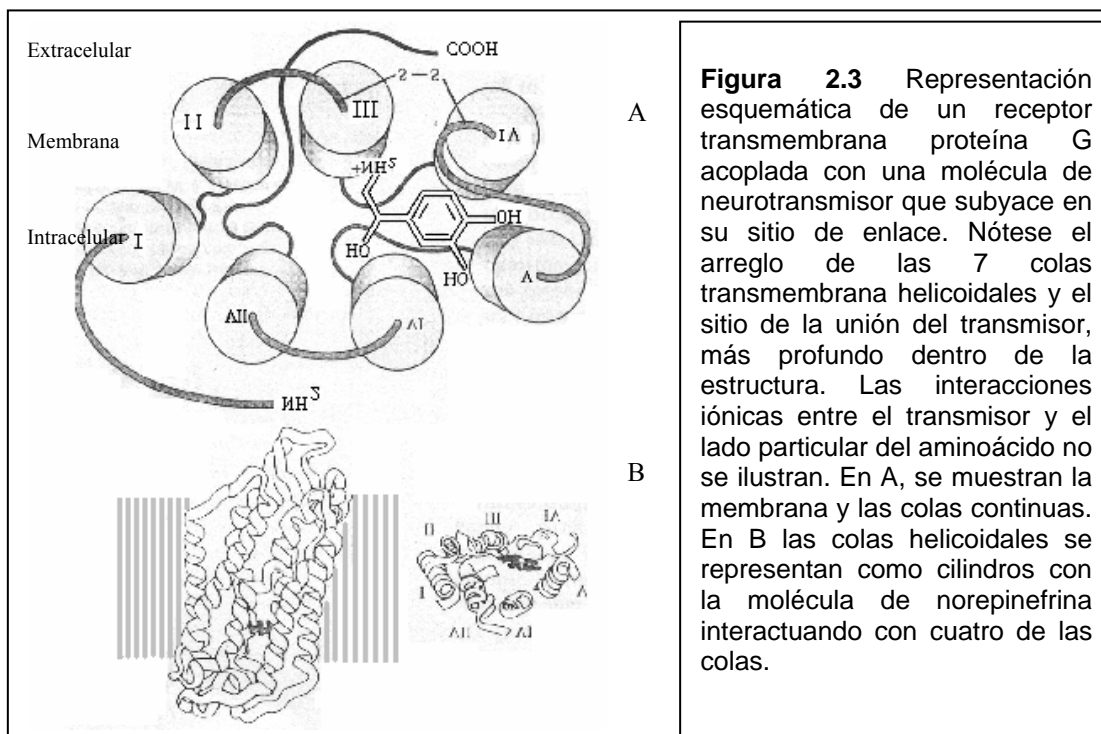
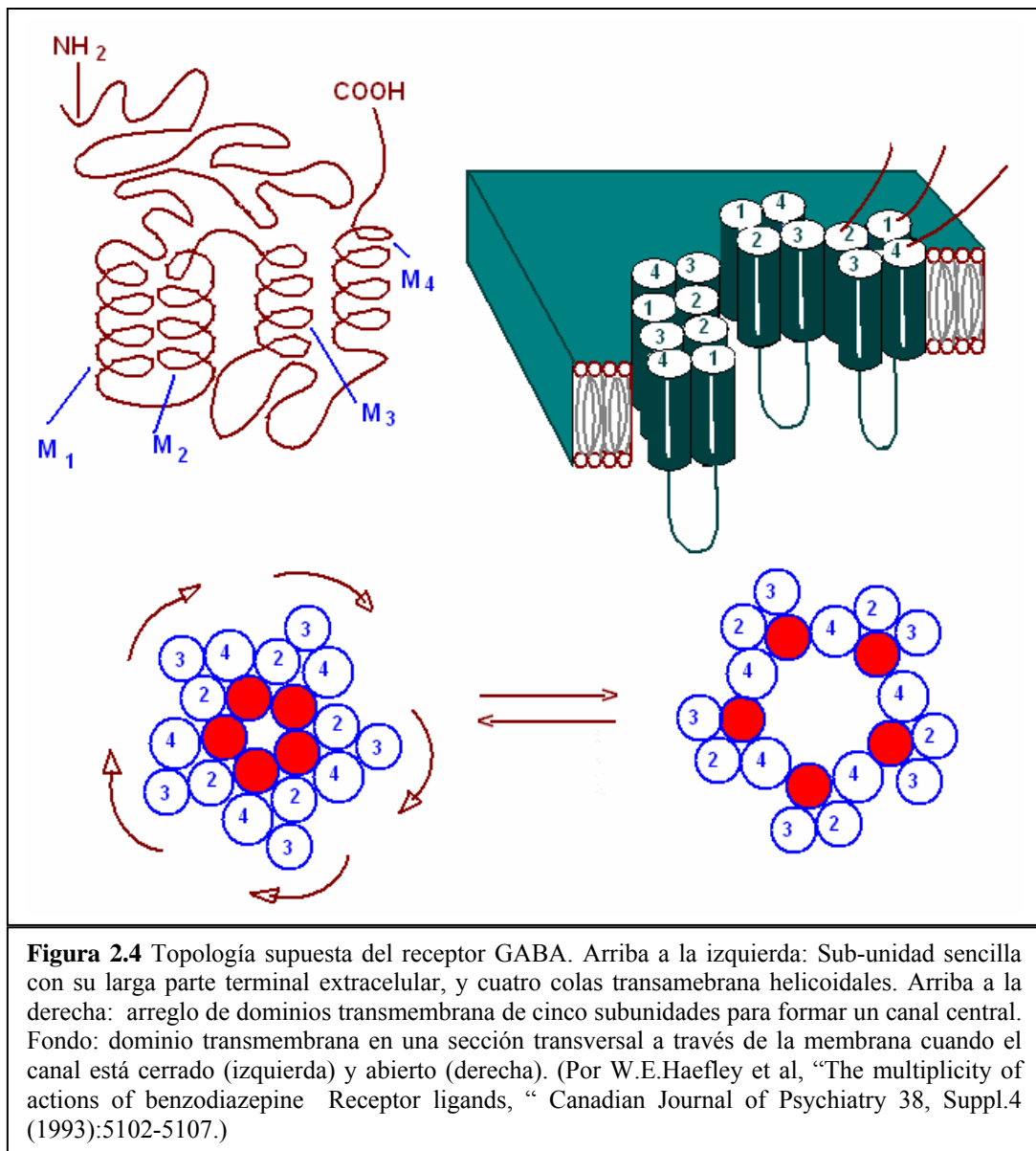


Figura 2.3 Representación esquemática de un receptor transmembrana proteína G acoplada con una molécula de neurotransmisor que subyace en su sitio de enlace. Nótese el arreglo de las 7 colas transmembrana helicoidales y el sitio de la unión del transmisor, más profundo dentro de la estructura. Las interacciones iónicas entre el transmisor y el lado particular del aminoácido no se ilustran. En A, se muestran la membrana y las colas continuas. En B las colas helicoidales se representan como cilindros con la molécula de norepinefrina interactuando con cuatro de las colas.



El enlace de una droga al receptor da como resultado una de tres acciones:

1. Enlazándose a un sitio receptor normalmente ocupado por el neurotransmisor endógeno, puede iniciar una respuesta celular similar o idéntica a la ejercida por el transmisor. La droga entonces imita la acción del transmisor. Esto se denomina acción agonista y el medicamento se denomina agonista para tal transmisor.
2. Enlazándose a un sitio cerca del sitio de enlace para el transmisor endógeno, puede facilitar el enlace del transmisor. Esta también es una acción agonista.
3. Enlazándose a un sitio receptor normalmente ocupado por un neurotransmisor pero sin iniciar una acción semejante a la del transmisor, bloquea el acceso del transmisor a su sitio de enlace, lo cual inhibe la acción fisiológica normal del transmisor. Esto se denomina acción antagonista y la droga se conoce como antagonista para tal sitio receptor o neurotransmisor.

En resumen, el enlace directo al receptor puede bloquear el acceso del transmisor a su receptor (acción antagonista), o por otra parte, imitar o facilitar la acción transmisora (acciones agonistas)

2.2 Estructura del Receptor

Como se mencionó anteriormente, los receptores son sistemas de membrana-proteína esparcida, cada uno con 7 ó 12 colas alfa helicoidales. En seguida se describen tres diferentes tipos de sistemas membrana-proteína así como cuatro tipos de proteínas receptoras de medicamento: enzimas.

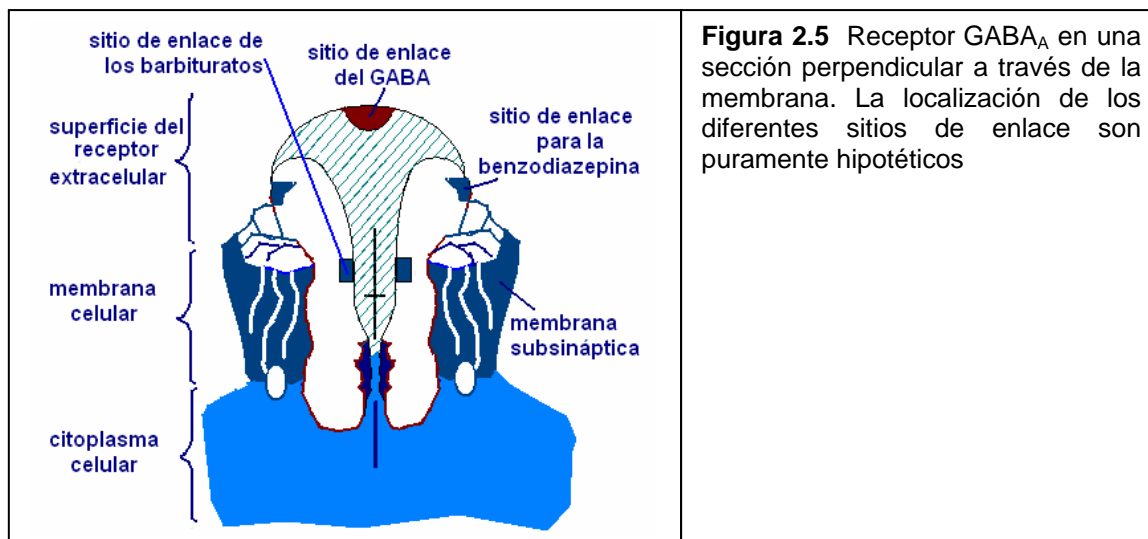


Figura 2.5 Receptor GABA_A en una sección perpendicular a través de la membrana. La localización de los diferentes sitios de enlace son puramente hipotéticos

El primer tipo de sistema membrana-receptores esparcidos son aquellos que forman un canal iónico; la porción central del receptor forma un poro o canal que se alarga cuando un neurotransmisor endógeno o una proteína G intracelular especializada se adhiere al receptor. Tal unión permite el flujo de un ión específico (tal como el ión cloruro) a través del poro agrandado. Una droga también puede enlazarse a este receptor, actuando ya sea para facilitar o bloquear la acción del neurotransmisor. Las figuras 2.4 y 2.5 ilustran como un neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) y una droga (una benzodiazepina) abren un canal y permiten la entrada de un flujo de iones cloruro a través del poro alargado dentro del receptor GABA activado. Las benzodiazepinas sirven como agonistas en ese sitio enlazándose a un sitio cercano al sitio de enlace GABA y facilitando consecuentemente la acción del GABA. Esta acción permite el flujo de iones cloruro al interior de la membrana celular (en este caso una neurona), hiperpolarizando la neurona e inhibiendo la acción neuronal. En esta acción subyace el uso de las benzodiazepinas como agentes sedantes, antiansiáticos, anestésicos y antiepilépticos.

La figura 2.6 ilustra la apertura de un canal como resultado de la unión de neurotransmisor a una proteína receptora adyacente (un receptor proteína G acoplado). La activación del receptor libera una proteína G intracelular que a su vez activa otras proteínas que por último abren un canal iónico adyacente.

El segundo tipo de sistema membrana-receptor proteínico esparcido es una proteína acarreadora o transportadora. Este tipo de receptor transporta pequeñas moléculas orgánicas (tales como neurotransmisores) a través de membranas celulares contra gradientes de concentración. En psicofarmacología son importantes las proteínas acarreadoras presinápticas cuya función es enlazar dopamina, norepinefrina o serotonina al cleft sináptico y transportarlas al interior de la terminal del nervio presináptico, terminando la acción del transmisor sináptico de esos tres neurotransmisores. La figura 2.7 ilustra, como ejemplo, la estructura del receptor transportador presináptico para la dopamina. El receptor proteínico transportador presináptico está constituido por 12 arreglos helicoidales de aminoácidos, en contraste con las 7 hélices presentes en la serotonina postsináptica y otros neurotransmisores, como los mostrados en la figura 2.2.

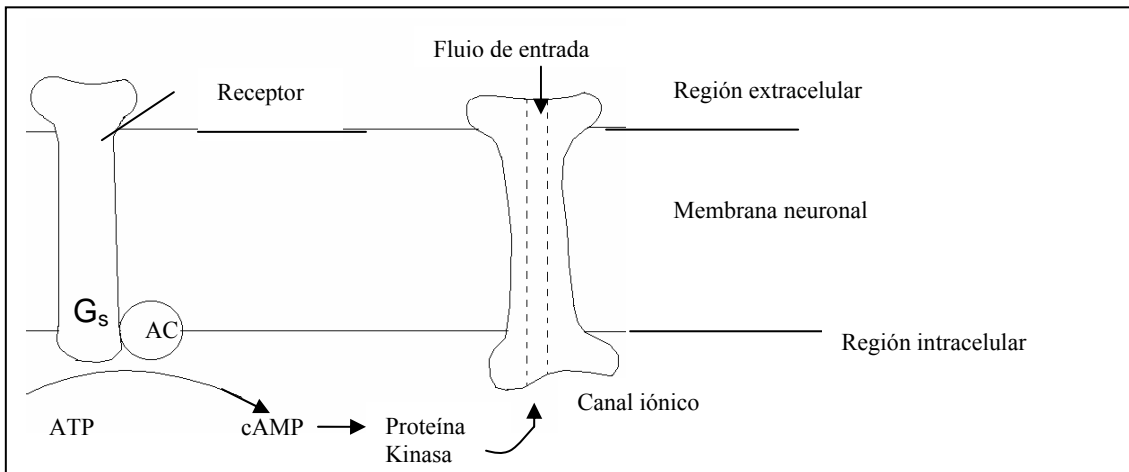


Figura 2.6 Modelo hipotético de una proteína G receptora acoplada cuya función es abrir un canal iónico adyacente. Un neurotransmisor se enlaza a su sitio receptor (R). Como resultado se tiene un cambio conformacional y una segunda enzima mensajera, la ciclasa adenilata, la cual es activada a través de la acción de la proteína G liberada (G_s), G_s forma un monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) el cual activa a una proteína quinasa (que funciona como un segundo mensajero), la cual finalmente actúa sobre el canal iónico provocando su apertura y permitiendo el flujo de iones al interior (o hacia el exterior) de la célula. Esto no es sino un modelo de una función intracelular que es modulada por una proteína G receptora transmembrana activada mediante un neurotransmisor.

Un tercer tipo de sistema membrana-proteína receptora esparcida es denominado receptor proteína G acoplado. Es un receptor postsináptico, cuya activación induce la liberación de una proteína intracelular adherida (una proteína G) que a su vez controla la función enzimática dentro de la neurona postsináptica. La figura 2.2 ilustra la estructura de una de las más de 15 de tales receptores para la serotonina (el receptor serotoninico 1_A). La figura 2.8 representa algunas de las alteraciones intracelulares que pueden ser inducidas como resultado de la activación de este receptor. Finalmente un cuarto tipo de receptor proteínico, son las enzimas, en particular enzimas que regulan la disponibilidad sináptica de ciertos neurotransmisores. La función de estas enzimas es descomponer los neurotransmisores; su inhibición por drogas incrementa la disponibilidad del transmisor.

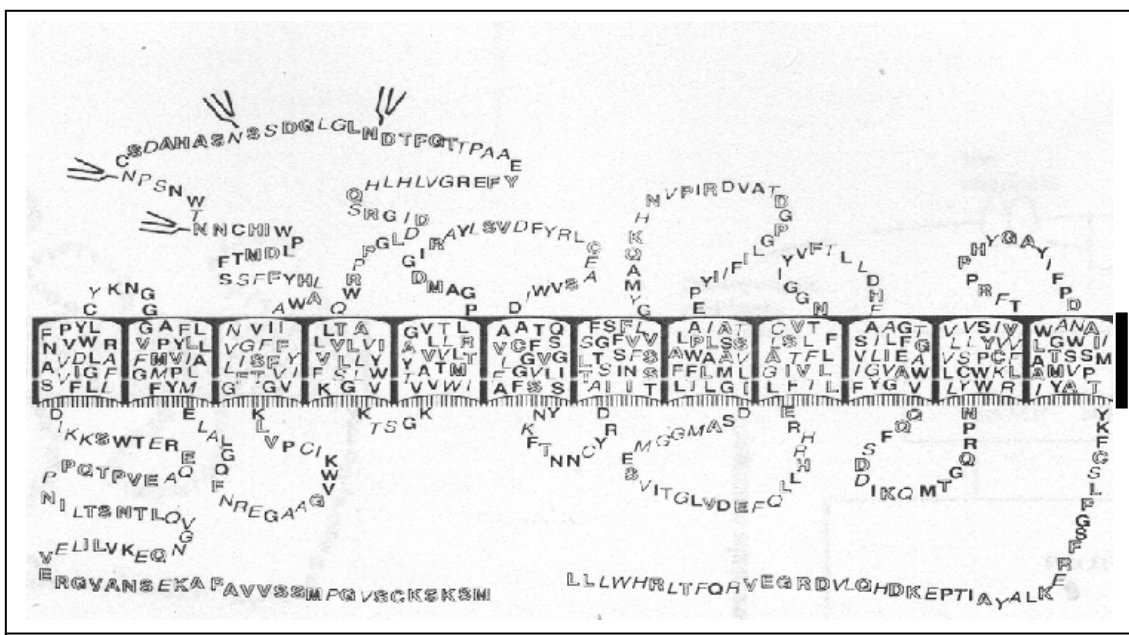


Figura 2.7 Esquema representativo del transportador dopamina mostrando la orientación propuesta en las membranas presinápticas (de S. Shimada et al., "Cloning and Expression of cocaine-Sensitive Dopamine Transporter Complimentary DNA," Science 254 (1991): 576-578)

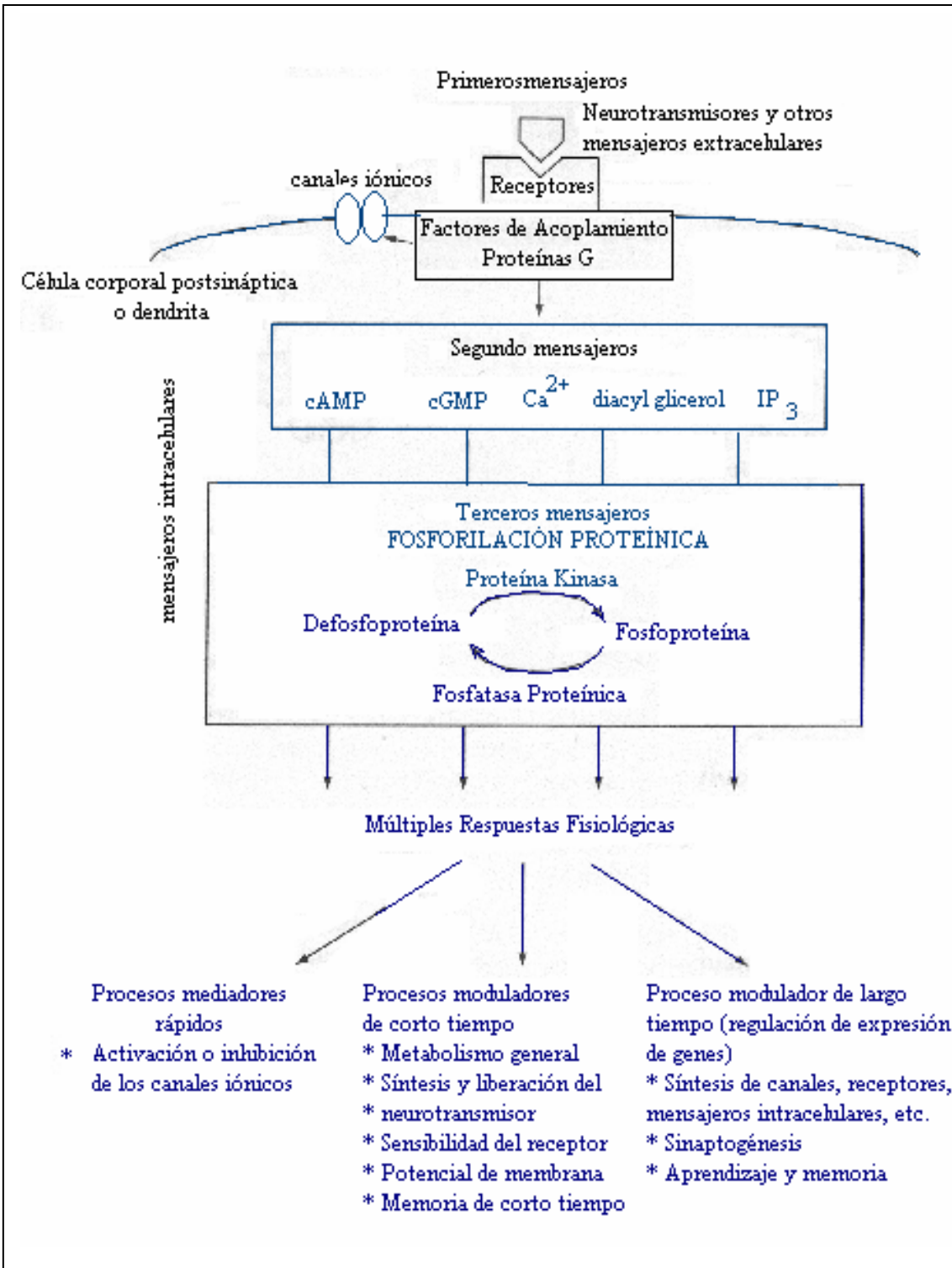


Figura 2.8. Modelo esquemático de la interacción transmissor-receptor y la acción del segundo mensajero resultante. Algunos mensajeros son proteínas intracelulares, moléculas o iones que son regulados por la activación del sistema transmissor-receptor. El neurotransmisor es el primer mensajero, y el enlace es una acción de reconocimiento. La alteración del receptor con la liberación de la proteína G representa un proceso de transducción del enlace del primer mensajero. Como se muestra aquí, los segundos mensajeros amplifican la señal y sirven para iniciar o detener numerosas respuestas fisiológicas rápidas y de largo tiempo.

Especificidad droga-receptor

Los receptores exhiben alta especificidad hacia ciertas moléculas de drogas. Hacer modestas variaciones en la estructura química de una droga puede alterar grandemente la intensidad de una respuesta del receptor a ella. Por ejemplo, la anfetamina y la metil anfetamina son ambos poderosos agentes psicoestimulantes. A pesar de que sus estructuras químicas son muy semejantes, difieren por la simple adición de un grupo metilo a la anfetamina para formar la metil anfetamina. La metil anfetamina produce mucho mayor estimulación a la misma dosis. Ambas drogas se adhieren a los mismos receptores en el cerebro, pero la metil anfetamina ejerce una acción mucho más poderosa sobre ellos, debido a que se fija mejor a los receptores. En términos farmacológicos, la metil anfetamina es más potente que la anfetamina, debido a que con menores dosis alcanza el mismo nivel de respuesta que dosis más altas de anfetamina.

Como consecuencia de la unión de la droga al receptor, la función celular es alterada, resultando en efectos observables sobre el funcionamiento psicológico o fisiológico. La acción total de la droga en el organismo resulta de interacciones de la droga con un tipo específico de receptor o con múltiples tipos de diferentes receptores. El uso de un medicamento para un efecto terapéutico dado también puede provocar efectos colaterales tanto agonistas como antagonistas.

2.3 Interrelaciones Dosis-respuesta

Una forma de cuantificar las interrelaciones dosis-respuesta es usar las curvas dosis-respuesta. En la figura 2.9 se ilustran dos diferentes tipos de curvas dosis-respuesta. En la gráfica A la dosis se grafica contra el porcentaje de personas (dada una población) que exhiben un efecto característico a la dosis administrada. En la gráfica B la dosis se representa contra la intensidad o magnitud de la respuesta en una sola persona. Estas curvas indican que existe una dosis que es suficientemente baja como para producir un pequeño efecto o ninguno. En el extremo opuesto, existe una dosis más allá de la cual no se puede elucidar una respuesta mayor. Las curvas dosis-respuesta demuestran características importantes:

1. La potencia se refiere al número absoluto de moléculas de medicamento requeridas para elucidar respuesta, una medida de la dosis requerida.
2. La eficacia se refiere al efecto máximo obtenible, siendo inútil obtener un mayor efecto con mayores dosis administradas.
3. la variabilidad y la pendiente se refieren a diferencias individuales en la respuesta a la droga, con algunas personas respondiendo a muy bajas dosis y otras requiriendo mucho más droga.

La localización de la curva dosis-respuesta a lo largo del eje horizontal refleja la potencia del medicamento. Si dos drogas producen el mismo grado de sedación, pero una ejerce dicha acción a la mitad del nivel de dosis de la otra, la primera droga se considera dos veces más potente que la segunda (figura 2.10). Sin embargo, la potencia es una característica relativamente importante de un medicamento, debido a que hay poca diferencia si la dosis efectiva es de 1.0 ó 100 miligramos, si la droga es administrada en una dosis apropiada para evitar toxicidad. De manera que la droga más potente no es necesariamente la mejor.

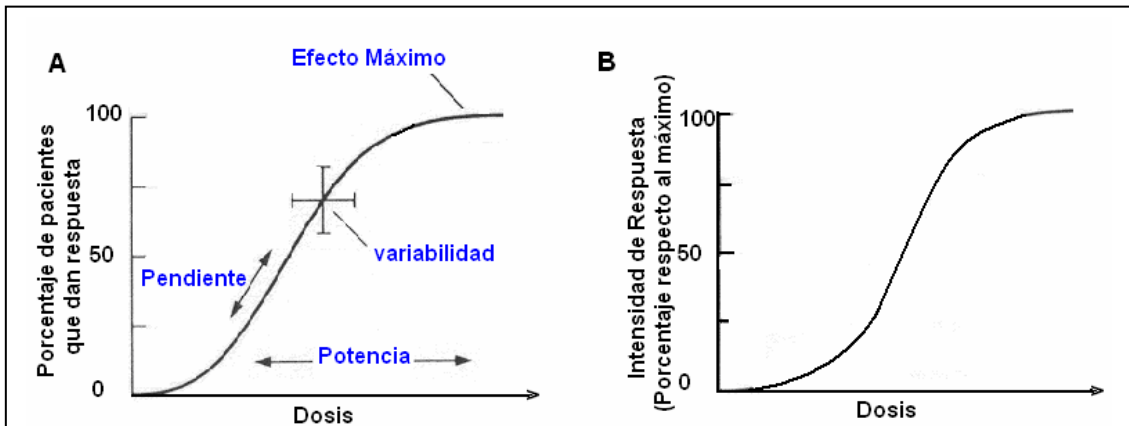


Figura 2.9. Dos tipos de curva dosis-respuesta. A) Curva obtenida graficando la dosis del medicamento contra el porcentaje de pacientes que exhiben una respuesta dada a cualquier dosis dada. B) Curva obtenida graficando la dosis del medicamento contra la intensidad de la respuesta observada en cualquier individuo a una dosis dada. La intensidad de la respuesta es graficada contra el porcentaje de la máxima respuesta obtenible.

La pendiente se refiere a la porción central más o menos lineal de la curva dosis-respuesta. Una pendiente poco pronunciada sobre una curva dosis-respuesta implica que solamente hay una pequeña diferencia entre la dosis que produce un efecto apenas discernible y aquella que provoca un efecto máximo. Mientras más pronunciada sea la pendiente, será menor el incremento en la dosis necesario para pasar desde una respuesta mínima hasta un efecto máximo. Esto puede ser bueno, debido a que puede indicar que hay pequeña variación biológica en la respuesta a la droga. Inversamente, puede ser desventajoso si ello indica que ocurre una alta toxicidad con incrementos mínimos en la dosis.

El pico de la curva de respuesta indica el efecto máximo o eficacia que puede ser producida por un medicamento, sin importar un posterior incremento en la dosis. No todas las drogas psicoactivas, por ejemplo, pueden producir el mismo efecto. La cafeína aún en dosis masivas no puede ejercer la misma intensidad de estimulación que la anfetamina (figura 2.10). Similarmente, la aspirina puede alcanzar nunca el efecto analgésico que la morfina. Entonces, el máximo efecto es una propiedad inherente de la droga y es una medida de la eficacia del medicamento.

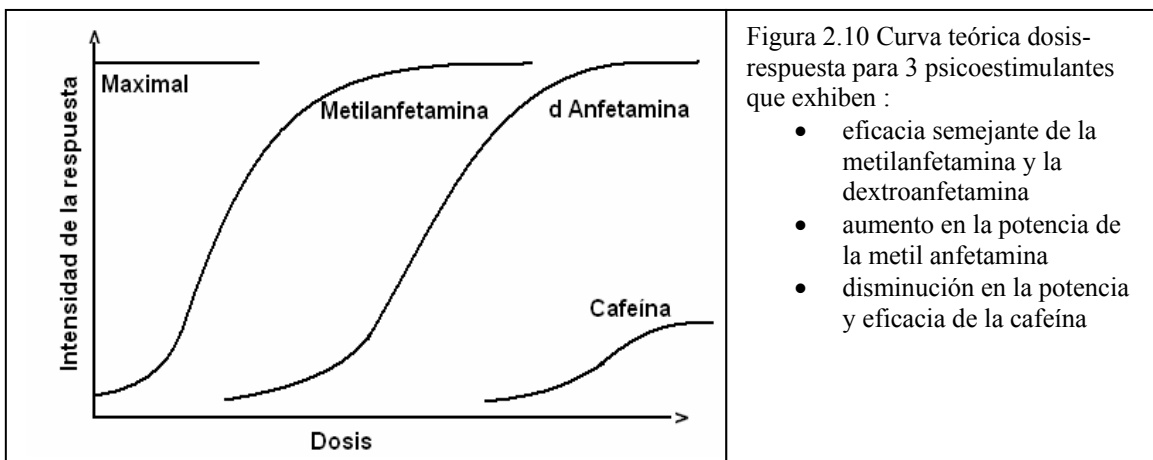
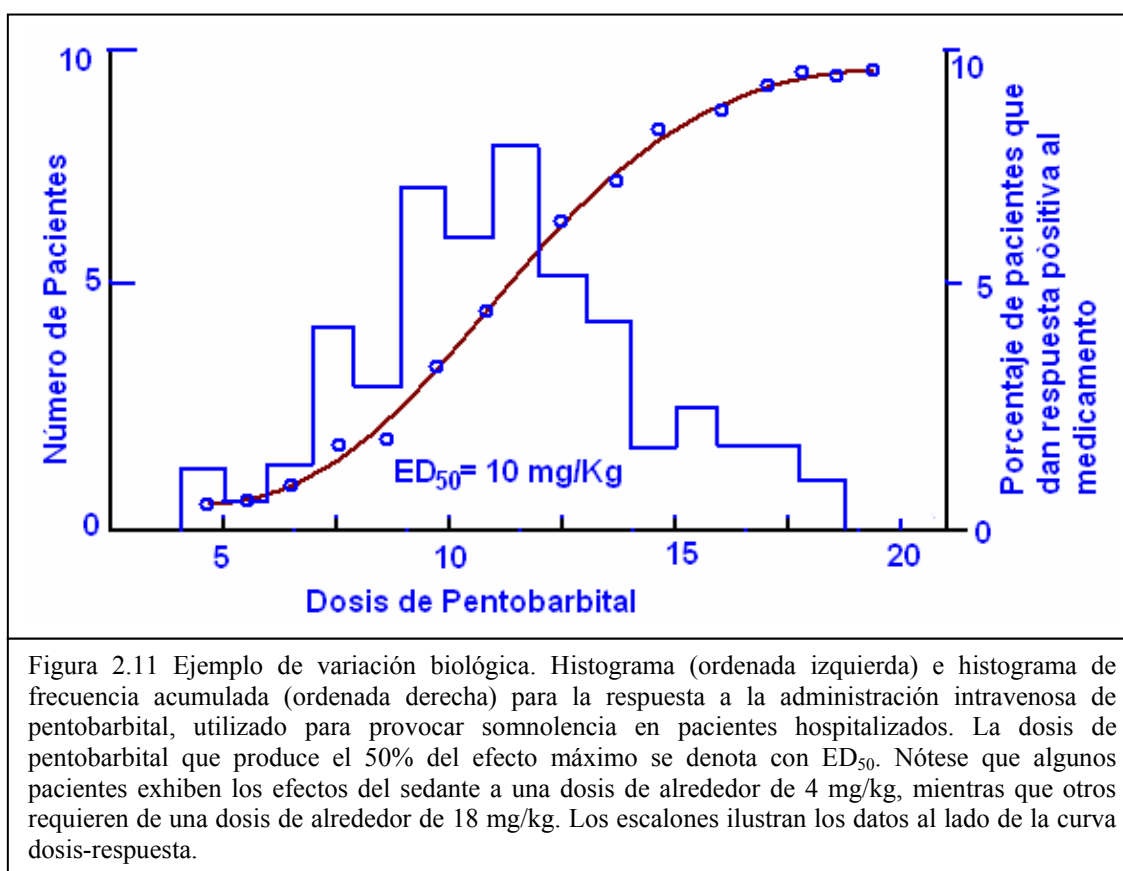


Figura 2.10 Curva teórica dosis-respuesta para 3 psicoestimulantes que exhiben :

- eficacia semejante de la metil anfetamina y la dextroanfetamina
- aumento en la potencia de la metil anfetamina
- disminución en la potencia y eficacia de la cafeína

2.4 Seguridad y Efectividad del Medicamento. Variabilidad en la respuesta del Principio activo.

La dosis de una droga que produce una respuesta específica varía considerablemente de un individuo a otro. La variabilidad entre pacientes puede ser resultado de diferencias en las rapidezces de absorción y metabolismo de la droga, experiencia previa con el uso de la droga, varios factores físicos, psicológicos y emocionales, etc. Despreciando la etiología de la variabilidad, cualquier población de individuos tendrá unos cuantos sujetos que son más remarcablemente sensibles a los efectos (y efectos colaterales) de una droga, mientras que otros pocos exhibirán remarcable tolerancia a la droga, requiriendo dosis mayores para producir resultados terapéuticos. Sin embargo, la variabilidad usualmente sigue un patrón predecible, recordando una distribución Gaussiana (figura 2.11). Pero en algunas circunstancias, una población específica de individuos (siguiendo un patrón genéticamente predeterminado) violará esta distribución exhibiendo un patrón único de respuesta, usualmente debido a alteraciones genéticas en sus metabolismos a las drogas.



2.5 Interacciones entre medicamentos

Los efectos de una droga pueden ser modificados por la administración concurrente de otro medicamento. Esto es particularmente importante en psicofarmacología. Por ejemplo, ciertas drogas pueden incrementar o disminuir la rapidez del metabolismo hepático de otros medicamentos. Otro mecanismo de interacción entre drogas involucra drogas que pueden a través de un mecanismo aditivo, donde los efectos de una droga potencian los efectos de otras. Por ejemplo el alcohol tomado después de haberse ingerido un tranquilizante en base de benzodiazepina o después de fumar marihuana, incrementan el efecto sedante y la pérdida de coordinación. Esta acción puede tener poca consecuencia si las dosis de cada droga son bajas,

para altas dosis de cualquiera o ambas drogas puede ser peligroso tanto al usuario como a otros. A pesar de que una persona puede ingerir una cantidad considerable de alcohol y aún ser capaz de manejar un automóvil sin pérdida significativa de control y coordinación, el uso concurrente de tranquilizantes o marihuana puede dañar profundamente el comportamiento en el manejo, poniendo en peligro al conductor, pasajeros y otros automovilistas. Logan reporta la Interacción farmacológica entre alcohol, marihuana y metilfenetamina y sus consecuencias sobre el comportamiento al manejar. El uso de la droga es inadecuado para la seguridad al manejar.

2.6 Toxicidad del medicamento.

Todas las drogas pueden producir tanto efectos peligrosos como benéficos. La naturaleza de esos efectos no deseados se puede clasificar en dos categorías:

1. Efectos relacionados a las acciones farmacológicas más importantes y predecibles de la droga (por ejemplo, el efecto sedante causado por tomar alcohol, o la resequedad de la boca que se experimenta cuando se toman ciertos antidepresivos)
2. Efectos que no están relacionados a las acciones esperadas del medicamento (por ejemplo, una reacción alérgica severa a un fármaco).

Es importante clasificar los efectos peligrosos de las drogas en términos de su severidad y distinguir entre los efectos que pueden causar inconveniencia o incomodidad temporal y aquellos que puedan provocar daño orgánico severo, incapacidad permanente o aún la muerte.

La mayoría de las drogas ejercen efectos sobre varias funciones orgánicas. Para alcanzar el efecto terapéutico deseado, algunos efectos colaterales pueden ser tolerados. Esto es posible si los efectos colaterales son menores, pero si son más serios, pueden ser un factor limitante en el uso de la droga.

La distribución entre los efectos terapéuticos y los colaterales es relativa y depende del propósito para el cual se administra la droga: el efecto colateral en una persona puede ser el efecto deseado en otra persona. Por ejemplo en un paciente que recibe morfina por sus propiedades de liberación del dolor, la constipación intestinal que produce la morfina puede ser un efecto colateral indeseable que debe ser tolerado. Para un segundo paciente, sin embargo, la morfina puede ser utilizada para tratar diarrea severa, caso en el cual la constipación inducida es el efecto terapéutico deseable, y la liberación del dolor es un efecto colateral.

Además de los efectos colaterales que son meramente irritantes, algunas drogas pueden provocar reacciones muy serias, incluyendo alergias marcadas, desórdenes sanguíneos, intoxicación de hígado y riñones, o anomalías en el desarrollo del feto. Afortunadamente, la incidencia de serios efectos tóxicos es muy baja.

Las alergias a los medicamentos pueden presentarse de varias formas, desde leves ronchas en la piel hasta shocks fatales. Las alergias difieren de los efectos colaterales normales, en que estos últimos pueden ser frecuentemente eliminados o al menos hechos tolerables mediante una simple reducción en la dosificación del medicamento. Sin embargo, una reducción en la dosis de una droga puede no tener efecto sobre la alergia a un medicamento, debido a que la exposición a cualquier cantidad de droga puede ser peligrosa y posiblemente catastrófica para el paciente.

El daño al hígado y los riñones es resultado de su participación en la concentración, metabolización y excreción de drogas tóxicas.

2.7 Efectos Placebo.

El término placebo se refiere a una sustancia farmacológicamente inerte que no da una respuesta terapéutica significativa. Los placebos simulan un tratamiento médico pero no se espera que solucionen el problema. El efecto placebo es una mejora en el estado del paciente atribuible a una influencia simbólica pero no a alguna propiedad farmacológica o fisiológica específica (desde ese punto de vista no es necesario la administración de un placebo, pero...). El efecto placebo consiste en atribuir una mejoría subjetiva de la propia enfermedad a la asunción de productos en los que se confía plenamente, cuando en realidad son objetivamente ineficaces. Esta técnica se utiliza principalmente cuando se desea experimentar la eficacia de un nuevo fármaco. Se toma un número determinado de pacientes y se divide en dos grupos: a uno de los grupos se le trata con el producto que se desea experimentar, mientras que al otro grupo se le administra una sustancia inerte, naturalmente sin que sepan que se trata de un placebo. Así se logra determinar cuáles son los verdaderos efectos del fármaco en examen, con exclusión de factores de tipo psicológico.

En algunas enfermedades, sobre todo de tipo psicossomático, es posible invocar el efecto placebo para explicar algunas mejorías obtenidas. Pero en una enfermedad orgánica, no se puede proponer científicamente la producción de un efecto placebo que sea responsable de la remisión instantánea y completa de la enfermedad. Los placebos funcionan mejor sobre síntomas o enfermedades que varían con el tiempo. Quizá los ejemplos más prominentes son sus aplicaciones en depresión marcada y dolor crónico. Debido a que la acción placebo es independiente de las propiedades químicas de la droga, surge debido a lo que el paciente o el médico espera o desea. Una respuesta placébrica puede ser resultado del estado mental del paciente o del conjunto de factores ambientales en el que la droga es tomada. En ciertas personas predispuestas, un placebo puede producir reacciones extremadamente fuertes con consecuencias de largo alcance. Los placebos pueden potencializar terapéuticamente a los pacientes a estimular sus habilidades de autorregulación psicofisiológicas. Los posibles mecanismos que fortalecen el efecto placebo incluyen condicionamiento, expectación, y la autoliberación de neurotransmisores endógenos, incluyendo endorfinas y adrenalina como catecolaminas.

Referencias Bibliográficas.

Martín, Cook, Leuallen, Osol, Tice & Van Meter; Farmacia Práctica de Remington, Capitulo 21, Reología. 2ª Edición. Uteha. México, 1965.

Robert M. Julien. A Primer of Drug Action. 9TH edition. Worth Publishers, N.Y. 2003.
M. Gibaldi and D. Perrier, *Pharmacokinetics*, 2nd ed. Dekker, New York, 1982.
H.A. Welker, J. Pharm. Pharmacol. **50**, 983 1998.

3

Simulación Numérica de Modelos Farmacocinéticos Multicompartimentales Lineales y no Lineales

(Trabajo presentado en el 1er Congreso de Enseñanza de las Matemáticas en la FES Cuautitlán)

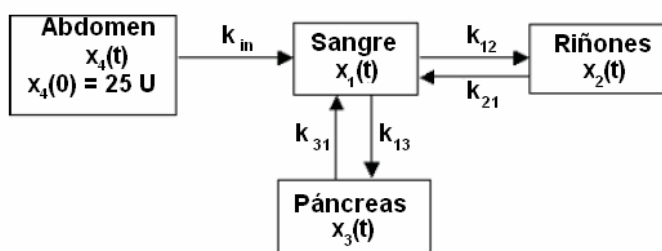
Resumen: En este trabajo se presentan algoritmos computacionales, basados en métodos de Euler y Runge-Kutta, para la resolución de los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias simultáneas acopladas resultantes de la formulación de modelos farmacocinéticos para diferentes fármacos; así como métodos 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. También se presentan algoritmos para el uso de dichos modelos en el diseño de regímenes de dosificación.

3.1 Introducción.

Como ya se ha mencionado, la farmacocinética es la rama de la farmacología que se encarga de analizar lo que ocurre con un medicamento en su trayectoria a través del organismo. La forma tradicional con la que se describe el recorrido de la droga es mediante modelos compartimentales, en los que, debido a la complejidad del organismo, se considera a este constituido por compartimientos que pueden representar a uno o más órganos y 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 simultáneas 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 consiste en:

- ❖ Proponer una topología compartimental con coeficientes de transferencia intercompartimentales como parámetros ajustables del modelo. Por ejemplo, el siguiente modelo tetracompartimental:



- ❖ Luego se escriben las ecuaciones diferenciales farmacocinéticas en términos de:

Entradas – salidas = acumulación.

Donde las entradas y salidas en un modelo farmacocinético lineal son iguales al producto de un coeficiente cinético multiplicado por la concentración del fármaco en el compartimiento donde se origina el flujo de transferencia. Aplicando este criterio al modelo tetracompartimental se obtienen las cuatro ecuaciones diferenciales siguientes:

$$\begin{aligned} dx_4/dt &= -k_{in} x_4 \\ dx_1/dt &= k_{in} x_4 + k_{21} x_2 + k_{31} x_3 - k_{12} x_1 - k_{13} x_1 \\ dx_2/dt &= k_{12} x_1 - k_{21} x_2 \\ dx_3/dt &= k_{13} x_1 - k_{31} x_3 \end{aligned}$$

- ❖ En seguida se resuelve el sistema de ecuaciones diferenciales para obtener la solución general. En este caso se aplicaron métodos numéricos de Euler y Runge-Kutta.
- ❖ Posteriormente se lleva a cabo un ajuste con los datos experimentales para evaluar los parámetros ajustables, que son los coeficientes cinéticos.
- ❖ Si se obtiene un coeficiente de regresión muy alto, entonces el modelo farmacocinético propuesto es adecuado para describir la trayectoria del medicamento en cuestión y con él se pueden diseñar regímenes de dosificación.
- ❖ El algoritmo para el diseño de 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 compartimiento puede ser lineal, quedando descritas las tazas de transferencia intercompartimentales mediante ecuaciones diferenciales ordinarias lineales, pero en algunos casos el organismo o compartimiento exhibe un compartimiento 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 compartimiento fractal.

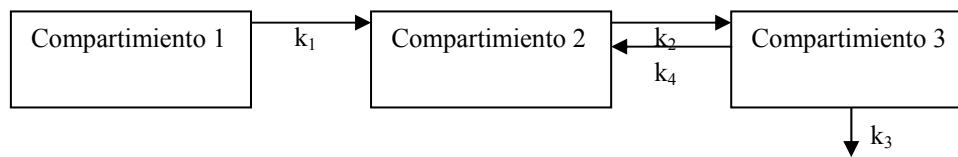
3.2 Modelación Farmacocinética Multicompartimental mediante Métodos Numéricos.

Mediante la formulación de métodos numéricos se pueden resolver las ecuaciones diferenciales del modelo farmacocinético para describir la evolución de la concentración del fármaco en cada uno de los compartimientos de los modelos multicompartimentales.

En seguida se presenta un algoritmo escrito en código Matlab para el modelo tetracompartimental graficado líneas arriba. Dicho algoritmo está, basado en el método de Euler. En él, la tasa de transferencia no lineal intercompartimental puede incorporarse cambiando la expresión cinética lineal ($k_{ij}x_i$) por un término no lineal cualquiera, entre ellos el de Michaelis-Menten. Los coeficientes farmacocinéticos y la dosis del fármaco pueden ser fácilmente modificadas por el usuario.

```
function multicomp(t,x)
clear
kin=2;k12=3;k21=1.5;k13=2;k31=1.75;KM=1.5;
k13=k13/(1+KM);
k21=k21/(1+KM);
x(1)=0;x(2)=0;x(3)=0;x(4)=25;
deltat=.01;
for t=1:deltat:10
    x(1)=x(1)+(kin*x(4)+k31*x(3)+k21*x(2)-k13*x(1)-k12*x(1))*deltat;
    x(2)=x(2)+(k12*x(1)-k21*x(2))*deltat;
    x(3)=x(3)+(k13*x(1)-k31*x(3))*deltat;
    x(4)=x(4)-kin*x(4)*deltat;
subplot(2,2,1)
plot(t-1,x(1))
hold on
subplot(2,2,2)
plot(t-1,x(2))
hold on
subplot(2,2,3)
plot(t-1,x(3))
hold on
subplot(2,2,4)
plot(t-1,x(4))
hold on
%pause
end
```

Como segundo ejemplo considérese el siguiente modelo tricompartmental:



El compartimiento 1 puede representar al torrente sanguíneo donde se ha llevado a cabo el proceso de dosificación. El segundo compartimiento podría representar al hígado donde se metaboliza el medicamento, mientras que el tercer compartimiento representaría al sistema urinario donde se lleva a cabo la excreción. Los procesos de distribución quedan representados mediante las flechas de transferencia intercompartimental. Nótese que el intercambio entre los compartimientos 2 y 3 es reversible. Las ecuaciones diferenciales que se obtienen al aplicar el balance de materia a este modelo multicompartmental son:

Para farmacocinética lineal:

$$\frac{dC_1}{dt} = -k_1 C_1$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_1 C_1 - k_2 C_2 + k_4 C_3$$

$$\frac{dC_3}{dt} = k_2 C_2 - k_4 C_3 - k_5 C_3$$

Tomando en cuenta una farmacocinética del tipo de Michaelis-Menten en el segundo compartimiento:

$$\frac{dC_1}{dt} = -k_1 C_1$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_1 C_1 - \frac{k_{M1} C_2}{1 + k_{M2} C_2} + k_4 C_3 - k_2 C_2$$

$$\frac{dC_3}{dt} = \frac{k_{M1} C_2}{1 + k_{M2} C_2} - k_4 C_3 - k_5 C_3$$

Este último sistema de ecuaciones diferenciales acopladas no lineales puede ser resuelto mediante métodos predictores o predictores-correctores de Euler o Runge Kutta, en los que las derivadas se aproximan a cocientes de diferencias finitas.

En seguida se presenta un código escrito en qbasic para la simulación de este modelo tricompartmental, tanto para la farmacocinética lineal como no lineal. También se muestra una gráfica donde se puede visualizar los resultados que se obtienen al ejecutar el programa.

Al igual que en el código en Matlab presentado líneas arriba, en las primeras instrucciones de este programa en Qbasic el usuario puede cambiar fácilmente los parámetros farmacocinéticos para simular la trayectoria de diferentes drogas. También es posible cambiar la topología del arreglo multicompartmental e incorporar una mayor cantidad de compartimientos.

```

Símbolo del sistema - qb
File Edit View Search Run Debug Options Help
3COMICH2.BAS
REM modelo farmacocinético tricompartmental
SCREEN 12
N = 1000
DIM X(N), Y(N), XN(N), YN(N), XN2(N), Y2(N), YN2(N), X3(N), XN3(N), Y3(N), YN3
DIM XLIN(N)
REM PARÁMETROS DE GRAFICACIÓN
REM PRIMERA GRÁFICA
A1 = 50: B1 = 290: C1 = 20: D1 = 200
REM SEGUNDA GRÁFICA
A2 = 350: B2 = 590: C2 = 20: D2 = 200
REM TERCERA GRÁFICA
A3 = 50: B3 = 290: C3 = 220: D3 = 420
REM PARÁMETROS CINÉTICOS
k1 = 1: k2 = 1 / 3: k3 = 1 / 4: k4 = .2: k5 = .1: km1 = .5: km2 = .5
REM DIBUJA MARCOS

XMINGRAF = 0: XMAXGRAF = 500: YMINGRAF = 0: YMAXGRAF = 1
SCALEX = 50: SCALEY = YMAXGRAF / 10
PASX = XMAXGRAF + ABS(XMINGRAF)
PASY = YMAXGRAF + ABS(YMINGRAF)
EJEY = A1 + (B1 - A1) / PASX * ABS(XMINGRAF)
EJEX = C1 + (D1 - C1) / PASY * YMAXGRAF
LINE (0, 0)-(640, 480), 15, BF
LINE (A1, C1)-(A1, D1), 4
LINE (A1, C1)-(B1, C1), 4
LINE (A1, D1)-(B1, D1), 4
LINE (B1, C1)-(B1, D1), 4
LINE (EJEY, C1)-(EJEY, D1), 7
LINE (A1, EJEX)-(B1, EJEX), 7
REM normalizacion de escala
NY = INT(PASY / SCALEY)
NX = INT(PASX / SCALEX)
DIM DIUX(NX), DIUY(NY)
DIUX(1) = A1: DIUY(1) = D1
FOR i = 2 TO NX
DIUX(i) = DIUX(i - 1) + SCALEX * (B1 - A1) / PASX
LINE (DIUX(i), EJEX - 2)-(DIUX(i), EJEX + 2), 9
LINE (DIUX(i), C1)-(DIUX(i), C1 + 2), 9
LINE (DIUX(i), D1 - 3)-(DIUX(i), D1), 9
NEXT i
FOR J = 2 TO NY
DIUY(J) = DIUY(J - 1) - SCALEY * (D1 - C1) / PASY

```

Immediate

<Shift+F1=Help> <F6=Window> <F2=Subs> <F5=Run> <F8=Step> 00001:001

```

Símbolo del sistema - qb
File Edit View Search Run Debug Options Help
3COMICH2.BAS
LINE (EJEY - 3, DIUY(J))-(EJEY + 3, DIUY(J)), 9
LINE (A1, DIUY(J))-(A1 + 3, DIUY(J)), 9
LINE (B1 - 3, DIUY(J))-(B1, DIUY(J)), 9
NEXT J
REM SEGUNDO MARCO
XMINGRF2 = 0: XMAXGRF2 = 500: YMINGRF2 = 0: YMAXGRF2 = .5
SCALEX2 = 50: SCALEY2 = YMAXGRF2 / 10
PASX2 = XMAXGRF2 + ABS(XMINGRF2)
PASY2 = YMAXGRF2 + ABS(YMINGRF2)
EJEY2 = A2 + (B2 - A2) / PASX2 * ABS(XMINGRF2)
EJEX2 = C2 + (D2 - C2) / PASY2 * YMAXGRF2
LINE (A2, C2)-(A2, D2), 4
LINE (A2, C2)-(B2, C2), 4
LINE (A2, D2)-(B2, D2), 4
LINE (B2, C2)-(B2, D2), 4
LINE (EJEY2, C2)-(EJEY2, D2), 7
LINE (A2, EJEX2)-(B2, EJEX2), 7
REM normalizacion de escala
NY2 = INT(PASY2 / SCALEY2)
NX2 = INT(PASX2 / SCALEX2)
DIM DIUX2(NX2), DIUY2(NY2)
DIUX2(1) = A2: DIUY2(1) = D2
FOR i = 2 TO NX2
DIUX2(i) = DIUX2(i - 1) + SCALEX2 * (B2 - A2) / PASX2
LINE (DIUX2(i), EJEX2 - 2)-(DIUX2(i), EJEX2 + 2), 9
LINE (DIUX2(i), C2)-(DIUX2(i), C2 + 2), 9
LINE (DIUX2(i), D2 - 3)-(DIUX2(i), D2), 9
NEXT i
FOR J = 2 TO NY2
DIUY2(J) = DIUY2(J - 1) - SCALEY2 * (D2 - C2) / PASY2
LINE (EJEY2 - 3, DIUY2(J))-(EJEY2 + 3, DIUY2(J)), 9
LINE (A2, DIUY2(J))-(A2 + 3, DIUY2(J)), 9
LINE (B2 - 3, DIUY2(J))-(B2, DIUY2(J)), 9
NEXT J
REM TERCER MARCO
XMINGRF3 = 0: XMAXGRF3 = 500: YMINGRF3 = 0: YMAXGRF3 = .5
SCALEX3 = 50: SCALEY3 = YMAXGRF3 / 10
PASX3 = XMAXGRF3 + ABS(XMINGRF3)

```

Immediate

<Shift+F1=Help> <F6=Window> <F2=Subs> <F5=Run> <F8=Step> 00045:001


```

Simbolo del sistema - qb
File Edit View Search Run Debug Options Help
3COM1CH2.BAS
PASY3 = YMXGRF3 + ABS(YMNGRF3)
EJEY3 = A3 + (B3 - A3) / PASX3 * ABS(XMNGRF3)
EJEX3 = C3 + (D3 - C3) / PASY3 * YMXGRF3

LINE (A3, C3)-(A3, D3), 4
LINE (A3, C3)-(B3, C3), 4
LINE (A3, D3)-(B3, D3), 4
LINE (B3, C3)-(B3, D3), 4
LINE (EJEY3, C3)-(EJEY3, D3), 7
LINE (A3, EJEX3)-(B3, EJEX3), 7
REM normalizacion de escala
NW3 = INT(PASY3 / SCALEY3)
NX3 = INT(PASX3 / SCALEX3)
DIM DIUX3(NX3), DIUY3(NY3)
DIUX3(1) = A3: DIUY3(1) = D3
FOR I = 2 TO NX3
DIUX3(I) = DIUX3(I - 1) + SCALEX3 * (B3 - A3) / PASX3
LINE (DIUX3(I), EJEX3 - 2)-(DIUX3(I), EJEX3 + 2), 9
LINE (DIUX3(I), C3)-(DIUX3(I), C3 + 2), 9
LINE (DIUX3(I), D3 - 3)-(DIUX3(I), D3), 9
NEXT I
FOR J = 2 TO NY3
DIUY3(J) = DIUY3(J - 1) - SCALEY3 * (D3 - C3) / PASY3
LINE (EJEY3 - 3, DIUY3(J))-(EJEY3 + 3, DIUY3(J)), 9
LINE (A3, DIUY3(J))-(A3 + 3, DIUY3(J)), 9
LINE (B3 - 3, DIUY3(J))-(B3, DIUY3(J)), 9
NEXT J
LOCATE 1, 10
PRINT "MODELO TRICOMPARTIMENTAL"
LOCATE 1, 55: PRINT "TIEMPO="
LOCATE 2, 3: PRINT YMAXGRAF
LOCATE 13, 6: PRINT "0"
LOCATE 15, 3: PRINT YMAXGRF2
LOCATE 27, 6: PRINT "0"
LOCATE 2, 40: PRINT YMAXGRF3
LOCATE 13, 43: PRINT "0"
LOCATE 7, 3: PRINT "C1"
LOCATE 21, 3: PRINT "C3"
LOCATE 7, 41: PRINT "C2"

LINE (340, 240)-(390, 280), 9, B
LINE (420, 240)-(470, 280), 2, B
LINE (500, 240)-(550, 280), 4, B

Immediate
<Shift+F1=Help> <F6=Window> <F2=Subs> <F5=Run> <F8=Step> 00087:001

```

```

Simbolo del sistema - qb
File Edit View Search Run Debug Options Help
3COM1CH2.BAS
LINE (390, 260)-(420, 260), 3
LINE (420, 260)-(414, 262), 3
LINE (420, 260)-(414, 258), 3
LINE (470, 250)-(500, 250), 3
LINE (500, 250)-(494, 252), 3
LINE (500, 250)-(494, 248), 3
LINE (470, 270)-(500, 270), 3
LINE (471, 270)-(476, 272), 3
LINE (471, 270)-(476, 268), 3
LINE (550, 260)-(580, 260), 3
LINE (580, 260)-(574, 262), 3
LINE (580, 260)-(574, 258), 3
LINE (445, 280)-(445, 300), 3
LINE (445, 300)-(443, 295), 3
LINE (445, 300)-(447, 295), 3
LOCATE 10, 51: PRINT "K1"
LOCATE 20, 56: PRINT "K2"
LOCATE 15, 61: PRINT "K3"
LOCATE 18, 61: PRINT "K4"
LOCATE 17, 74: PRINT "K5"

LOCATE 22, 45: PRINT "COEFICIENTES CINÉTICOS"
LOCATE 23, 50: PRINT "k1="; k1
LOCATE 24, 50: PRINT "k2="; k2
LOCATE 25, 50: PRINT "k3="; k3
LOCATE 26, 50: PRINT "k4="; k4
LOCATE 27, 50: PRINT "k5="; k5

REM solución del sistema de ecuaciones
T = 0: dt = .0002
x0 = 1: y0 = 0: z0 = 0
10
dx = -k1 * x0
dy = k1 * x0 + k4 * z0 - km1 * y0 / (1 + km2 * y0) - k2 * y0
dz = km1 * y0 / (1 + km2 * y0) - k4 * z0 - k5 * z0
T1 = T1 + dt
LOCATE 1, 63: PRINT USING "#.####"; T1
x0 = x0 + dx * dt

Immediate
<Shift+F1=Help> <F6=Window> <F2=Subs> <F5=Run> <F8=Step> 00130:001

```

```

Simbolo del sistema - qb
File Edit View Search Run Debug Options Help
3COMICH2.BAS

REM solución del sistema de ecuaciones
T = 0: dt = .0002
x0 = 1: y0 = 0: z0 = 0
10
dx = -k1 * x0
dy = k1 * x0 + k4 * z0 - km1 * y0 / (1 + km2 * y0) - k2 * y0
dz = km1 * y0 / (1 + km2 * y0) - k4 * z0 - k5 * z0
T1 = T1 + dt
LOCATE 1, 63: PRINT USING "#.####"; T1
x0 = x0 + dx * dt
y0 = y0 + dy * dt
z0 = z0 + dz * dt
V(i) = x0: V2(i) = y0: V3(i) = z0
'LINE (430, 260)-(490, 320), C, BF
'XLINE(i) = INT(340 + T1 * 3)
'PRINT "XLINE="; XLINE(i)
'LINE (XLINE(i), 360)-(XLINE(i), 400), C:
30 X(i) = T1 * 20
V(i) = x0

XN(i) = X(i) * (B1 - A1) / PASX + EJEY
YN(i) = -Y(i) * (D1 - C1) / PASY + EJEX
PSET (XN(i), YN(i)), 9

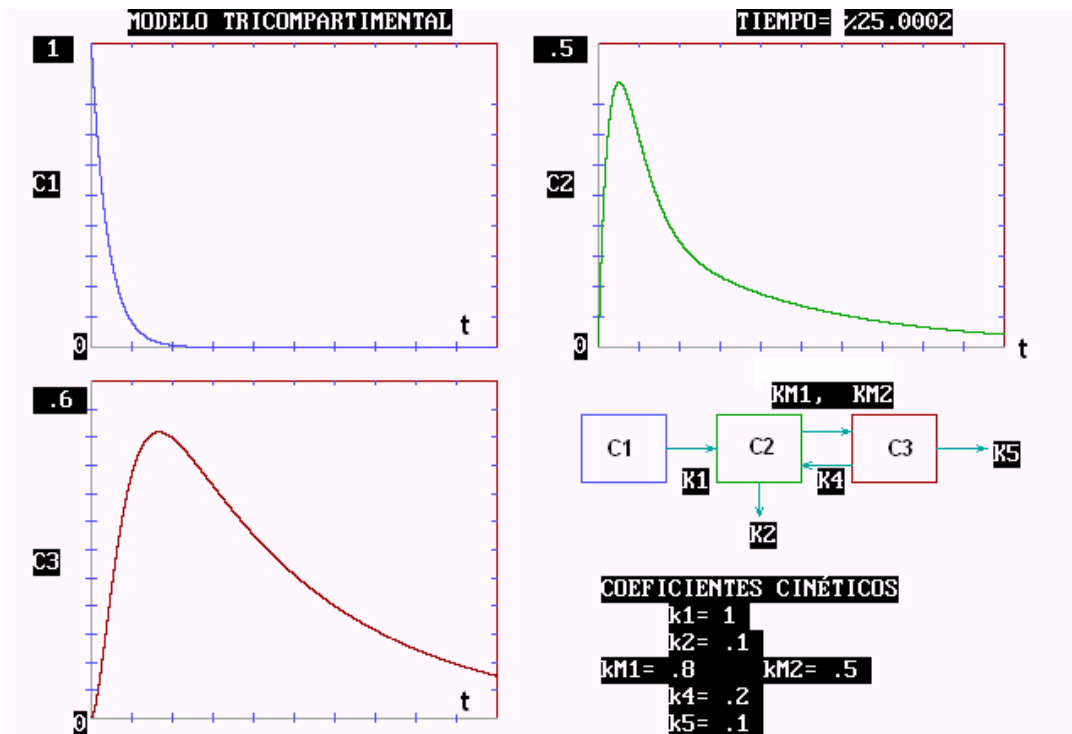
V2(i) = y0
XN2(i) = X(i) * (B2 - A2) / PASX2 + EJEY2
YN2(i) = -Y2(i) * (D2 - C2) / PASY2 + EJEX2
PSET (XN2(i), YN2(i) - 1), 2

V3(i) = z0
XN3(i) = X(i) * (B3 - A3) / PASX3 + EJEY3
YN3(i) = -Y3(i) * (D3 - C3) / PASY3 + EJEX3
PSET (XN3(i), YN3(i) - 1), 4

IF T1 > 25 THEN END
GOTO 10
END

<Shift+F1=Help> <F6=Window> <F2=Subs> <F5=Run> <F8=Step> 00161:001

```



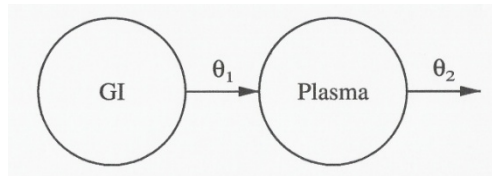
Gráficas de Concentración vs tiempo para un modelo farmacocinético tricompartmental No Lineal. En el segundo compartimento se presenta una farmacocinética tipo Michaelis

Ajuste del Modelo Multicompartimental a los Datos Experimentales.

El ajuste de los datos farmacocinéticos experimentales a un modelo teórico como el multicompartimental descrito líneas arriba, puede hacerse mediante un proceso de ajuste funcional por 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. Los datos empíricos están reportados en la literatura (Wagner, 1967).

Tiempo		Concentración		Tiempo		Concentración	
ti	yi	ti	yi	ti	yi	ti	yi
	1	0,7		2	1,2		
	3	1,4		4	1,4		
	6	1,1		8	0,8		
	10	0,6		12	0,5		
	16	0,3					

Estos datos se ajustaron al siguiente modelo bicompartimental:



Cuyas ecuaciones farmacocinéticas lineales son:

$$dX_1/dt = -\theta_1 X_1(t)$$

$$dX_2/dt = \theta_1 X_1(t) - \theta_2 X_2(t)$$

La solución analítica de este par de ecuaciones diferenciales simultáneas se puede obtener fácilmente mediante integración consecutiva, el resultado es:

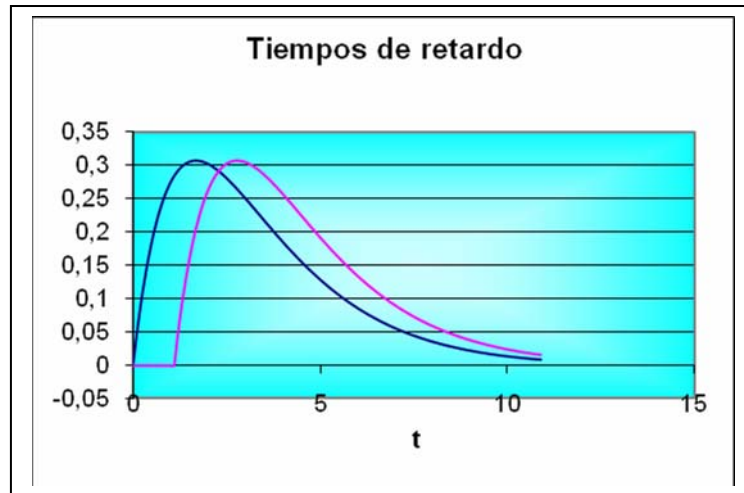
$$X_1(t) = D \exp(-\theta_1 t)$$

$$X_2(t) = D \frac{\theta_1}{-\theta_1 + \theta_2} [\exp(-\theta_1 t) - \exp(-\theta_2 t)]$$

A esta solución se le introduce un tiempo de retraso, que es el tiempo en que el medicamento tarda en llegar a los correspondientes compartimientos. El modelo matemático con el tiempo de retardo para el segundo compartimiento queda dado por:

$$X_2'(t) = \begin{cases} X_2(t - \tau) & \text{si } t > \tau \\ 0 & \text{si } t \leq \tau \end{cases}$$

y su gráfica es:



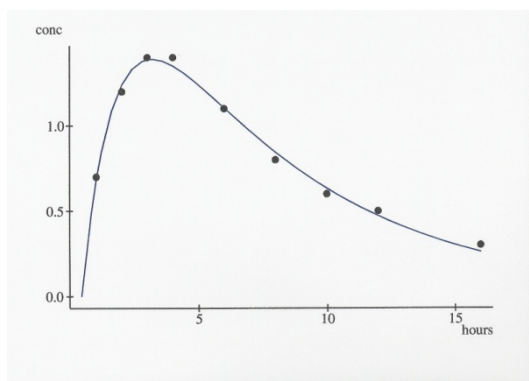
El procedimiento de ajuste funcional por minimización del cuadrado del error lleva al siguiente sistema de ecuaciones simultáneas no lineales:

$$\frac{d\epsilon^2}{d\theta_1} = \sum_{i=1}^n \left\{ 2 \left[y_i - \frac{\theta_1}{\theta_2 - \theta_1} (e^{-\theta_1 t^*} - e^{-\theta_2 t^*}) \right] \left(\frac{1}{\theta_2 - \theta_1} + \frac{\theta_1}{(\theta_2 - \theta_1)^2} [e^{-\theta_1 t^*} - e^{-\theta_2 t^*}] + \left(\frac{\theta_1}{\theta_2 - \theta_1} \right) t^* e^{-\theta_1 t^*} \right) \right\} = 0$$

$$\frac{d\epsilon^2}{d\theta_2} = \sum_{i=1}^n \left\{ 2 \left[y_i - \frac{\theta_1}{\theta_2 - \theta_1} (e^{-\theta_1 t^*} - e^{-\theta_2 t^*}) \right] \left(-\frac{\theta_1}{(\theta_2 - \theta_1)^2} [e^{-\theta_1 t^*} - e^{-\theta_2 t^*}] + \left(\frac{\theta_1}{\theta_2 - \theta_1} \right) t^* e^{-\theta_2 t^*} \right) \right\} = 0$$

$$\frac{d\epsilon^2}{d\tau} = \sum_{i=1}^n \left\{ 2 \left[y_i - \frac{\theta_1}{\theta_2 - \theta_1} (e^{-\theta_1 t^*} - e^{-\theta_2 t^*}) \right] \left[(\theta_1 e^{-\theta_1 t^*} - \theta_2 e^{-\theta_2 t^*}) + \left(\frac{\theta_1}{\theta_2 - \theta_1} \right) t^* e^{-\theta_1 t^*} \right] \right\} = 0$$

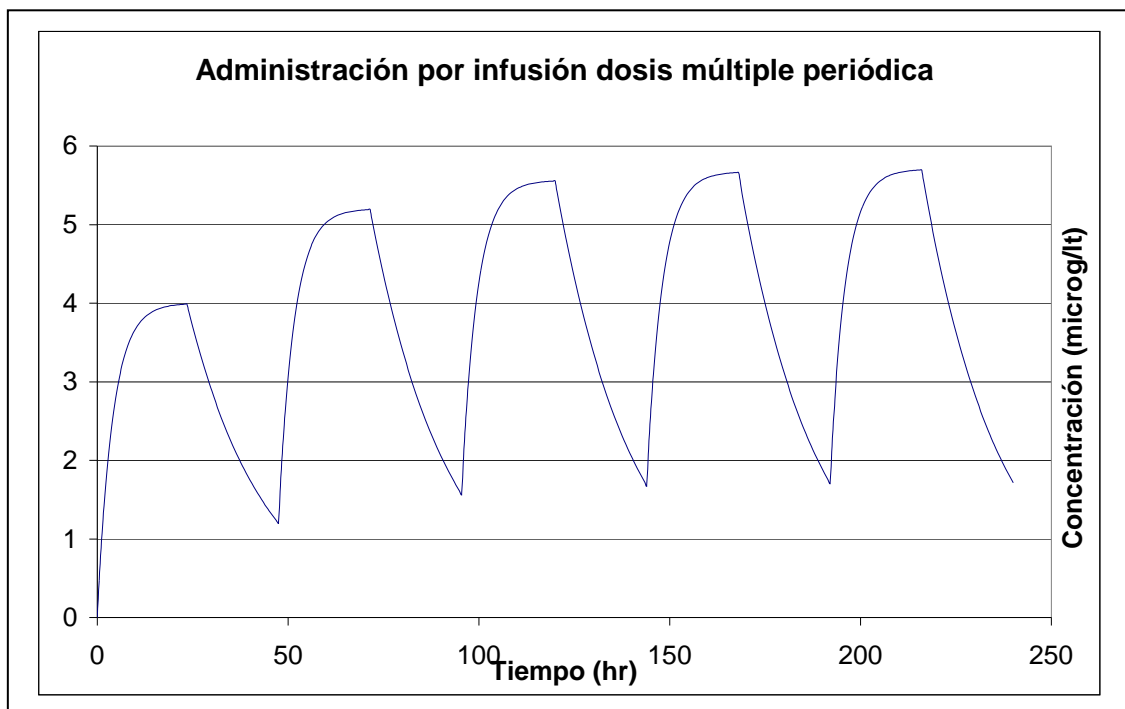
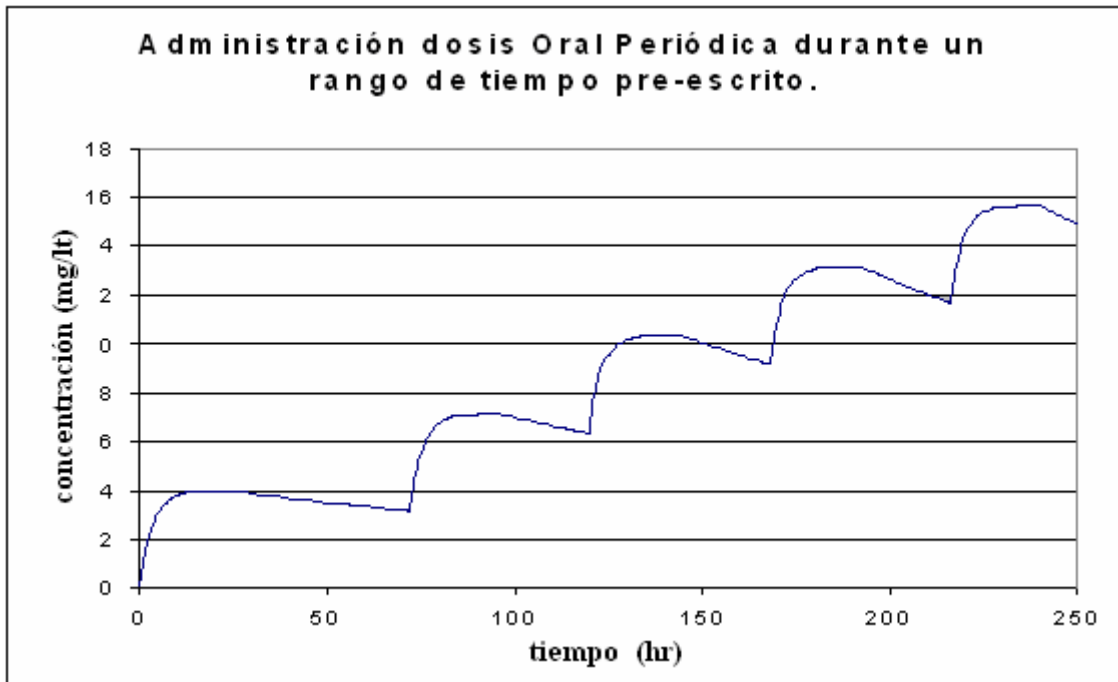
La resolución de estas ecuaciones mediante un método de Newton permite evaluar los parámetros farmacocinéticos que son: los coeficientes de transferencia intercompartmental, θ_1 y θ_2 , así como el tiempo de retardo τ . En un procedimiento alternativo se evalúan dichos parámetros mediante un algoritmo genético. El resultado es el siguiente:



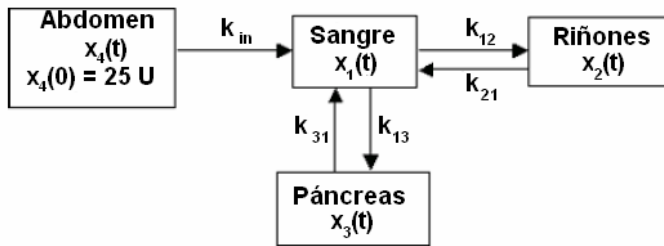
$$x_2'(t) = +2.64969744 \exp[-0.1488026(t - 0.4122)] - 2.64969744 [\exp - 0.7157319(t - 0.4122)]$$

3.3 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 para el diseño de regímenes de dosificación. Se emplean las mismas ecuaciones diferenciales farmacocinéticas y se supone que el medicamento entra a uno de los compartimientos, después de transcurrido un tiempo. Entonces, las concentraciones del medicamento en los diferentes compartimientos, que empezaban a decaer, se ven reforzadas y vuelven a aumentar, sin embargo el aumento cada vez va a ser menor, llegando, como ya se mencionó a una concentración en régimen estacionario, como se puede observar en la siguiente figura, que corresponde a una hoja de cálculo en excel:



Como ejemplo práctico se considerará la topología tetracompartimental del ejemplo 1 del presente capítulo:

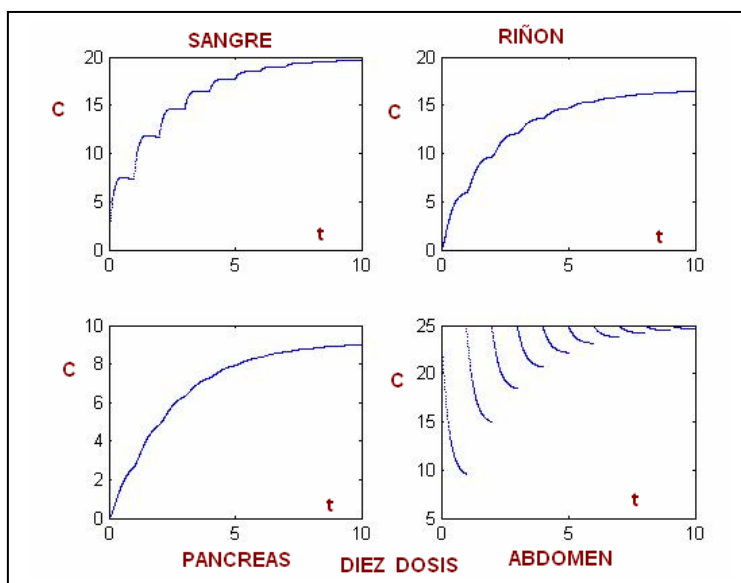
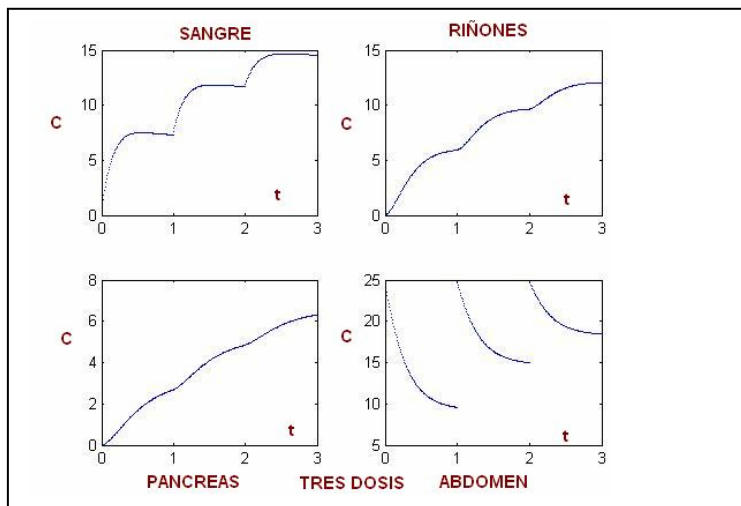
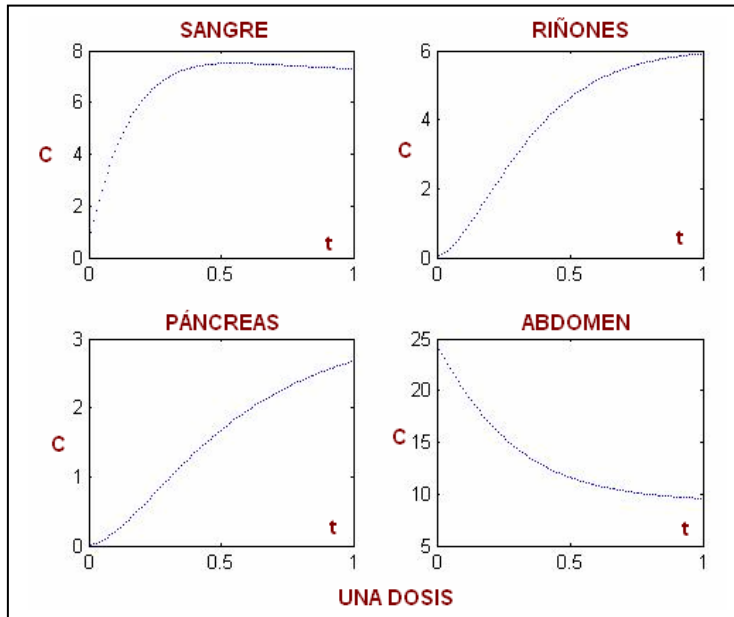


El siguiente algoritmo computacional escrito en matlab, permite simular la evolución de la concentración del fármaco en cada uno de los cuatro compartimentos en función del tiempo:

```
function multidosis1(t,x)
clear all
close all
kin=2;k12=3;k21=1.5;k13=2;k31=1.75;KM=1.5;
k13=k13/(1+KM);k24=3;
k21=k21/(1+KM);
x(1)=0;x(2)=0;x(3)=0;x(4)=25;
deltat=.01;
numdosis=13;
for n=1:1:numdosis
    x(4)=25;
for t=n-1:deltat:n
    x(1)=x(1)+(kin*x(4)+k31*x(3)+k21*x(2)-k13*x(1)-k12*x(1))*deltat;
    x(2)=x(2)+(k12*x(1)-k21*x(2)-k24*x(2))*deltat;
    x(3)=x(3)+(k13*x(1)-k31*x(3))*deltat;
    x(4)=x(4)+(-kin*x(4)+k24*x(2))*deltat;
subplot(2,2,1)
plot(t,x(1))
hold on
subplot(2,2,2)
plot(t,x(2))
hold on
subplot(2,2,3)
plot(t,x(3))
hold on
subplot(2,2,4)
plot(t,x(4))
hold on
end
hold on
pause
end
```

Como puede observarse, la única diferencia de este algoritmo al presentado anteriormente, es la introducción de un ciclo para el número de dosis, donde se especifica que la concentración del fármaco, después de n intervalos de tiempo vuelve a ser $x(4) = 25$.

Los resultados de la simulación con este algoritmo se presentan en las siguientes gráficas:



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 hay casos en los que su simplicidad no los hacen tan eficientes y debe recurrirse a otras alternativas como las que se describen en los siguientes capítulos.

Referencias Bibliográficas

- [1] **M. Gibaldi and D. Terrier**, Pharmacokinetics, 2nd ed. (Dekker, New York, 1982).
- [2] **Wagner, J.G.** (1967) Use of computers in pharmacokinetics. Clin. Pharmacology and Therapeutics 8,201. [Biometrics 32, 145-157] March, 1976
- [3] **Wagner, J.G.** (1971). Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics. Drug Intelligence publications. [Biometrics 32, 145-157] March, 1976

4

Formulación de Distribución de Tiempos de Residencia para Modelos Estocásticos Bicompartimentales

Jihnhee Yu^a, Thomas E. Wehrly^b

^aDepartamento de Bioestadística, Roswell Park Cancer Institute, Elm & Carlton Street, Buffalo, NY 14228, USA

^bDepartamento de Estadística, Texas A & M University, College Station, TX 77843-3143, USA

Mathematical Biosciences, 191 (2004) 185-205

Los modelos compartimentales estocásticos se utilizan ampliamente para modelar procesos tales como la cinética de medicamentos en sistemas biológicos. En este capítulo se considera la distribución de tiempos de residencia para modelos estocásticos bicompartimentales, especialmente para sistemas con distribuciones de tiempo de vida no exponencial. El capítulo se inicia formulando la función de generación de momentum de la distribución bivariada de tiempos de residencia para el modelo bicompartimental con tiempos de vida generales y ajustando la densidad de tiempos de residencia utilizando la aproximación de punto silla. Luego se extiende la aproximación distribucional a los tiempos de residencia para modelos semiMarkov multicompartimentales combinando la regla de cofactor para un destino único y la formulación analítica del modelo bicompartimental. Esta formulación provee de una especificación completa de la distribución de tiempos de residencia basada en la función de generación de momentum y por lo tanto facilita un cálculo más sencillo de los momentos de alto orden que la formulación que utiliza matrices de coeficientes. Las aplicaciones a la farmacocinética demuestran la simplicidad y utilidad de esta formulación.

4.1. Introducción.

Los modelos estocásticos compartimentales han sido utilizados en la cinética de medicamentos para estudiar los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Una suposición común sobre la que subyacen los modelos compartimentales es la de compartimientos homogéneos y bien mezclados, que dan como resultado modelos tipo procesos de Markov, con un tiempo de retención distribuido exponencialmente para un compartimiento sencillo. Sin embargo esta consideración puede ser inapropiada en casos tales como modelos que describen al organismo utilizando unos cuantos compartimientos o que suponen uno o más compartimientos pobremente mezclados. El proceso semiMarkov es una herramienta útil para describir dichos compartimientos no homogéneos. Es un término genérico que se usa para describir un proceso de tiempo continuo donde el tiempo de retención, es decir el tiempo entre transiciones para una sola visita, no necesariamente tiene una distribución exponencial.

Matis y Wehrly¹ iniciaron un área de investigación teórica representando el modelo semiMarkov como un modelo de Markov expandido utilizando el concepto de distribución fase-tipo. Una distribución tipo fase se define como la distribución temporal, hasta la absorción, en un proceso de Markov de estado finito, con n estados transitorios y un estado absorbente, siendo que cualquier distribución no degenerada de tiempos de retención, puede ser expresada como una distribución tipo fase¹. Por lo tanto, una distribución no exponencial de tiempos de retención para un compartimiento puede ser descrita mediante un conjunto de subcompartimientos denominados pseudocompartimientos. Para ciertos modelos especificados incompletamente, un sistema compartimental linealmente conectado puede generar tiempos de retardo observados². Sin embargo, al utilizar distribuciones tipo fase, un sistema compartimental descrito por pseudocompartimientos no necesariamente tiene una interpretación fisiológica sino que más bien es un dispositivo matemático para generar la distribución de tiempos de retención deseada.

El tiempo de residencia variable, una cantidad que describe la dinámica de la transferencia de una partícula entre compartimientos, se define como el tiempo de espera acumulado (tiempo de retención) para la partícula durante sus varias visitas a un compartimiento antes de salir hacia el sistema exterior. El tiempo de residencia provee de un punto de vista útil acerca de la cinética de una droga debido a que es más fácil de interpretar que la rapidez de transferencia. Por lo tanto, a menudo la distribución de tiempos de residencia basada en las rapidezces de transferencia estimadas, es útil para describir la farmacocinética de un medicamento o como parámetro de comparación entre diferentes fármacos.

Algunos de los resultados de Matis y Wehrly³ permiten llevar a cabo formulaciones estocásticas para obtener los momentos de los tiempos de residencia para modelos compartimentales mediante un par de formas. Primeramente, los momentos del tiempo de retención para una partícula durante una sola visita podrían calcularse utilizando su distribución tipo fase aproximada que usualmente se expresa como una suma de funciones exponenciales. Los momentos para el tiempo de residencia de un solo compartimiento se obtienen utilizando la distribución tipo fase y la distribución del número de visitas de una partícula al compartimiento. La distribución tipo fase no tiene una expresión única. Hohnson y Taafe⁴ encontraron formulaciones para las distribuciones tipo-fase que se ajustan perfectamente a los tres primeros momentos de una distribución. Sin embargo Jacques⁵ ha demostrado que la forma general de las funciones farmacocinéticas generadas por sistemas compartimentales lineales se expresan como la suma de funciones exponenciales con coeficientes que consisten de polinomios de la variable tiempo, y que esto implica que la suma de unos cuantos términos exponenciales no puede ser suficientemente apropiada para expresar la distribución del tiempo de retención para algunos compartimientos no homogéneos.

En segundo lugar, la otra forma de obtener los momentos de los tiempos de residencia, es utilizar la matriz de coeficientes que está compuesta por términos de rapidez de transferencia, o específicamente, por coeficientes de intensidad de probabilidad³. Este método es relativamente fácil de implementar comparado con la formulación consistente en utilizar directamente las distribuciones aproximadas. Sin embargo este método exhibe algunas limitaciones. En primer lugar, la manipulación de la matriz no es fácil si se intenta obtener momentos de más alto orden que la media y la varianza. En segundo lugar, los métodos para combinar varios compartimientos con el fin de obtener los momentos de segundo orden o mayores del tiempo de residencia aún no se han desarrollado claramente. Y en tercer lugar, este método no provee de una estimación exacta o siquiera aproximada de las distribuciones de los tiempos de retención o los tiempos de residencia.

El primer objetivo en este capítulo es investigar la distribución de los tiempos de residencia para el modelo bicompartimental como caso simple. Se especifica la distribución del número de visitas y se obtiene una función de generación de momento bivariado (MGF) basada en ella. Esto define la interrelación de los tiempos de residencia en los modelos bicompartimentales. Se presenta la formulación de punto silla para aproximar densidades con los tiempos de residencia, utilizando la función generadora de momento bivariado. El segundo objetivo es extrapolar nuestra aproximación a modelos multicompartimentales. Se implementa la aproximación bicompartimental utilizando la regla de cofactor para un destino único⁶ que provee la función generadora de momento bivariado para el tiempo de retención en compartimientos combinados o en el sistema completo. La regla del cofactor y los resultados provenientes del modelo bicompartimental conducen conjuntamente a especificar la función generadora de momento bivariado para el tiempo de residencia en los compartimientos combinados. En este capítulo también se presenta un modelo de proceso semiMarkov que describe la cinética del calcio en el cuerpo humano y se compara la exactitud de este nuevo método con el método que utiliza la matriz de coeficientes de intensidad de probabilidad. En cuanto a aplicaciones, se compara el tiempo de residencia para diferentes cinéticas que resultan de dos diferentes métodos de administración, oral e inyección intravenosa. También se presenta la aproximación de la densidad para un sistema que tiene un tiempo de absorción Gaussiano inverso.

4.2. Modelos Bicompartimentales

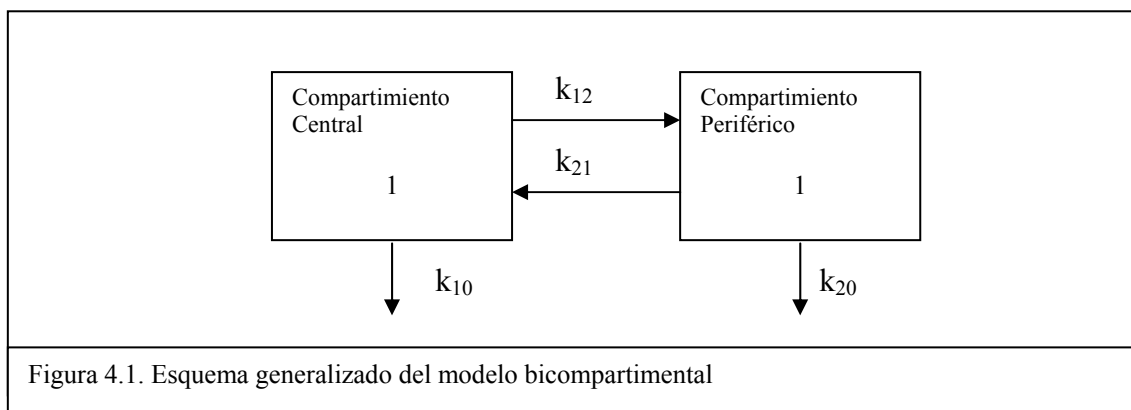
Los modelos bicompartimentales están compuestos por un compartimiento central y un compartimiento periférico y frecuentemente se prefieren en lugar de modelos más complicados en términos de que involucran menos parámetros⁷. El compartimiento central representa el sistema circulatorio, denominado simplemente “plasma”, donde la droga es intercambiada rápidamente con otras partes del organismo⁸. El compartimiento periférico, también denominado tejido, intercambia una cantidad significativa de droga con el compartimiento central a una velocidad más baja⁸. La figura 1 representa un esquema generalizado de un modelo bicompartimental que tiene dos procesos de eliminación lineales hacia el exterior⁹, cada uno de ellos llevándose a cabo en diferentes compartimientos. En los modelos deterministas, k_{ij} denota una constante de rapidez de transferencia desde el compartimiento i hasta el compartimiento j ; i toma los valores de 1 ó 2, y j de 0, 1 ó 2, siendo $i \neq j$, especificándose con 0 el sistema exterior. Sin embargo, bajo la suposición de procesos de Markov, se define un coeficiente de intensidad de probabilidad para la rapidez de transferencia k_{ij} : en unidades de t^{-1} . Si a la probabilidad de que una partícula dada en i se transfiera a j en el intervalo de tiempo $(t, t+\Delta t)$, se le denota como P_{ij} , entonces:

$$P_{ij} = k_{ij}\Delta t + O(\Delta t), \text{ para } i = 1,2; j = 0,1,2, i \neq j. \quad (1)$$

y da como resultado la probabilidad de transferencia cuando se multiplica por un pequeño incremento de tiempo³. El tiempo de retención durante una sola visita al compartimiento tiene una distribución exponencial con media igual al recíproco de la suma de todos los coeficientes de flujo de salida de dicho compartimiento³. En un proceso no Markoviano, el coeficiente de intensidad de probabilidades se reemplaza por la función de rapidez de crecimiento de la intensidad de probabilidad para expresar la probabilidad de transferencia³. Un ejemplo de dicha función de rapidez es la rapidez de incremento de peligro que depende de la edad de la partícula y produce la distribución gamma para el tiempo de retención³. Estos conceptos estadísticos de rapidez de transferencia proveen aproximaciones distribucionales a las cantidades de interés tales como los tiempos de residencia en los compartimientos.

4.3 Distribución del Número de Visitas

En la figura 4.1, una partícula inicia en el compartimiento 1 y se mueve entre compartimientos hasta que se escapa hacia el sistema exterior. En este trabajo se asume que el tiempo de retención de una partícula durante una visita única anterior a su siguiente transferencia hacia otro compartimiento tiene una distribución arbitraria, y por lo tanto es un proceso semiMarkov con un espacio de estados que consiste de un estado absorbente y dos estados transitorios. Un proceso semiMarkov da lugar a compartimientos no instantáneamente mezclados y heterogéneos³. En procesos semiMarkov, los estados sucesivamente visitados por una partícula forman una cadena de Markov¹⁰, donde la probabilidad de que una partícula se mueva desde un estado a otro depende solamente del estado actual.



En la figura 4.1, supongamos que la probabilidad de escape hacia el sistema exterior desde el compartimiento 1 sea π_1 , y desde el compartimiento 2, π_2 . Debido a que la probabilidad de transición depende de los parámetros del estado actual, entonces: $\pi_1 = k_{10} / (k_{10} + k_{12})$, y $\pi_2 = k_{20} / (k_{20} + k_{21})$. Consideremos que N_i denote el número aleatorio de visitas para una partícula que inicia en el compartimiento 1 hacia el compartimiento i antes de escapar hacia el sistema exterior. Debido a que una partícula inicia en el compartimiento 1 en la figura 4.1, utilizando inducción matemática, se puede demostrar que la función de probabilidad másica (pmf) de (N_1, N_2) es :

$$P_{N_1, N_2}(n_1, n_2) = (1 - \pi_1)^{n_2} \pi_1^{n_1 - n_2} (1 - \pi_2)^{n_1 - 1} \pi_2^{n_2 - n_1 + 1} \quad (2)$$

donde $n_1 = 1, 2, 3 \dots$; $n_2 = n_1, n_1 - 1$. Subsecuentemente las pmf's marginales para N_1 y N_2 son:

$$P_{N_1}(n_1) = p(1-p)^{n_1-1}, \quad n_1 = 1, 2, 3, \dots \quad (3)$$

y:

$$P_{N_2}(n_2) = \begin{cases} \pi_1, & n_2 = 0 \\ (1 - \pi_1)p(1-p)^{n_2-1}, & n_2 = 1, 2, 3, \dots \end{cases} \quad (4)$$

donde $p = \pi_1 + \pi_2 - \pi_1\pi_2$. Por lo tanto N_1 tiene la distribución geométrica con la probabilidad de éxito p . Sin embargo N_2 no tiene una distribución geométrica, sino que su distribución depende de la probabilidad de no visitar el compartimiento 2. Esto provoca que el tiempo de residencia total durante todas las visitas tenga una distribución que no es estrictamente continua.

4.4 La Función de Generación de Momento para el Tiempo de Residencia.

Considérese a R_{ij} como el tiempo de retención de la partícula en el compartimiento i durante una sola visita previa a su transferencia hacia fuera de i , y a S_i como el tiempo de residencia total en i durante sus N_i visitas. Si el proceso es Markoviano, entonces R_{ij} tiene una distribución exponencial y se puede calcular directamente la distribución para S_i utilizando las ecuaciones (3) y (4). Sin embargo, si R_{ij} no tiene una distribución exponencial, la formulación utilizando la función de generación de momento es relativamente fácil y provee de una interpretación para la distribución. Utilizando el hecho de que $N_i, R_{i1}, \dots, R_{iN_i}$ están independiente e idénticamente distribuidas, la función generadora de momentum del tiempo de residencia en el compartimiento 1 es:

$$\begin{aligned} M_{S_1}(t) &= E \left[e^{t \sum_{j=1}^{N_1} R_{1j}} \right] = \sum_{n=1}^{\infty} E \left[e^{t \sum_{j=1}^{N_1} R_{1j}} \mid N_1 = n \right] P_{N_1}(n) = \sum_{n=1}^{\infty} [M_{R_1}(t)]^n P_{N_1}(n) \\ &= \frac{pM_{R_1}(t)}{1 - (1-p)M_{R_1}(t)} \end{aligned} \quad (5)$$

donde $M_{R_i}(t)$ es la función generadora de momento de cada R_{ij} . Similarmente:

$$M_{S_2}(t) = \pi_1 + (1 - \pi_1) \left[\frac{pM_{R_2}(t)}{1 - (1-p)M_{R_2}(t)} \right] \quad (6)$$

Una diferencia entre las distribuciones de S_1 y S_2 es que S_2 tiene la posibilidad de ser igual a cero. También las distribuciones de los tiempos de retención pueden ser diferentes para los dos compartimientos. Si las distribuciones de los tiempos de retención son similares, se espera que

la magnitud de la densidad de S_2 sea proporcionalmente más pequeña que la de S_1 sobre su soporte positivo. Supóngase que el modelo bicompartimental sea el proceso de Markov con rapidez de transferencia dada en la figura 4.1. Utilizando (5) y (6):

$$M_{S_1}(t) = \frac{1}{1 - \frac{t}{(k_{10} + k_{12})p}}, y$$

$$M_{S_2}(t) = \pi_1 + (1 - \pi_1) \left[\frac{1}{1 - \frac{t}{(k_{21} + k_{20})p}} \right]$$

Esto demuestra que la distribución del tiempo de residencia para el compartimiento 1 es una distribución exponencial, y para el compartimiento 2 es una combinación de una distribución exponencial y una probabilidad másica igual a cero.

Usando (2) la función generadora de momento de la distribución bivariada de (S_1, S_2) puede ser calculada como:

$$M_{S_1, S_2}(t_1, t_2) = \frac{\pi_1 M_{R_1}(t_1) + (1 - \pi_1) \pi_2 M_{R_1}(t_1) M_{R_2}(t_2)}{1 - (1 - \pi_1)(1 - \pi_2) M_{R_1}(t_1) M_{R_2}(t_2)} \quad (7)$$

La expresión de la función generadora de momento provee directamente de un conjunto completo de momentos. También es equivalente a conocer la distribución exacta si la función generadora de momento existe. De hecho, cuando la función generadora de momento es conocida, se puede aproximar la densidad o la distribución por la aproximación de punto silla, aún a pesar de que la densidad o la función de distribución no tengan una forma cerrada.

4.5 Aproximación de Punto Silla.

Las aproximaciones de punto silla o expansiones de punto silla son herramientas poderosas para aproximar la densidad o cola de probabilidad utilizando la función generadora acumulante (CGF). La exactitud de estas aproximaciones está bien analizada en varios artículos y libros de texto (por ejemplo referencias 11 a 14). Se sabe que esta aproximación provee de buenos ajustes a muy pequeñas probabilidades o densidades de cola debido a que la porcentaje de error de la aproximación es directamente proporcional a la magnitud de la densidad o función de distribución.

El desarrollo de la aproximación se explica típicamente por la declinación exponencial y la expansión de Edgeworth¹³. El método de formulación básico de la aproximación de punto silla de una distribución multivariada es como sigue: Supóngase que una distribución multivariada continua $\mathbf{X} = (x_1, x_2, \dots, x_d)$, tiene la función generadora de momento $M_{\mathbf{X}}(t)$ y la función generadora acumulante $K_{\mathbf{X}}(t) = \log M_{\mathbf{X}}(t)$. La aproximación de punto silla para la densidad de probabilidad es:

$$f(\mathbf{x}; \hat{\mathbf{t}}) = \frac{1}{(2\pi)^{d/2}} \exp\{K_{\mathbf{X}}(\hat{\mathbf{t}}) - \hat{\mathbf{t}} \cdot \mathbf{x}\} \left| \Sigma(\hat{\mathbf{t}}) \right|^{-1/2} \quad (8)$$

donde $\hat{\mathbf{t}}$ es la solución de la ecuación:

$$\frac{\partial K_x(t)}{\partial t_i} = x_i, \text{ para } i = 1, 2, \dots, d \quad (9)$$

y $|\Sigma(t)|$ es la determinante de la matriz de covarianza compuesta por las segundas derivadas de $K_x(t)$. Para una variable bivariada:

$$|\Sigma_x(t)| = \frac{\partial^2 K_x(t)}{\partial t_1^2} \frac{\partial^2 K_x(t)}{\partial t_2^2} - \left(\frac{\partial^2 K_x(t)}{\partial t_1 \partial t_2} \right)^2$$

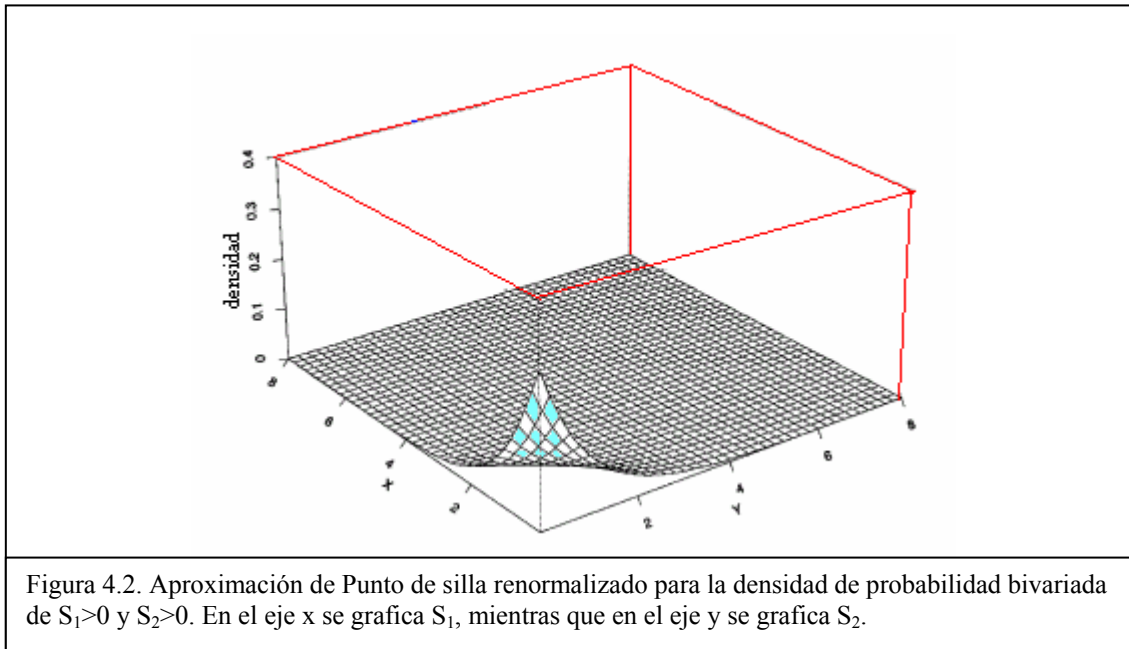
El punto \hat{t} que cumple con la ecuación (9) es el máximo estimado de probabilidad para t en función de $f(x;t)$ después del decaimiento exponencial¹¹. La solución para (9) en el caso univariado es también conocido como el punto silla para el integrando de la inversa de Fourier de la función densidad¹⁶. La solución para la ecuación 9 no es única cuando $K_x(t)$ no es estrictamente creciente.

Es común elegir los tiempos de retención como distribuciones exponenciales o distribuciones gamma. En tales casos una función generadora de momentum como la ecuación 7, tiene múltiples polos que dan lugar a soluciones múltiples para la ecuación (9). Con una función univariable, Daniels demostró que la ecuación (9) tiene una única raíz real \hat{t} sobre las bases de que las condiciones para x son tales que la función de distribución está entre 0 y 1 y que la función generadora acumulante sea una función convexa de t . Utilizando estas condiciones, se puede estimar el intervalo de los puntos silla ya sea en alguno o ambos extremos. En la ecuación (9) con la función de distribución gamma o la exponencial, el intervalo de cada elemento de t está limitado en su máximo por el parámetro de escala más grande que es el recíproco del promedio en el caso de la distribución exponencial, y tiene un límite inferior de menos infinito. Dentro de tal intervalo la función generadora es convexa y la primera derivada de la función generadora acumulante es continuamente creciente. En la práctica la ecuación (8) puede no ser integrable para la variable de interés. En tales casos se renormaliza la ecuación (8) multiplicándola por una constante apropiada. Puede demostrarse que la renormalización conduce a un error más pequeño y frecuentemente mejora la aproximación¹¹. La renormalización se utiliza aquí para aproximar densidades.

La aproximación de la densidad de los tiempos de residencia para un modelo compartimental como el de la figura 4.1, utilizando la aproximación de punto silla tiene algunas ventajas. Primero, siempre se obtiene la densidad de la distribución una vez que se dispone de la función generadora de momento de la variable de interés, aún a pesar de que la densidad exacta no esté en una forma cerrada. Segundo, es aplicable aún cuando se manejen variables multidimensionales con una aproximación adecuada. En el caso semejante a la figura 4.1, la distribución de los dos tiempos de residencia no es una distribución continua bivariada típica. La probabilidad de $(\Delta S_1, S_2=0)$ no es cero debido a que la oportunidad de que $N_2 = 0$, y por lo tanto la distribución bivariada condicionada en $S_2 = 0$, tiene una masa en el conjunto $(S_1, 0)$: $S_1 > 0$. También una forma cerrada de la densidad o distribución no existe cuando $S_2 > 0$. La densidad bivariada condicional dada por $S_2 > 0$ es una combinación de muchas densidades que dependen de la distribución del tiempo de retención para cada compartimento y el número de visitas. Si el modelo compartimental está basado en procesos Markov, la densidad bivariada es una mezcla de variables de Erlang con pequeñas ponderaciones cuando el parámetro de forma se incrementa. El cálculo y la forma exacta de la densidad bivariada para la parte continua es interesante. Se descompone la función generadora de momentum (ecuación 7) en los casos en que $S_2 = 0$ y $S_2 > 0$ por separado, para aproximar la densidad en lugar de la simple aplicación de la aproximación de punto de silla, utilizando la función generadora de momentum completa. Por lo tanto, la función generadora de momentum puede ser expresada como:

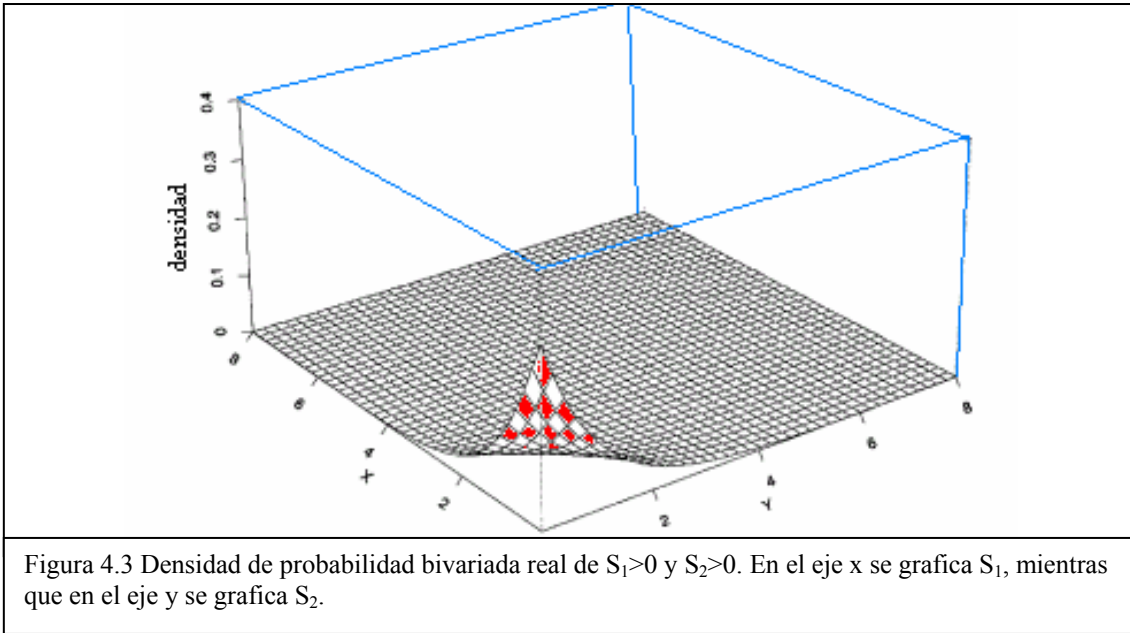
$$M_{S_1, S_2}(t_1, t_2) = \pi_1 M_{R_1}(t_1) + (1 - \pi_1) \frac{\pi_2 M_{\pi_1}(t_1) M_{R_2}(t_2) + \pi_1 (1 - \pi_2) M_{R_{11}}(t_1) M_{\pi_2}(t_2)}{1 - (1 - \pi_1)(1 - \pi_2) M_{\pi_1}(t_1) M_{\pi_2}(t_2)} \quad (10)$$

Esta es la función generadora de momentum de dos distribuciones bivariadas, una continua bivariada y la otra con un punto de masa en cero para S_2 y la distribución de tiempo de retención de una sola visita para S_1 .



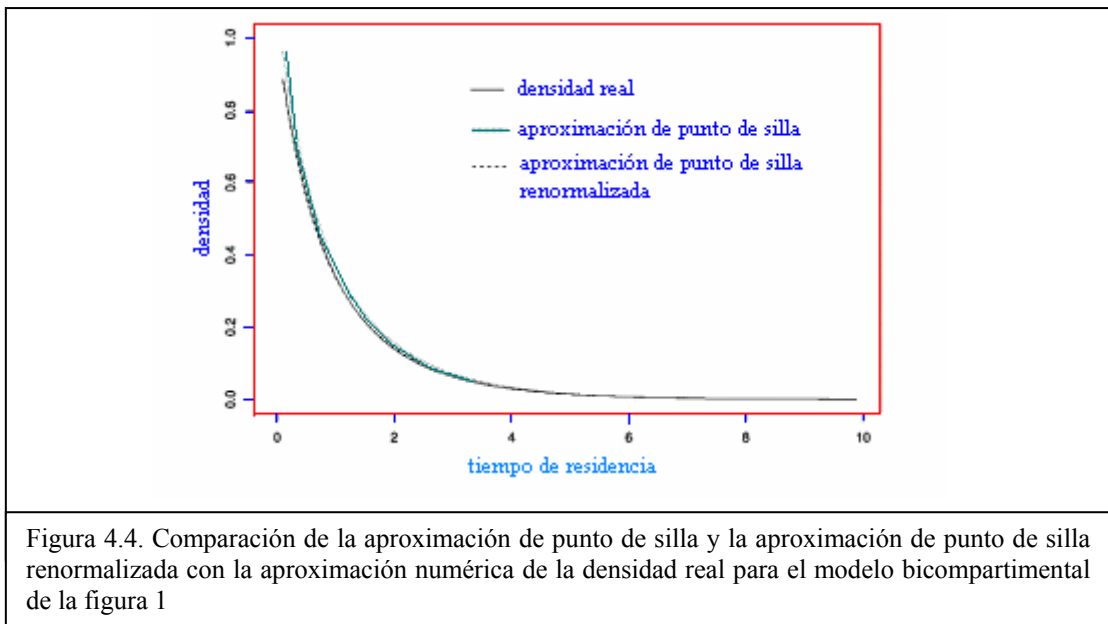
Para demostrar la aproximación de punto de silla, se considera un modelo bicompartimental regido por un proceso de Markov con velocidades de transferencia 1.0, 0.5, 0.4 y 0.6 para k_{10} , k_{12} , k_{21} y k_{20} , respectivamente. Entonces cada tiempo de retención tiene una distribución exponencial con una media que es el recíproco de la suma de todas las velocidades de transferencia de los flujos de salida del compartimento. Cuando $S_2 = 0$, la densidad es simplemente la densidad exponencial con una media de $0.667 \pi_1$, la probabilidad de salida del sistema del compartimento 1 para una primera visita de la parte univariada de la ecuación (10). Cuando $S_2 > 0$, la figura 4.2 muestra la aproximación bivariada renormalizada, utilizando la aproximación de punto silla, y la figura 4.3 representa la densidad real conforme al resultado del apéndice A, donde la suma infinita es aproximada con $n_1 = 100$ términos. Entre las soluciones que satisfacen a (9), se seleccionó al par más pequeño como el punto de silla para cada x debido a que satisface las condiciones de raíz única para el punto de silla. Se puede ver que la aproximación sigue la tendencia de la densidad real de manera muy cercana. Después de la renormalización, la aproximación muestra un error relativo menor del uno por ciento cerca del origen, y menos del 5% de error relativo cerca de la zona de la cola.

La función generadora de momentum del tiempo de residencia para el sistema completo, la cual es el tiempo de residencia para una partícula que entra dentro del sistema hasta que sale de este, se obtiene fácilmente reemplazando t_1 y t_2 por la misma variable muda t en la ecuación (7). En la figura 4.4 se compara la aproximación de punto de silla y la aproximación renormalizada del tiempo de residencia con la aproximación numérica de la densidad univariada real del tiempo de residencia del modelo bicompartimental. Como se muestra en la gráfica, la aproximación de punto de silla sigue cercanamente a la densidad real a pesar de que sobreestima ligeramente la densidad. Los errores relativos para la aproximación de punto de silla son principalmente del 10 al 11 % en la zona de la cola, alrededor del 13% a la mitad y alrededor del 8% cerca del origen.



La renormalización de la aproximación da como resultado un error relativo menor al 1 % en la zona de la cola, y el error en la zona media y la parte del origen es menor al 4%. Las diferencias verdaderas en la zona de la cola son tan pequeñas debido a la pequeña magnitud de la aproximación de la diferencia real entre la densidad real y la aproximación del punto de silla sin renormalización, que son del orden de 10^{-4} .

El beneficio de utilizar la aproximación de punto de silla es más claro en este caso, porque no se tiene que derivar la distribución para la convolución de variables partiendo de la densidad multivariada por medio de transformación de variables.



4.6 Modelos Multicompartimentales

Cada compartimiento en los modelos normalmente tiene implicaciones fisiológicas y por lo tanto los modelos de compartimiento simple suelen ser muy versátiles para describir la farmacocinética de un medicamento en su travesía a lo largo del organismo. A pesar de que la

mayoría de los investigadores prefiere modelos simples como los modelos bicompartimentales, en este apartado se extrapola el análisis estocástico a los modelos multicompartimentales en un esfuerzo de generalizar los resultados correspondientes al modelo bicompartimental de la sección anterior.

Cuando se requiere de un modelo más complicado que el bicompartimental para describir la cinética de un medicamento, uno de los intereses es el tiempo de residencia para el sistema entero o una parte del sistema que consiste de varios compartimientos. Otro interés es simplificar el sistema mediante la combinación de compartimientos que den como resultado una distribución de tiempo de retención no exponencial. En farmacocinética a la transformación estructural de un modelo farmacocinético complejo para obtener un modelo más simple con idéntico comportamiento cinético se le denomina *lumping*, y es un procedimiento común para reducir la dimensionalidad y complejidad de modelos farmacocinéticos para todo el organismo, basados fisiológicamente^[17].

4.6.1 Regla de cofactor para un destino único

En esta sección se introduce la regla de cofactor y se implementan los resultados del modelo bicompartimental de la sección anterior para obtener la función de generación de momentum de los tiempos de residencia para compartimientos combinados en modelos compartimentales más complejos.

Las reglas de cofactor fueron primeramente formuladas y probadas por Butler en 1997, y posteriormente él mismo demostró que dichas reglas pueden ser obtenidas utilizando métodos de álgebra matricial^[6]. Esta regla es equivalente a una técnica de diagrama de flujo denominada regla de Mason que está basada en análisis de diagramas de flujo para resolver problemas estocásticos^[18]. Butler y Huzurbazar^[19] aplicaron la regla de Mason para obtener una indicación empírica para la distribución de tiempo de supervivencia basándose en un modelo gráfico de flujo estocástico. Sin embargo, las reglas de cofactor son más simples en su fórmula y más fáciles de calcular utilizando paquetes de cómputo tales como Maple o Mathematica.

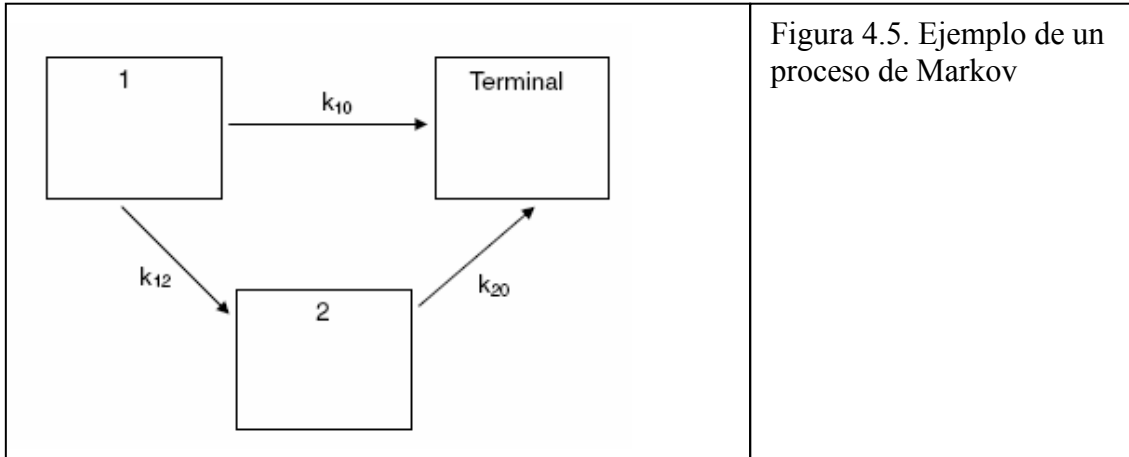
En procesos semiMarkov, los estados sucesivos visitados forman una cadena de Markov, y el tiempo de espera tiene una distribución que depende del estado que está siendo visitado^[10]. Por lo tanto, se puede caracterizar el comportamiento de un sistema semiMarkov en términos de la matriz de transmitancia ramal de un solo paso que combinan probabilidades de transición y las funciones generadoras de momentum para cada cambio de estado^[19]. Se denota como $W(t)$ a la matriz de transmitancia ramal de un solo paso para el estado n del proceso semiMarkov, y como w_{ij} a un elemento de $W(t)$. Cada w_{ij} es un producto de la función generadora de momentum del tiempo de retención de un compartimiento actual con la rapidez de transferencia de flujo de salida como parámetro, multiplicado por la probabilidad condicional de que una partícula se mueva hasta un compartimiento j habiendo iniciado en el compartimiento i .

Supóngase que S es el primer paso de tiempo desde el estado 1 hasta el estado n , o equivalentemente el tiempo de residencia para el sistema entero. El estado 1 es el estado de entrada, mientras que el estado n es el destino. Definiendo $f_{1n} = \Pr(S < \infty)$ y $M_S(t)$ como la función generadora de momentum condicional de S dada $S < \infty$. Entonces la regla de cofactor para el primer paso de transmitancia desde el estado 1 hasta el estado $n \neq 1$, es:

$$f_{1n} M_S(t) = \frac{(n,1)\text{cofactor_de_}I_n - W(t)}{(n,n)\text{cofactor_de_}I_n - W(t)} := \frac{(-1)^{n+1} |\phi_{n1}(t)|}{|\phi_{RR}(t)|} \quad (11)$$

Donde $\phi_{ij}(t)$ es el (i,j) ésimo menor de $I_n - W(t)^{[6]}$. Si la función generadora de momentum en cada estado está bien definida en una vecindad abierta de 0, y el paso de $1 \rightarrow n$ es posible, entonces $f_{1n}M_S(t)$ está bien definida sobre el intervalo $(-\infty, c)$ para $c > 0^{[6]}$. Si es seguro que ocurra el paso desde el estado 1 hasta el estado n, f_{1n} es igual a 1 de manera que la regla de cofactor provee directamente de la función generadora de momentum para el primer paso a través del sistema.

Para demostrar la regla de cofactor, considérese un modelo bicompartimental simple basado en el proceso de Markov de la figura 4.5.



El compartimiento “terminal” se añade para representar el exterior del sistema. Fisiológicamente este modelo podría describir una absorción en el compartimiento 1 y eliminaciones en los compartimientos 1 y 2. Cada k_{ij} indica la rapidez de transferencia desde el compartimiento i al j . Como ejemplo, supóngase que $k_{12} = 2$, $k_{20} = 2$ y $k_{10} = 1$, donde el subíndice 0 corresponde al compartimiento terminal. Entonces los tiempos de retención para los compartimientos 1 y 2 tienen distribución exponencial que promedian $1/3$ y $1/2$, respectivamente. Denominando como $M_{g1}(t)$ y $M_{g2}(t)$ a las funciones generadoras de momentum de los tiempos de retención para los compartimientos 1 y 2, entonces la matriz de transmitancia ramal de un paso es:

$$W(t) = \begin{bmatrix} 0 & \frac{k_{12}}{k_{12} + k_{10}} M_{R_1}(t) & \frac{k_{10}}{k_{12} + k_{10}} M_{R_1}(t) \\ 0 & 0 & M_{R_2}(t) \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (12)$$

Por lo tanto, la función generadora de momentum del tiempo de residencia S para el sistema completo, utilizando (11) es:

$$M_S(t) = \frac{1}{3} M_{R_1}(t) + \frac{2}{3} M_{R_1}(t) M_{R_2}(t).$$

La regla de cofactor es fácilmente aplicable a modelos mucho más complicados que tienen algunos loops de retroalimentación como el sistema de la figura 4.6. Debido a que una partícula que inicia en el compartimiento 1 avanzará al compartimiento absorbente 6 en un tiempo finito, la función generadora de momentum del tiempo de residencia para el sistema es:

$$M_s(t) = \frac{w_{12} w_{26} (1 - w_{34} w_{43})}{1 - w_{23} w_{32} - w_{34} w_{43} - w_{25} w_{52} + w_{25} w_{52} w_{34} w_{43}}, \quad (13)$$

Donde la transmitancia de un paso w_{ij} depende de la probabilidad de ir del estado i al estado j y la función generadora de momentum del tiempo de retención no necesariamente tiene una distribución exponencial

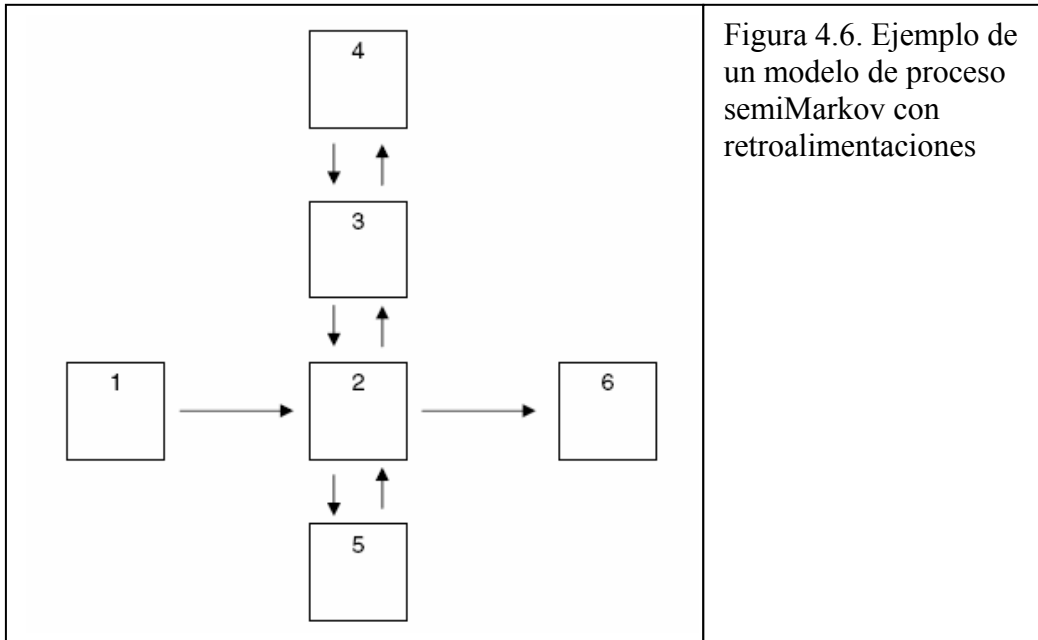


Figura 4.6. Ejemplo de un modelo de proceso semiMarkov con retroalimentaciones

Se puede aplicar la regla de cofactor al modelo bicompartimental de la sección 2. La matriz de transmitancia de un paso del modelo bicompartimental de la figura 4.1 es:

$$W(t) = \begin{bmatrix} 0 & \frac{k_{12}}{k_{12} + k_{10}} M_{R_1}(t) & \frac{k_{10}}{k_{21} + k_{30}} M_{R_1}(t) \\ \frac{k_{12}}{k_{21} + k_{30}} M_{R_2}(t) & 0 & \frac{k_{30}}{k_{21} + k_{30}} M_{R_2}(t) \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (14)$$

Definiendo:

$$\pi_1 = \frac{k_{10}}{k_{12} + k_{10}} \quad \text{y} \quad \pi_2 = \frac{k_{20}}{k_{21} + k_{20}}$$

Y usando (11) se obtiene:

$$M_s(t) = \frac{\pi_1 M_{R_1}(t) + (1 - \pi_1) \pi_2 M_{R_1}(t) M_{R_2}(t)}{1 - (1 - \pi_1)(1 - \pi_2) M_{R_1}(t) M_{R_2}(t)}$$

La cual es la misma función generadora de momentum que (7) con el simple reemplazo de t_1 y t_2 por t .

4.6.2 Del Modelo Bicompartimental al Modelo Multicompartimental

Muchas veces es interesante conocer el tiempo de residencia de una parte del sistema. En tal caso puede utilizarse la regla del cofactor para obtener la función generadora de momentum del tiempo de retención durante una única visita para dicha parte del sistema. Esta función generadora de momentum puede ser incorporada en los modelos multicompartimentales para calcular la función generadora de momentum del tiempo de residencia total en el sistema. Esta situación se ilustra con un modelo tricompartmental previamente analizado por Matis y Wehrly^[20].

Matis y Wehrly desarrollaron un modelo para un proceso tricompartmental semiMarkoviano con la finalidad de explicar la cinética del calcio en el organismo, como se muestra en la figura 4.7. Para obtener una distribución tipo fase en un compartimiento, dichos autores formularon un modelo equivalente utilizando pseudocompartimientos basados en procesos de Markov. Los compartimientos 1 y 2 representan el plasma y un tejido, respectivamente. Los otros compartimientos configuran el tercer compartimiento. El compartimiento periférico representa principalmente a los huesos con intercambio lento. A los subcompartimientos múltiples dentro del compartimiento periférico también se les denomina pseudocompartimientos y no tienen implicación fisiológica sino que solamente se utilizan para describir un largo tiempo de residencia en el compartimiento periférico. La secuencia de compartimientos genera una distribución de tiempo de retención no exponencial, y consecuentemente describe un compartimiento no homogéneo pobremente mezclado.

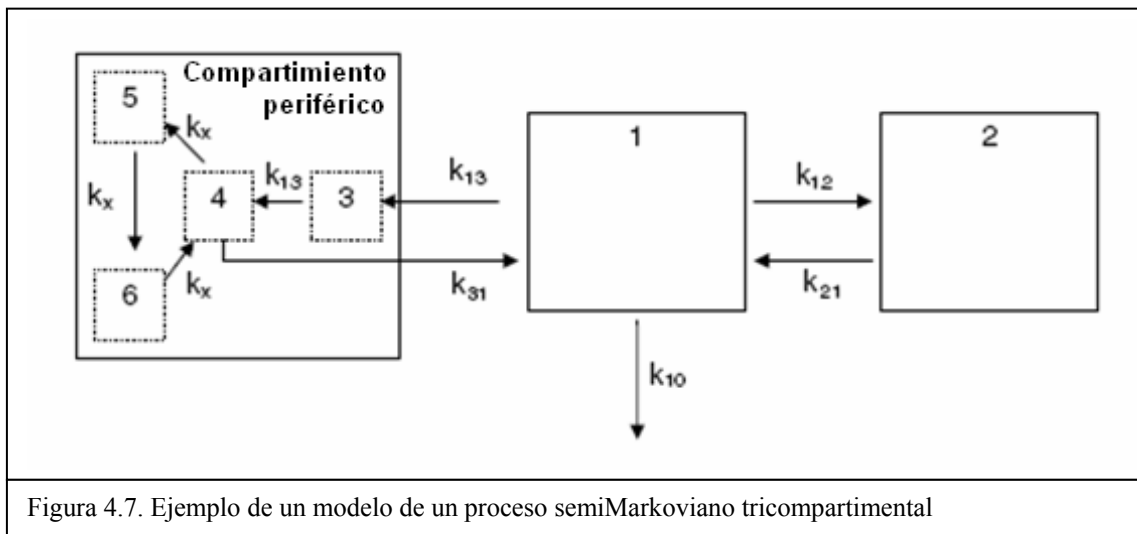


Figura 4.7. Ejemplo de un modelo de un proceso semiMarkoviano tricompartmental

El método presentado en la referencia [20] para obtener la media y la varianza de un tiempo de residencia para un compartimiento o varios compartimientos de interés utiliza una matriz de coeficientes, digamos K . El componente de K , k_{ij} , es un coeficiente de intensidad de probabilidad para la ecuación (1), y $k_{ii} = -\sum_{j \neq i} k_{ij}$. Bajo algunas condiciones de regularidad, el valor esperado del tiempo de residencia, θ , y su varianza son:

$$\theta = -K^{-1} \tag{15}$$

y

$$V(S) = 2\theta\theta_D - \theta_{(2)} \tag{16}$$

Donde θ_D es la matriz diagonal, $\text{diag}(\theta_{11}, \dots, \theta_{nn})$ y $\theta_{(2)}$ es la matriz de elementos al cuadrado de $\theta^{[2]}$. Utilizando los parámetros estimados reportados en [20] como $k_{12} = 3.253$, $k_{21} = 6.469$, $k_{13} = 0.188$, $k_{31} = 1.047$, $k_{10} = 0.0504$, y $k_x = 1.235$ en horas^{-1} , la matriz de coeficientes es:

$$K = \begin{bmatrix} -3.636 & 3.131 & 0.444 & 0 & 0 & 0 \\ 3.735 & -3.735 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.444 & 0.444 & 0 & 0 \\ 0.414 & 0 & 0 & -0.444 & 0.030 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.030 & 0.030 \\ 0 & 0 & 0 & 0.030 & 0 & -0.030 \end{bmatrix} \quad (17)$$

Al utilizar esta matriz en la ecuación (15) y combinar los resultados utilizando la transformación apropiada, se pueden calcular los tiempos medios de residencia de los compartimientos 1, 2 y 3, dando como resultado 19.86, 9.99 y 90.13, respectivamente. Cada elemento ij en la matriz que resulta de la ecuación (16) es la varianza del tiempo de residencia en el compartimiento j para una partícula que inicia en i .

Con este modelo se calculará la función generadora de momentum del tiempo de retención directamente, utilizando la regla del cofactor y se compararán los momenta resultantes con los resultados basados en la matriz de coeficientes anterior.

Primeramente, al aplicar la regla del cofactor, se obtiene el tiempo de retención para el compartimiento periférico. El compartimiento 3 es el compartimiento de entrada, y el compartimiento 1 puede ser considerado como el exterior del compartimiento periférico. Entonces la matriz de transmitancia de un paso para el compartimiento periférico es:

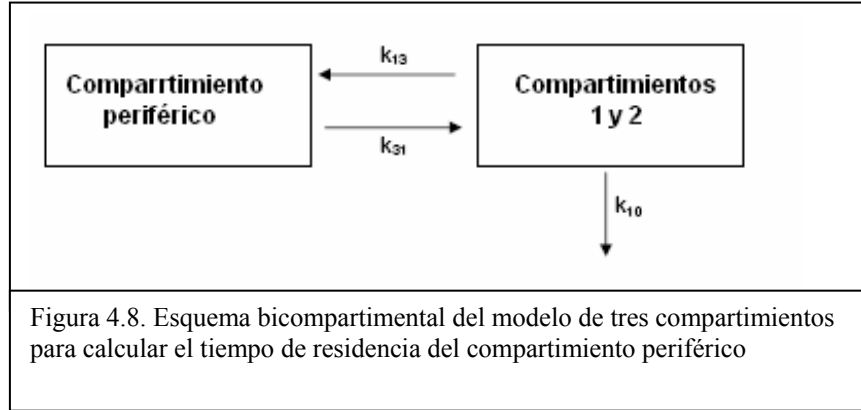
$$W(t) = \begin{bmatrix} 0 & M(t|k_{13}) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{k_x}{k_x + k_{31}} M(t|k_x + k_{31}) & 0 & \frac{k_{31}}{k_x + k_{31}} M(t|k_x + k_{31}) \\ 0 & 0 & 0 & M(t|k_x) & 0 \\ 0 & M(t|k_x) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (18)$$

Donde $M(t|\beta)$ es la función generadora de momentum de la distribución exponencial (β). Por lo tanto, la función generadora de momentum en el compartimiento periférico para una sola visita, $M_{R_{\text{deep}}}(t)$, utilizando la regla de cofactor y la función generadora de momentum de la distribución exponencial, es:

$$M_{R_{\text{deep}}}(t) = \frac{\frac{k_{31}}{kx + k_{31}} \left\{ \frac{1}{1 - t/k_{13}} \right\} \left\{ \frac{1}{1 - t/(k_2 + k_{31})} \right\}}{1 - \frac{k_2}{k_x + k_{31}} \left\{ \frac{1}{1 - t(kx + k_{31})} \right\} \left\{ \frac{1}{1 - t/k_x} \right\}^2} \quad (19)$$

La media y la varianza del tiempo de retención R_{deep} utilizando los parámetros dados anteriormente, son 3.68 y 39.34. el siguiente paso es el cálculo de la función generadora de momentum del tiempo de residencia para una partícula durante todas sus visitas al compartimiento periférico y posteriormente saliendo al exterior del sistema, utilizando la ecuación (19). La figura 4.8 muestra la representación esquemática del modelo

bicompartimental derivado a partir de la figura 4.7. Nótese que el sistema es esta figura es un caso bien conocido en la literatura farmacocinética, para el cual la densidad de tiempo de residencia en el compartimiento central es proporcional a la curva concentración-tiempo.



Denotando con S_{deep} al tiempo de residencia total para el comportamiento periférico, con π a la probabilidad de que una partícula se escape del sistema desde el compartimiento combinado (1 y 2), y utilizando la distribución del número de visitas, se puede calcular que:

$$M_{S_{\text{deep}}}(t) = \frac{\pi}{1 - (1 - \pi)M_{R_{\text{deep}}}(t)}, \quad (20)$$

Donde $p = k_{10}/(k_{13}+k_{10})$. El tiempo de residencia promedio de S_3 utilizando la ecuación (20) es 90.05. El tiempo de residencia promedio utilizando la matriz de coeficientes (18) es 90.13. El redondeo en los cálculos origina la pequeña diferencia. La función generadora de momentum del tiempo de residencia para el sistema completo S_{total} se puede encontrar también fácilmente mediante la regla del cofactor, mediante:

$$M_{S_{\text{total}}}(t) = \frac{w_{10}}{1 - w_{12}w_{21} - w_{13}M_{R_{\text{deep}}}(t)}, \quad (21)$$

donde:

$$w_{10} = \frac{k_{10}}{k_{13} + k_{12} + k_{10}} \frac{1}{1 - t/\{k_{13} + k_{12} + k_{10}\}},$$

$$w_{12} = \frac{k_{12}}{k_{13} + k_{12} + k_{10}} \frac{1}{1 - t/\{k_{13} + k_{12} + k_{10}\}},$$

$$w_{21} = \frac{1}{1 - t/k_{21}},$$

y:

$$w_{13} = \frac{k_{13}}{k_{13} + k_{12} + k_{10}} \frac{1}{1 - t/\{k_{13} + k_{12} + k_{10}\}}$$

Se pueden obtener los mismos resultados directamente a partir de la matriz de transmitancia de un paso para el sistema completo. El promedio de S_{total} es de 119.87, y nuevamente este valor concuerda con el promedio de 119.98 utilizando la matriz de coeficientes. Se pueden obtener momentos de mas altos órdenes que la media mediante diferenciación repetida de las funciones generadoras de momentum. Por ejemplo, las varianzas de S_{deep} y S_{total} utilizando las ecuaciones (20) y (21) son 9403.26 y 15 665.75, respectivamente.

4.7 Aplicaciones

4.7.1 Comparación de la administración oral y la inyección de bolo intravenoso

Los medicamentos se administran a través de diferentes rutas . Por ejemplo, la administración oral usualmente requiere de un compartimiento de absorción para describir la cinética de las drogas, pero la inyección intravenosa no. También, el tiempo de residencia después de la absorción puede ser diferente dependiendo de diferentes esquemas de distribución del medicamento.

El modelo compartimental de la figura 4.9, propuesto por Hatanaka et al^[22] describe la farmacocinética de la Pravastatina después de administración única intravenosa y oral en ratas. La Pravastatina es un inhibidor tisular selectivo de la síntesis de colesterol para el tratamiento de hipercolesterolemia. Es más permeable a través de la membrana plasmática de las células hepáticas que de las células no hepáticas. Los compartimientos 1, 2 y 3, representan a los compartimientos central, periférico y superficial, respectivamente, para inyección intravenosa. El compartimiento 4 representa un compartimiento de absorción, principalmente el tracto gastrointestinal, después de la administración oral. El compartimiento periférico representa principalmente a los músculos y el compartimiento superficial corresponde al hígado, el compartimiento destino. El modelo implica que la droga accede al compartimiento superficial después de la absorción cuando la droga se administra oralmente. Para inyección intravenosa esto ocurre a través del compartimiento central hasta acceder al compartimiento superficial. Una vez que la droga es absorbida o administrada a través de inyección intravenosa, se elimina solamente a través del compartimiento superficial. Hatanaka et al demostraron que la concentración en el plasma depende de la dosis y que puede ser controlada por la cinética no lineal de la rapidez de transferencia hepática con coeficiente k_{13} . Sin embargo, en este capítulo se asume que los coeficientes de rapidez de transferencia son fijos para propósito de ilustración, y por lo tanto los tiempos de retención siguen distribución exponencial. El interés es comparar los tiempos de retención dentro del organismo para los compartimientos central, periférico y superficial, después de la absorción para administración oral e intravenosa. Se calculan las funciones generadoras de momentum del tiempo de residencia para la ambos tipos de administración y se comparan los momentos y distribuciones.

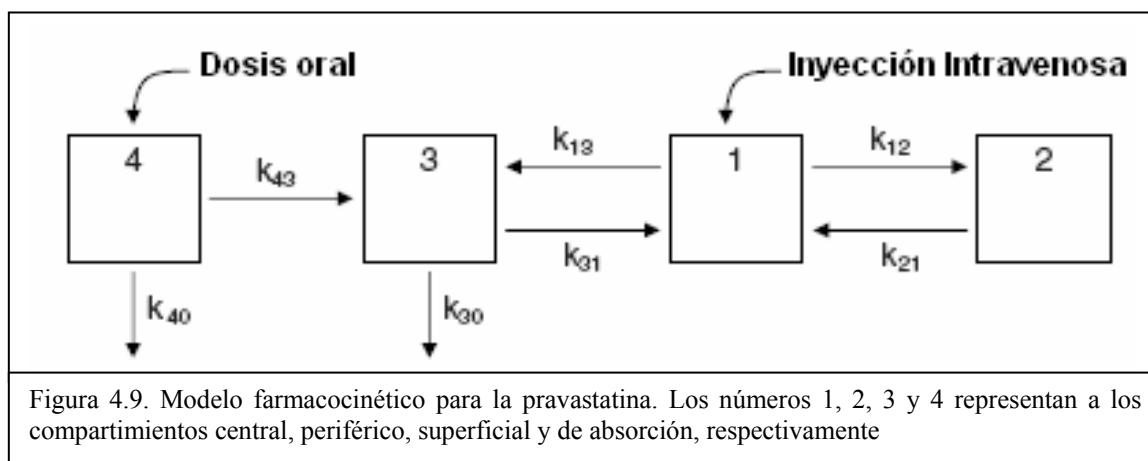


Figura 4.9. Modelo farmacocinético para la pravastatina. Los números 1, 2, 3 y 4 representan a los compartimientos central, periférico, superficial y de absorción, respectivamente

$$M_{S_{IV}}(t) = \frac{w_{13}w_{30}}{1 - w_{12}w_{21} - w_{13}w_{31}}, \quad (22)$$

Donde w_{ij} representa la transmitancia de un paso desde el compartimiento i hasta el compartimiento j , utilizando la función generadora de momentum tal como se definió en la sección 5.6. En este apartado se utilizan los coeficientes de transferencia: $k_{12} = 0.324$, $k_{21} = 0.121$, $k_{31} = 0.910$, y $k_{30} = 0.480$, en unidades de min^{-1} , que se reportan en la referencia [22]. El coeficiente de transferencia desde el compartimiento 1 al 3 no es constante sino que depende de la cantidad de medicamento en el compartimiento central, sin embargo, aquí se fijará $k_{13} = 1.10$, que es el coeficiente de transferencia para una cantidad de droga de 10 mg/kg en el compartimiento central, que también se reporta en la referencia [22]. Utilizando la ecuación (22) y los coeficientes de transferencia indicados, la media y la varianza del tiempo de residencia son 11.765 y 241.003.

Para la cinética de la droga después de completada la absorción, para administración oral, la función generadora de momentum del tiempo de residencia del modelo que usa la regla de cofactor, es:

La media y la varianza, utilizando la ecuación (23), son 8.421 y 189.590. Puede verse que el tiempo medio de residencia de la droga en el interior del organismo para una dosis oral es más pequeño que para inyección intravenosa.

En la figura 4.10 se comparan las densidades aproximadas de los tiempos de residencia para las dos administraciones utilizando la aproximación de punto silla renormalizada. La densidad para dosis oral decrece monótonamente con rápido decaimiento inicial, mientras que para inyección intravenosa, la densidad empieza en cero y alcanza un pico posteriormente, lo cual da como resultado un tiempo de residencia más largo.

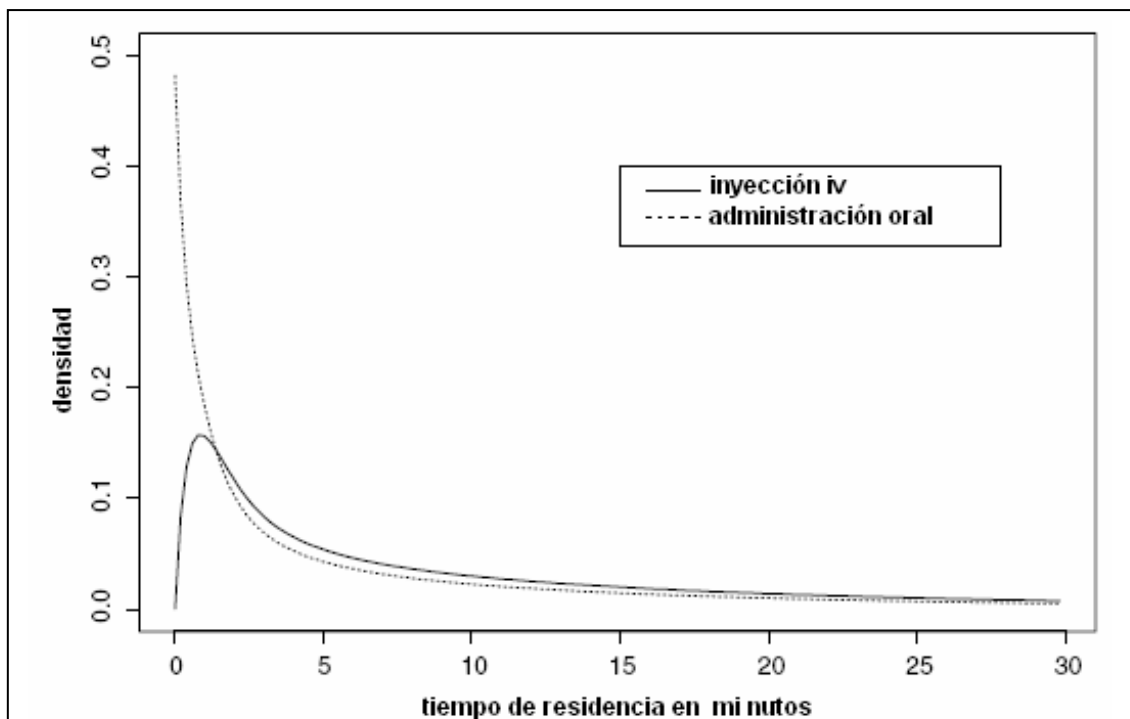


Figura 4.10. Aproximación de punto de silla renormalizado de las densidades del tiempo de residencia para los compartimientos central, periférico y superficial para absorción oral e intravenosa. La línea sólida es para inyección intravenosa y la discontinua para dosis oral.

Como otra ilustración, supóngase que en la cinética de la pravastatina, se esté interesado en el tiempo de residencia solamente para los compartimientos central y periférico, que son el plasma y los músculos combinados. Primero se obtiene la función de generación de momentum del tiempo de retención para los compartimientos central y periférico combinados. En ambos modelos de inyección intravenosa y administración oral, la única ruta hacia la salida (el compartimiento superficial) desde el compartimiento combinado, es a través del compartimiento central. Por lo tanto, la matriz de transmitancia de un paso para el compartimiento combinado es:

$$W(t) = \begin{bmatrix} 0 & w_{12} & w_{13} \\ w_{21} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

Entonces, la función generadora de momentum del tiempo de retención para el nuevo compartimiento, utilizando la ecuación (11), es:

$$M_{R_{\text{new}}}(t) = \frac{w_{13}}{1 - w_{12}w_{21}},$$

Denotando a N_1 y N_2 como el número de visitas de una partícula al compartimiento superficial y al compartimiento combinado, respectivamente. Y al hacer uso de la ecuación (3), N_2 para inyección tiene la función pmf:

$$P_{N_2}(n_2) = \pi(1 - \pi)^{n_2 - 1}, n_2 = 1, 2, 3, \dots,$$

donde $p = k_{30}/(k_{30} + k_{31})$. Entonces, la función generadora de momentum del tiempo de residencia para el nuevo compartimiento $M_{S_{\text{new iv}}}(t)$, utilizando la ecuación (5), es:

$$M_{S_{\text{new iv}}}(t) = \frac{\pi M_{R_{\text{new}}}(t)}{1 - (1 - \pi)M_{R_{\text{new}}}(t)}.$$

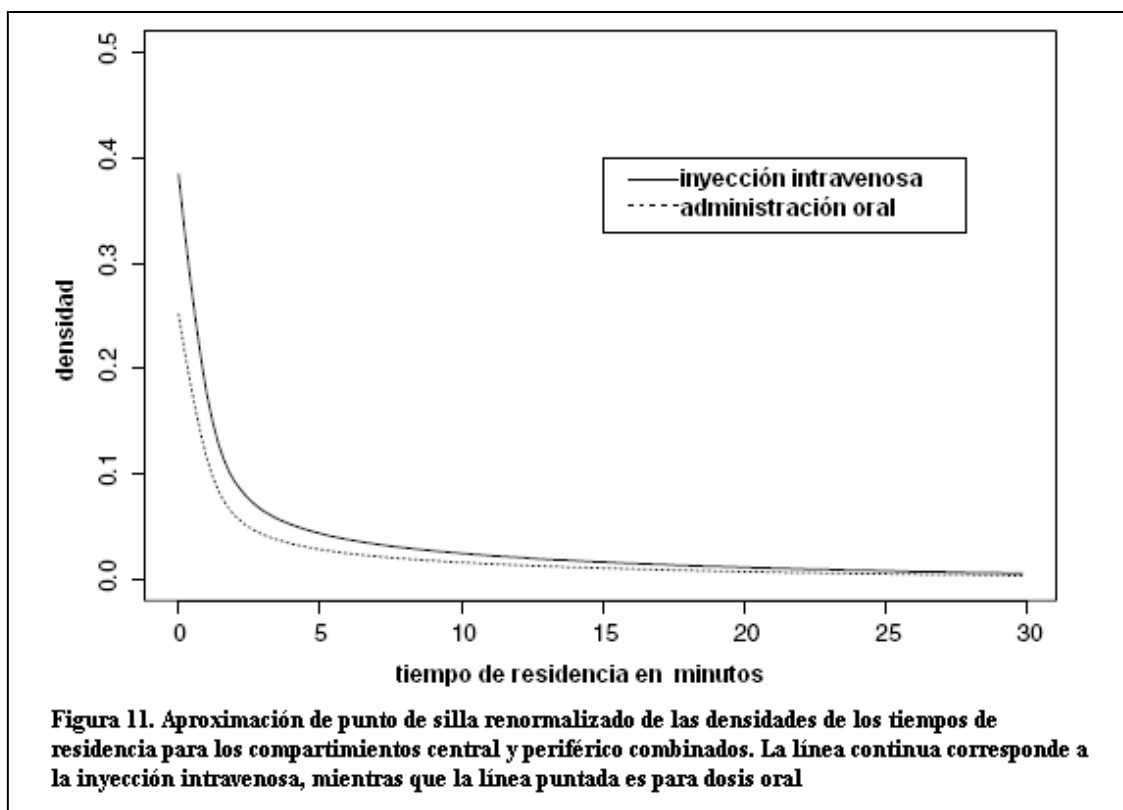
La media y la varianza utilizando esta función generadora de momentum son 9.682 y 210.253. La pmf del N_2 para inyección oral, utilizando la ecuación (3) es:

$$P_{N_2}(n_2) = \pi(1 - \pi)^{n_2}, n_2 = 0, 1, 2, \dots,$$

lo cual demuestra que la probabilidad de que $N_2 = 0$ no es cero. Por lo tanto, la función generadora de momentum, utilizando la ecuación (6) es:

$$M_{S_{\text{New oral}}}(t) = \pi + (1 - \pi) \left(\frac{\pi M_{R_{\text{new}}}(t)}{1 - (1 - \pi)M_{R_{\text{new}}}(t)} \right),$$

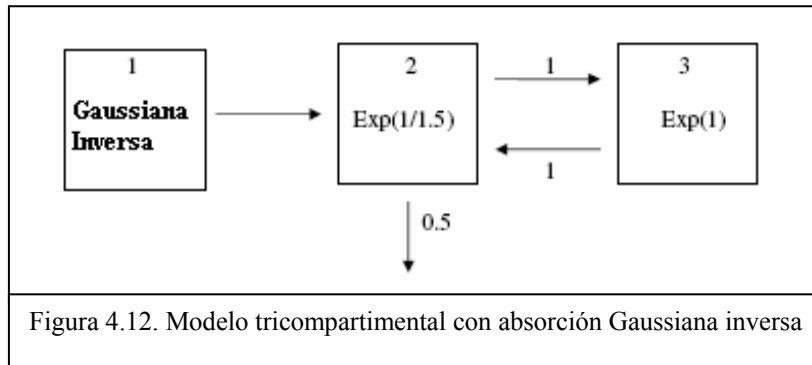
La cual da un tiempo medio de residencia de 6.34 y una varianza de 158.839. En la figura 4.11 se comparan las densidades aproximadas utilizando la aproximación de punto de silla renormalizada, entre la inyección intravenosa y la administración oral. Debido a que la distribución para la administración oral tiene una probabilidad másica π en cero, ella presenta una cola más ligera ocasionando un tiempo de residencia más pequeño y una variancia menor que las de la administración intravenosa.



4.7.2 Sistema de disposición bicompartimental con absorción Gaussiana inversa.

La absorción de la droga es un proceso complejo, por lo tanto su descripción utilizando modelos de absorción típicos basados en compartimientos bien mezclados no puede explicar perfiles de absorción de medicamento irregulares, de manera adecuada. Frecuentemente se ha utilizado la distribución Gaussiana inversa para describir tiempos de absorción atípicos en farmacocinética. Por ejemplo, Zhang et al^[23] utilizó la distribución Gaussiana inversa para describir la absorción subcutánea de enfuvitida para infección con HIV, donde el modelo de absorción Gaussiana inversa se ajusta bien al perfil de concentración-tiempo observado en el plasma. Cuando las partículas se mueven aleatoriamente en un movimiento Browniano con arrastre, el tiempo de retención del primer paso de tiempo tiene una distribución Gaussiana inversa. Ella también describe la distribución de la concentración cuando la rapidez de cambio con respecto al tiempo es equivalente a su rapidez de cambio de segundo orden con respecto a la sección transversal en un recipiente^[24].

Los modelos que exhiben absorción atípica con subsistemas múltiples no tienen solución de forma cerrada para describir el tiempo de residencia para el sistema completo. En tales casos, las ecuaciones del modelo pueden ser descritas como un producto de funciones de los subsistemas en el dominio de Laplace^[25]. Una vez que se obtiene la transformada de Laplace, se requiere una inversión numérica para obtener la función de densidad original. En la referencia [25] se pueden consultar métodos de inversión numérica y software disponible para ese propósito.



La aproximación de punto de silla puede proveer una formulación alternativa para obtener la función de densidad para un sistema con subcompartimientos múltiples y absorción irregular. Para dicha formulación, la función generadora de momentum del sistema puede ser fácilmente obtenida utilizando la regla del cofactor. Cuando un sistema es muy complicado, la resolución de las ecuaciones de punto de silla puede llevarse a cabo numéricamente, en la mayoría de los casos utilizando software disponible tal como maple o Matemática. Los puntos de silla siempre se obtienen en un intervalo donde la primera derivada de la función generadora acumulante es estrictamente creciente. Como demostración considérese el modelo tricompartmental de la figura 4.13. El modelo tiene el mismo esquema que el de Zhang et al utilizado para describir la cinética de la efuvirtida. El tiempo de retención en el compartimiento de absorción tiene una distribución Gaussiana inversa, mientras que aquellos tiempos en los otros dos compartimientos de disposición tienen distribuciones exponenciales. La densidad de la distribución Gaussiana inversa puede estar dada por:

$$f(r) = \sqrt{\frac{a}{2\pi c^2 r^3}} \exp\left(-\frac{a(1-r/a)^2}{2c^2 r}\right), r > 0,$$

donde r es el tiempo de retención, a es el tiempo de retención promedio, y c^2 es la varianza relativa del tiempo de retención. Su función generadora de momentum puede ser expresada como:

$$M_R(t) = \exp\left(\frac{1 - \sqrt{1 - 2c^2 at}}{c^2}\right).$$

entonces, la función generadora de momentum del modelo tricompartmental, utilizando la regla del cofactor es:

$$M_S(t) = \frac{(1-p)M_1(t)M_2(t)}{1-pM_2(t)M_3(t)},$$

donde p es la probabilidad de permanecer en el sistema, y $M_1(t)$, $M_2(t)$ y $M_3(t)$, son las funciones generadoras de momentum de los tiempos de retención en los compartimientos 1, 2 y 3, respectivamente. La figura 13 muestra la aproximación de punto de silla de la densidad del tiempo de residencia en el sistema de la figura 12. La distribución exacta del tiempo de residencia en el sistema también se aproxima mediante un estimado de densidad de kernel, basado en 50 000 números generados aleatoriamente con tiempo de absorción Gaussiano inverso ($a = 1$, $c=0.775$) y tiempos de retención exponenciales de $1/1.5$ y 1 , como se ilustra en la

figura 4.12. La aproximación de punto de silla renormalizado se ajusta bien a la forma de la distribución del tiempo de retención del sistema, casi exactamente como se muestra en la figura 4.13.

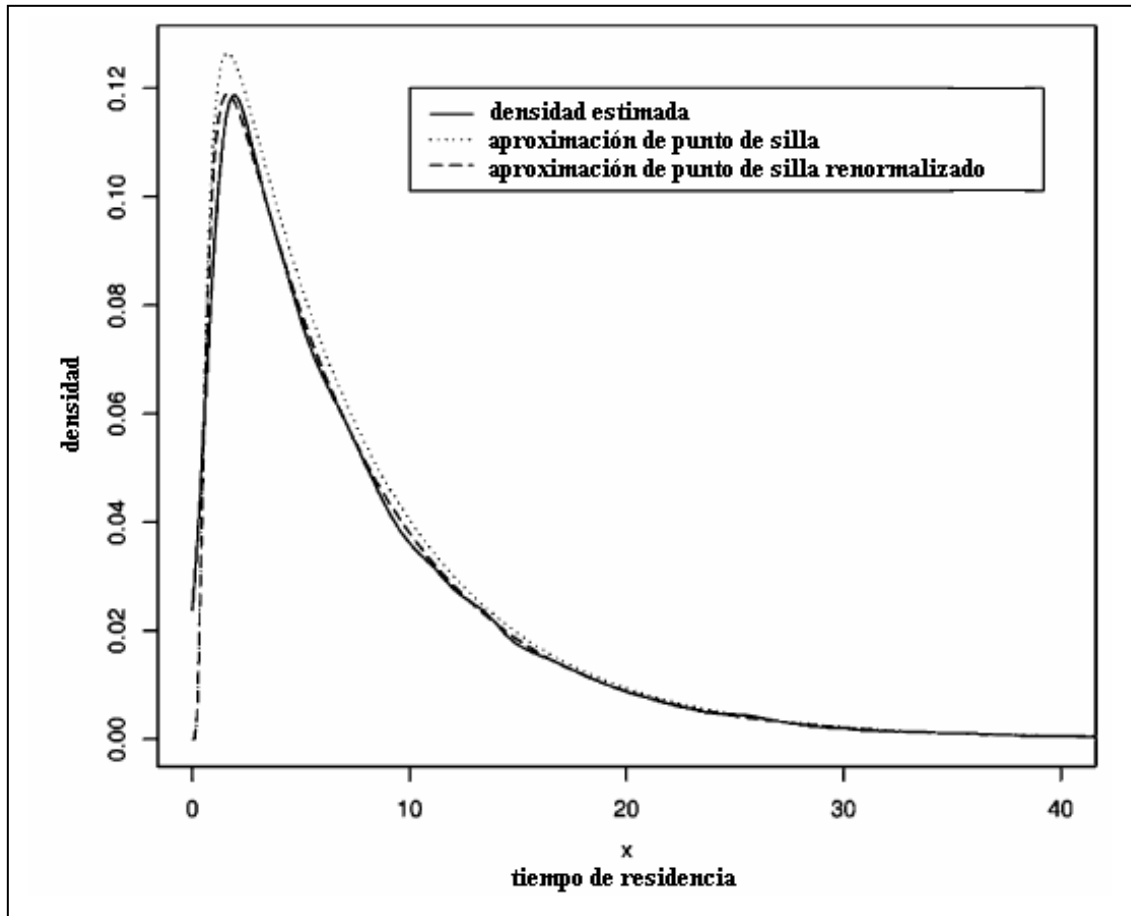


Figura 4.13 . Comparación de la aproximación de punto silla (línea punteada) , la aproximación de punto de silla renormalizado (línea sombreada) y la densidad estimada (línea continua), provenientes de datos generados basándose en el modelo de la figura 4.12.

4.8 Discusión.

El cálculo directo de la función generadora de momentum utilizando la distribución del número de visitas permite expresar la distribución exacta del tiempo de residencia para los modelos bicompartimentales. También se demostró que el tiempo de residencia del compartimiento central tiene una distribución exponencial sin importar vistas múltiples en procesos de Markov. Esta aproximación fue utilizada en combinación con la regla de cofactor de destino único para obtener la distribución de los tiempos de residencia para modelos compartimentales más complejos. Esto hace posible obtener no solamente de la distribución de tiempos de residencia para el sistema completo para el sistema entero sino también para parte del sistema en el que uno esté interesado.

Esta metodología tiene algunas ventajas comparándola con la manipulación de la matriz de coeficientes o la aproximación que usa el esquema tipo fase^[4]. En primer lugar, esta formulación provee de un conjunto completo de momenta para el tiempo de residencia, utilizando cálculo directo a partir de la función generadora de momentum. Obtener los momenta mediante manipulación matricial no es sencillo si se intenta calcular los momenta de más alto orden que la media y la varianza. También, en la manipulación matricial, obtener la varianza

para compartimientos combinados introduce complejidad adicional debido a las covarianzas entre los tiempos de residencia para diferentes compartimientos. En segundo lugar, la nueva formulación permite cualquier distribución posible para cada compartimiento o pseudocompartimiento, en contraste con la aproximación matricial basada en procesos de Markov que limita el tiempo de residencia a solamente distribuciones exponenciales. Finalmente, obtener la función generadora de momentum es equivalente a conocer la distribución si dicha función generadora existe en una vecindad de cero. La función de densidad correspondiente a la función generadora de momentum puede ser derivada mediante la fórmula de inversión de Fourier para una variable aleatoria continua. Además, la aproximación de punto silla puede ser derivada a partir de la fórmula de inversión^[16], y se observa que al aplicar dicha aproximación, utilizando la función generadora de momentum, sigue la forma de la densidad real muy cercanamente.

El mayor beneficio de la aproximación de punto silla es que ella se aproxima a la densidad adecuadamente una vez que se tiene la función generadora de momentum de una variable de interés ya sea o no que exista una forma cerrada de la densidad. Sin embargo, se necesita ser cuidadoso en la elección del punto de silla si hay soluciones múltiples para la ecuación (9), como se discutió previamente. Se demostró que siempre existe una raíz única en el intervalo que satisface ciertas condiciones.

La aproximación presentada en este capítulo puede tener limitaciones en algunos casos. La formulación para la obtención de la distribución de tiempos de residencia está basada en la estructura del modelo bicompartimental y también está limitado a compartimientos conectados en un modelo que puede ser reducido a una estructura similar al modelo bicompartimental. Nótese que si la distribución univariada del tiempo de residencia es de interés, los resultados en los modelos bicompartimentales pueden ser generalizados a modelos multicompartimentales utilizando la matriz de transición en cadenas de Markov y su interrelación con el número de visitas esperado. Al haber demostrado un método que transforma un modelo en uno más simple y después aplica la estructura del modelo bicompartimental, la formulación presentada en este capítulo sugiere un área de trabajo útil para la aproximación distribucional.

Referencias Bibliográficas:

- [1] J.H. Matis, T.E. Wehrly, A general approach to non-Markovian compartmental models, *J. Pharmacokin. Biopharm.* 26 (1998) 437.
- [2] J.A. Jacquez, C.P. Simon, Qualitative theory of compartmental system with lags, *Math. Biosci.* 180 (2002) 329.
- [3] J.H. Matis, T.E. Wehrly, Modeling pharmacokinetic variability on the molecular level with stochastic compartment systems, in: M. Rowland et al. (Eds.), *Variability in Drug Therapy: Description, Estimation, and Control*, NY, 1985, pp. 31–50.
- [4] M.A. Johnson, M.R. Taaffe, Matching moments to phase distributions: density function shapes, *Commun. Statist.– Stochastic Models* 6 (2) (1990) 283.
- [5] J.A. Jacquez, *Compartmental Analysis in Biology and Medicine*, The University of Michigan, MI, 1985.
- [6] R.W. Butler, Reliabilities for feedback systems and their saddlepoint approximation, *Stat. Sci.* 15 (2000) 279. 204 J. Yu, T.E. Wehrly / *Mathematical Biosciences* 191 (2004) 185–205
- [7] L. Claret, A. Iliadis, P. Macheras, A stochastic model describes the heterogeneous pharmacokinetics of cyclosporin, *J. Pharmacokin. Pharmacodyn.* 28 (2001) 445.
- [8] C.M. Metzler, Usefulness of the two-compartment open model in pharmacokinetics, *J. Am. Stat. Assoc.* 66 (1971) 49.
- [9] A. Aubre_e-Lecat, M.C. Duban, S. Demignot, M. Domurado, P. Fournie', D. Domurado, Influence of barrier crossing limitations on the amount of macromolecular drug taken up by its target, *J. Pharmacokin. Biopharm.* 21 (1993) 75.
- [10] E. C. Inlar, *Introduction to Stochastic Processes*, Prentice Hall, NJ, 1975.
- [11] O.E. Barndorff-Nielsen, D.R. Cox, *Asymptotic Techniques for Use in Statistics*, Chapman and Hall, London, 1989.

- [12] C. Coutis, G. Casella, Explaining the saddlepoint approximation, *Am. Stat.* 53 (1999) 216.
- [13] J.L. Jensen, *Saddlepoint Approximations*, Clarendon, NY, 1995.
- [14] E. Renshaw, Saddlepoint approximations for stochastic processes with truncated cumulant generating functions, *J. Math. Appl. Med. Biol.* 15 (1998) 41.
- [15] E. Renshaw, Applying the saddlepoint approximation to bivariate stochastic processes, *Math. Biosci.* 168 (2000) 57.
- [16] H.E. Daniels, Saddlepoint approximations in statistics, *Ann. Math. Stat.* 25 (1954) 631.
- [17] I.A. Nestorov, L.J. Aarons, P.A. Arundel, M. Rowland, Lumping of whole-body physiologically based pharmacokinetic models, *J. Pharmacokin. Biopharm.* 26 (1998) 21.
- [18] G.E. Whitehouse, Flowgraph analysis, in: S. Kotz, N. Johnson (Eds.), *Encyclopedia of Statistical Science*, vol. 3, Wiley, NY, 1983, p. 156.
- [19] R.W. Butler, A.V. Huzurbazar, Stochastic network models for survival analysis, *J. Am. Stat. Assoc.* 92(1997) 246.
- [20] J.H. Matis, T.E. Wehrly, Generalized stochastic compartmental models with Erlang transit times, *J. Pharmacokin. Biopharm.* 18 (1990) 589.
- [21] J.H. Matis, T.E. Wehrly, C.M. Metzler, On some stochastic formulations and related statistical moments of pharmacokinetic models, *J. Pharmacokin. Biopharm.* 11 (1983) 77.
- [22] T. Hatanaka, S. Honda, S. Sasaki, K. Katayama, T. Koizumi, Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation for tissue-selective inhibition of cholesterol synthesis by pravastatin, *J. Pharmacokin. Biopharm.* 26 (1998) 329.
- [23] X. Zhang, K. Nieforth, J. Lang, R. Rouzier-Panis, J. Reynes, A. Dorr, S. Kolis, M.R. Stiles, T. Kinchelov, I.H. Patel, Pharmacokinetics of plasma enfuvirtide after subcutaneous administration to patients with human immunodeficiency virus: inverse Gaussian density absorption and 2-compartment disposition, *Clin. Pharmacol. Ther.* 27 (2002) 10.
- [24] A. Hisaka, Y. Sugiyama, Notes on the inverse Gaussian distribution and choice of boundary conditions for the dispersion model in the analysis of local pharmacokinetics, *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) 1362.
- [25] M. Schalla, M. Weiss, Pharmacokinetic curve fitting using numerical inverse Laplace transformation, *Eur. J. Pharm. Sci.* 7 (1999) 305.

5

Modelos Farmacodinámicos Basados en Mecanismos

Mager, Donald E.; Wyska, Elzbieta and Jusko, William J. (2003). Diversity of Mechanism-Based Pharmacodynamic Models. *Drug Metabolism and Disposition. Review.* Vol 31, Num 5, pp 510-519. 2003.

Los modelos farmacodinámicos han evolucionado desde una descripción netamente empírica de los efectos de los medicamentos en el organismo hasta la modelación matemática de los fenómenos fisicoquímicos involucrados, lo cual ha permitido obtener modelos cuantitativos predictivos para dichos efectos. Este cambio ha sido principalmente resultado de los siguientes factores:

- ❖ Mejoría en la metodología analítica instrumental, principalmente en la habilidad de monitorear simultáneamente varios biomarcadores de los efectos de los medicamentos.
- ❖ Avances en hardware y software computacional relacionados con el área.
- ❖ Interés académico y científico creciente.
- ❖ La formulación ininterrumpida de nuevos modelos farmacodinámicos y el refinamiento de modelos ya existentes, basados en los mecanismos fisiológicos subyacentes.

El primer investigador científico que desarrolló modelos farmacocinéticos de un medicamento enlazados con el subsecuente patrón temporal de una respuesta farmacológica in vivo, fue Gerhard Levy a mediados de los 60's. Desde entonces, la modelación farmacocinética/farmacodinámica emergió como una disciplina científica firmemente establecida, siendo algunas de sus principales metas:

- ❖ Ajustar modelos fisiológico-matemáticos a datos empíricos.
- ❖ Probar hipótesis coherentes que expliquen las alteraciones en el funcionamiento del organismo provocadas por los medicamentos.
- ❖ Predecir la respuesta del organismo bajo nuevas condiciones.
- ❖ Estimar valores inaccesibles de las variables del sistema.

Además de proveer una metodología para el estudio y comprensión de la farmacología in vivo y de la biología de los sistemas, las implicaciones de la modelación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) son de largo alcance. En un congreso reciente relacionado a las ciencias farmacológicas, se indicó que “existe consenso de que el tema central de la farmacología continúa siendo los principios de la farmacocinética y la farmacodinámica (Preusch 2002)”. Las aplicaciones de la PK/PD han sido extendidas virtualmente a todas las fases del desarrollo de medicamentos (Peck et al., 1994). Lo cual ha dado como resultado la actual Guía para la Industria acerca de las Interrelaciones Exposición-Respuesta de los fármacos.

El objetivo de este resumen es explicar brevemente los principales modelos farmacodinámicos basados en mecanismos que se utilizan actualmente, resaltando sus ecuaciones constitutivas, los perfiles de concentración que predicen, su grado de precisión y las características fenomenológicas importantes del modelo. Además se discuten las técnicas matemáticas para incorporar complejidades de varios sistemas en dichos modelos. Se hicieron esfuerzos para

mantener la mayor generalidad posible de la forma de las ecuaciones y se intentó también minimizar el número de símbolos que se presentan en este resumen, con la finalidad de dar una exposición clara del tema.

5.1 Perspectivas Generales.

Frecuentemente el análisis farmacocinético se considera rutinario y directo, pero los principales explicaciones fisiológicas han sido derivadas a partir de principios básicos enmarcados en la Ley de Fick de la Difusión, la Ley de Fick de la Perfusión y la Ecuación de Michaelis-Menten. El vasto conjunto de mecanismos farmacológicos y procesos fisiológicos que controlan la respuesta del organismo a los medicamentos complican la modelación farmacodinámica. En la tabla 1 se presenta una clasificación de los principales tipos de modelos PK/PD utilizados para fundamentar conceptualmente dichos mecanismos, mientras que en la figura 1 se bosqueja un esquema que describe los procesos básicos de tales modelos (Jusko et al., 1995).

La evolución de las concentraciones de los fármacos en fluidos biológicos importantes (por ejemplo el plasma, C_p), se representa por una función matemática:

$$C_p = C_p(\theta_{PK}, \mathbf{X}, t) \quad (1)$$

Donde θ_{PK} es un vector de parámetros farmacocinéticos definidos para el ajuste del modelo. \mathbf{X} representa a las variables independientes asociadas con la dosis administrada y/o el régimen de administración, y t es el tiempo. Si las concentraciones en el plasma se consideran proporcionales a las concentraciones en la biofase (C_e), entonces esas expresiones, ya sea ecuaciones diferenciales o ecuaciones explícitas, a menudo son fijas y sirven como funciones directrices en los modelos farmacodinámicos:

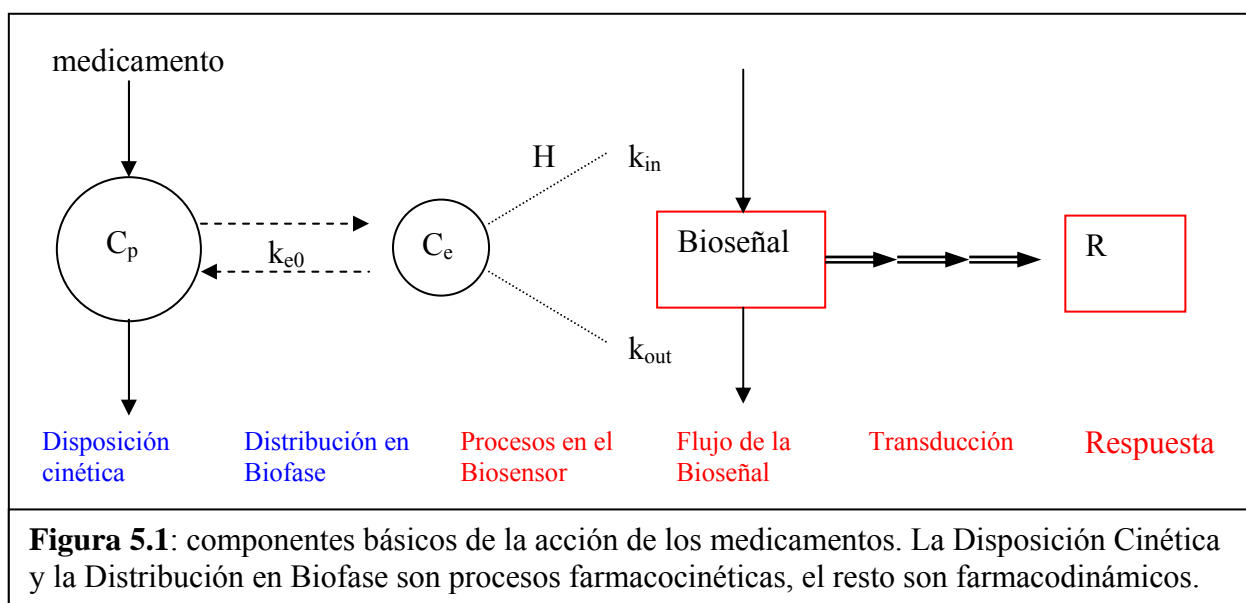
$$R = R(\theta_{PD}, C_p \text{ o } C_e, \mathbf{Z}) \quad (2)$$

Donde R es la respuesta farmacológica (frecuentemente abreviada como E para efecto y R para respuesta, y usadas intercambiamente a través de este resumen), y \mathbf{Z} representa al vector de parámetros del sistema independientes del medicamento. Análogamente con los sistemas farmacocinéticos, la ecuación (2) puede ser una expresión explícita o más comúnmente ecuaciones diferenciales que requieren métodos numéricos de solución). Cuando la distribución en la biofase representa un paso limitante de la velocidad con la que los medicamentos producen sus efectos, puede incorporarse un compartimiento de enlace para acomodar este retardo. Sin embargo se prefiere una medida directa en el sitio de acción o en sus proximidades. El proceso biosensor involucra la interacción entre el medicamento y el blanco farmacológico y puede ser descrito utilizando varios modelos receptor-ocupancia que requieran expresiones matemáticas que tomen en cuenta la cinética de la formación y de la disociación del complejo droga-receptor, o que sincronicen interacciones droga-blanco irreversibles. Además de las rápidas respuestas directas, muchos medicamentos actúan vía mecanismos indirectos y los procesos en el biosensor pueden servir para estimular o inhibir la producción o pérdida de mediadores endógenos (flujo de la bioseñal). Estos mediadores alterados pueden no representar la respuesta final observada y pueden ocurrir posteriores procesos de transducción, cooperando con posteriores tiempos de retardo y requiriendo de componentes adicionales en la modelación. Finalmente, un conjunto de complejidades del sistema, tales como las interacciones de los medicamentos, la adaptación funcional, los cambios en la patofisiología, y otros factores, pueden tener un papel relevante en el control de los efectos de los medicamentos después de una exposición aguda al fármaco y de larga duración.

El modelo final PK/PD elegido para un conjunto particular de datos deberá estar basado, tanto como sea posible, en la farmacología del medicamento y en el sistema (Levy, 1994 a). Una vez que se ha definido un modelo, se estiman los valores de los parámetros incógnita utilizando técnicas estándar de regresión no lineal, que se pueden encontrar en software computacional

farmacocinético ampliamente extendido en el mundo, como WinNolin (Pharsight, Mountain View, CA, USA), Kinetica (Innaphase, Philadelphia, PA, USA), y ADAPT II (Biomedical Simulations Resource, Los Angeles, CA). Al tomar en cuenta interacciones no lineales entre el fármaco y el organismo blanco, la mayoría de los modelos farmacodinámicos requieren de la resolución de ecuaciones diferenciales. Mínimamente es deseable hallar los valores de los parámetros dependientes del medicamento tales como los términos de capacidad y sensibilidad en modelos receptor-ocupancia, así como parámetros de sistema a menudo en la forma de constantes para distribución de biofase, regreso de señal o procesos de transducción de señal.

Tabla 5.1: Principales Mecanismos de la acción de los medicamentos y modelos PK/PD asociados		
Reversibles	Irreversible	Tolerancia
Efectos simples directos	Inactivación celular o del blanco	Contrarregulación
Distribución en biofase	Inactivación enzimática	Desensibilización
Slow receptor-binding	Transducción de señal	Regulación arriba-abajo
Efectos indirectos básicos y extendidos		Precursor pool depletion
Transducción de señal		



5.2 Requerimientos para Modelación Farmacocinética/Farmacodinámica

La formulación y resolución de los modelos PK/PD puede lograrse mejor si se tiene un amplio conocimiento de la farmacocinética (preferiblemente en la biofase), una buena comprensión del mecanismo de acción del medicamento, experiencia para identificar las variables que determinan cualquier dependencia temporal de las respuestas y un conjunto adecuado de medidas experimentales de la concentración del medicamento como función de la dosis y del tiempo. Cuando es posible, tales medidas deben ser precisas, graduales, cuantitativas, reproducibles y significativas. Aún no tomando en cuenta la no linealidad de los procesos en los biosensores, se necesita experimentar dentro de un amplio intervalo de concentraciones y dosis de medicamento para determinar, a partir de los resultados experimentales, las constantes de sensibilidad (EC_{50} y capacidad E_{max}). En estos casos, la caracterización completa de los pasos dependientes del tiempo requiere:

- un cuidadoso aseguramiento de la estabilidad de la línea base (o respuesta del placebo).
- Perfiles de respuesta a dos o más niveles de dosificación (perfiles de señal)

- Un amplio conocimiento a cerca de cómo el sistema retorna a su línea base afrontando posibles procesos de adaptación funcional exhibidos como tolerancia o rebound

Modelos de mayor complejidad requieren de un diseño experimental más cuidadoso en el que se consideren las interacciones de múltiples variables y un análisis de datos más elaborado y preciso para tomar en cuenta los múltiples componentes no lineales posibles. La terapia medicinal busca aminorar alteraciones en procesos bioquímicos o fisiológicos provocados por enfermedades que necesitan de estudios patofisiológicos para evitar aberraciones en el sistema. Al final, se reconocerá que las drogas pueden servir como pruebas que perturban la homeostasis normal (o anormal) del organismo, y un modelo adecuado revelaría no solamente las propiedades farmacológicas de la droga, sino también los principales pasos limitantes de velocidad (regreso, transducción y tolerancia) en la biología del sistema.

5.3 Efectos Directos Simples

En los primeros años de la farmacodinámica se reconocía que la intensidad de muchos de los efectos farmacológicos está linealmente relacionada al logaritmo de la dosis (D), (Levy, 1964):

$$E = m \ln D + b \quad (3)$$

Donde M y b son la pendiente y la ordenada al origen. Levy (1964, 1966) formuló una interrelación entre la farmacocinética monoexponencial del medicamento ($C = C_0 e^{-kt}$) y el transcurso del tiempo de efectos in vivo a partir de un rearrreglo de la ecuación (3):

$$E = E_0 - mkt \quad (4)$$

Donde E_0 es la ordenada al origen teórica, m es la pendiente lineal que describe la interrelación respuesta- $\ln C$ (respuesta-logaritmo natural de la concentración) y k es la constante de eliminación del medicamento para cinética de primer orden. La ecuación de Levy fue soportada por datos clínicos para principios activos tales como la tubocurarina que mostró concentraciones en el plasma exponencialmente decrecientes después de inyección intramuscular y un decrecimiento lineal del grado de relajación muscular con el tiempo (Levy, 1966). Conceptos tales como la duración del efecto y el rol de la dosificación en serie, también estaban involucrados. A pesar de que originalmente estaba limitado a cinéticas monoexponenciales y dinámicas rápidamente reversibles con curvas lineales efecto- $\ln C_p$, este modelo sencillo introdujo la aplicación de modelos lineales y logarítmicos-lineales a datos in vivo.

$$E = E_0 \pm SC_p \quad (5)$$

$$E = E_0 \pm m \ln C_p \quad (6)$$

Donde E_0 es el efecto de línea base y S y m son las pendientes de las respectivas interrelaciones lineal y logarítmica.

Estos modelos simples descritos por las ecuaciones (4) a (6) proveyeron de los primeros parámetros farmacodinámicos (los valores de las pendientes) que podían ser calculados fácilmente. Sin embargo estos modelos son solamente válidos cuando el efecto es menor al 20% del efecto máximo en el caso lineal y entre 20 y 80% para el caso lineal-logarítmico, y como tal, no puede ser extrapolado para capturar el parámetro de capacidad o E_{max} . Además, el modelo lineal logarítmico falla cuando las concentraciones de la droga son menores que la ordenada al origen aparente. No haciendo caso a dichas limitaciones, Wagner en 1968 propuso el uso de la ecuación de Hill para describir la interrelación concentración-respuesta in vivo. La parte racional de este enfoque estaba basada en la ley de acción de masas y la teoría clásica de ocupancia de receptor (Ariens, 1954). La velocidad de cambio del complejo receptor-medicamento (RC) está dada por la siguiente ecuación:

$$\frac{d}{dt} RC = k_{ent} (R_T - RC)C - k_{sal} RC \quad (7)$$

Donde R_T es la densidad máxima del receptor, C es la concentración de la droga en el sitio de acción, k_{ent} es la constante de velocidad de asociación de segundo orden, y k_{sal} es la constante de velocidad de disociación de primer orden. Si se asumen condiciones de equilibrio, la ecuación 7 puede ser rearmada para dar:

$$RC = \frac{R_T C}{K_D + C} \quad (8)$$

donde K_D es la constante de disociación al equilibrio (k_{ent} / k_{sal}). Una consideración adicional es que la concentración del medicamento sea lineal y directamente proporcional a la fracción de los receptores ocupados, tal que:

$$E = \alpha RC$$

Sustituyendo en la ecuación (8) se obtiene una de las formas de la ecuación de Hill, comúnmente referida como el modelo de E_{max} :

$$E = \frac{E_{max} C_p}{EC_{50} + C_p} \quad (9)$$

donde E_{max} ha tomado el lugar de αR_T y la EC_{50} es un parámetro de sensibilidad que representa la concentración de la droga que produce 50% de E_{max} . La interrelación típica efecto- $\ln C$, es entonces curvilínea y evita las desventajas de los modelos previos. Además, las estimaciones iniciales de los parámetros farmacodinámicos que se usan en el análisis de regresión, se identifican fácilmente a partir de las curvas efecto-concentración. La ecuación completa de Hill, o modelo E_{max} sigmoidal, incluye un parámetro adicional, γ , que es una pendiente que refleja el avance de la curva efecto-concentración.

$$E = \frac{E_{max} C_p^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C_p^\gamma} \quad (10)$$

La pendiente real de una gráfica de E vs $\ln C_p$ es $E_{max} \gamma/4$ a lo largo de la región de efecto del 20 al 80%. Mientras que valores de γ menores a la unidad producen pendientes muy extendidas, los valores más altos (mayores a 4) son reflejo de un tipo de respuesta de todo o nada. E_{max} y EC_{50} se intercambian conforme varía. Una explicación razonable de los valores que toma γ usualmente es incierta pero pueden ser provocados por cualquier cooperatividad positiva ($\gamma > 1$) o negativa ($\gamma < 1$), o bien alguna homogeneidad ($\gamma > 1$) o heterogeneidad ($\gamma < 1$) en las funciones receptor/efector (Hoffman y Goldberg, 1994). Los modelos sigmoidales de inhibición y excitación para E_{max} , son extensiones de la ecuación 10, donde el lado derecho de la ecuación se resta de una línea base E_0 en el caso de inhibición o se suma a dicha línea en el caso de excitación.

Estos modelos aún se utilizan frecuentemente para medicamentos que satisfacen la condición de que se obtenga un rápido equilibrio entre las concentraciones en el plasma y la biofase (por ejemplo: muchos agentes del sistema nervioso central o cardiovascular) y donde el agonismo es la acción relevante de la droga.

El modelo operacional de agonismo (Black y Leff, 1983) acopla el concepto de ocupancia del receptor a procesos del efector que controlan respuestas in vivo al medicamento. Apegándose

más a la realidad, se asume que el efecto está relacionado de manera no lineal a la concentración del complejo droga-receptor.

$$E = \frac{E_{\max} RC}{K_E + RC} \quad (11)$$

donde K_E es el valor de RC que produce el efecto de mitad del máximo, entonces, combinando las ecuaciones (8) y (11):

$$E = \frac{E_m \tau C}{K_D + (\tau + 1)C} \quad (12)$$

donde E_m es un máximo del sistema y τ representa una función de eficiencia o a un transductor (R_T/K_E). También se puede añadir un parámetro de potencia, análogo a γ de la ecuación (10), a los términos de concentración de esta función para mejorar la exactitud. Este modelo requiere la determinación o estimación de la afinidad y capacidad del receptor para unravel las propiedades de eficacia intrínseca a partir de datos *in vivo*. Consecuentemente, es posible predecir la evolución de los efectos *in vivo* de medicamentos importantes a partir de mediciones *in vitro*. Tales correlaciones fueron presentadas por Visser et al. en 2003, en un assessment comprehensivo de los efectos de moduladores receptores GABA sobre encefalogramas en ratas basados en los principios de Black y Leff.

Las ecuaciones mencionadas anteriormente describen fundamentalmente la actividad simple de drogas agonistas. Las ecuaciones para drogas antagonistas son mas complejas y debe consultarse literatura más reciente (por ejemplo Kenanin, 1997) para informarse acerca de los mecanismos menos comunes pero más complicados de la acción de medicamentos, que pueden ocurrir.

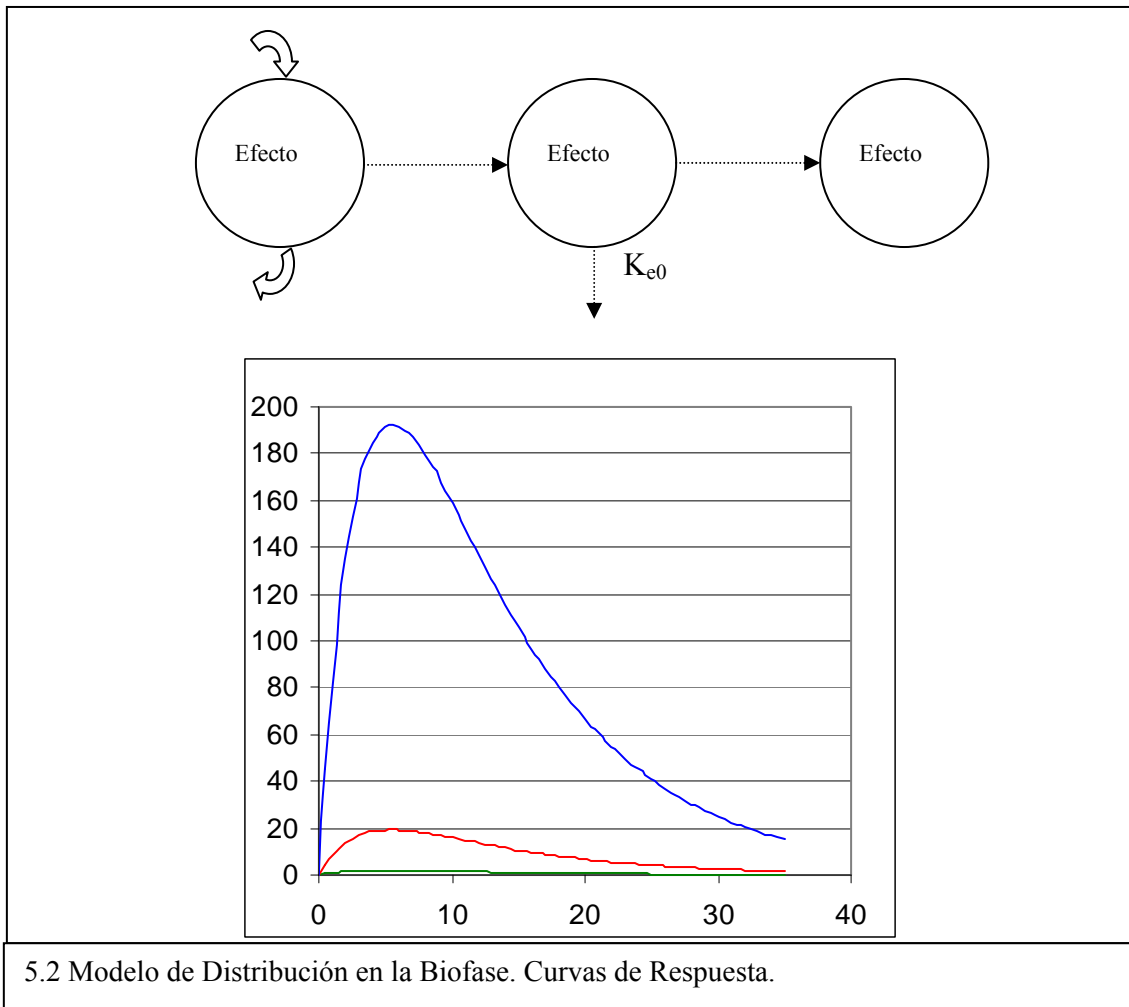
Una característica común a todos los modelos discutidos en esta sección es la consideración de que se obtiene un rápido equilibrio entre las concentraciones en el plasma y en la biofase. Consecuentemente, se puede predecir que ocurrirán efectos de máxima respuesta asociados directamente a concentraciones pico de medicamento. Sin embargo, la mayoría de las respuestas *in vivo* muestran un retardo al lado de las concentraciones de la droga, un fenómeno que da como resultado histéresis en las gráficas de respuesta *versus* concentración. Este desplazamiento temporal puede ser el resultado de varias causas fisiológicas y/o farmacológicas, y varios modelos intentan explicar tales retardos en términos del mecanismo de acción de los medicamentos y los sistemas biológicos afectados.

5.4 Modelo de Distribución en la Biofase

La distribución del medicamento al sitio de acción puede representar un paso limitante en la velocidad de producción de los efectos biológicos de los fármacos. Furchgott (1955) acuñó el término “biofase” y desarrolló la primera ecuación tipo difusión molecular para describir la permeabilidad de la droga hacia los receptores en tales sitios. Sheiner y colaboradores (1979) desarrollaron un modelo posterior para medicamentos que exhiben retardos en su respuesta, utilizando esquema hipotético efecto-compartimiento como liga matemática entre la evolución de las concentraciones de la droga en el plasma y los efectos del medicamento. La cantidad de droga que entra a este compartimiento se considera despreciable y por lo tanto no se refleja en la farmacocinética de la droga. Las concentraciones en el plasma son funciones típicamente fijas (ec. 1) y la rapidez de cambio de la concentración de la droga en la biofase puede definirse como:

$$\frac{dC}{dt} = k_{le} C_p - k_{e0} C_c \quad (13)$$

donde k_{le} y k_{e0} son las constantes de rapidez de distribución de primer orden (normalmente consideradas iguales una a la otra para carencia de identidad). Frecuentemente se usa un modelo sigmoide para E_{max} con el fin de correlacionar el efecto de la droga y las concentraciones del medicamento en el compartimiento con la intensidad del efecto farmacológico (C_e se sustituye por C_p). Un diagrama de este modelo y los perfiles tiempo-respuesta típicamente obtenidos se presentan en la figura 5.2. La cinética de la droga se considera monoexponencial para esta simulación y posteriores. El perfil C_e se infiere entonces por el retardo del equilibrio y es una función de la farmacocinética de la droga y del parámetro k_{e0} . Los valores más pequeños de k_{e0} pueden dar como resultado una cinética “de sube y baja”, produciendo picos posteriores y prolongación de la respuesta en concordancia con distribuciones más lentas hacia y desde el sitio de acción. A pesar de que los efectos de pico aparecerán con un retardo relativo a las concentraciones en el plasma, los tiempos en los que aparecen dichos picos, son independientes de la dosis. Por lo tanto, grandes dosis de medicamento darán como resultado idénticos efectos temporales e idénticos picos C_e , además de que las pendientes de recesión (retorno a las condiciones de línea base en la curva efecto-tiempo) serán paralelas y lineales a lo largo del intervalo de 80 a 20% de efecto máximo. Este esquema hipotético fue el primero en permitir una modelación matemática de datos farmacocinéticos y farmacodinámicos no estacionarios in vivo y es extremadamente útil para modelar efectos de retardo de medicamentos imputables a procesos distribucionales. Probablemente, debido a que el modelo de biofase fue el primero que tomó en cuenta los tiempos de retardo en los efectos de las drogas, frecuentemente ha sido inapropiadamente aplicado, antes de reconocer que otros varios procesos son más factibles de provocar tales retardos.



5.5 Modelo de unión lenta con el receptor.

La mayoría de los modelos farmacodinámicos asumen que la unión del fármaco con su blanco farmacológico ocurre rápidamente, es reversible y puede describirse utilizando ecuaciones derivadas bajo condiciones de equilibrio (es decir, las ecuaciones 8-10).

En contraste, un modelo de unión ión-canal ha sido desarrollado por Shimada et al. (1996) sobre las bases de datos de la unión *in vitro* de los antagonistas de canal de calcio, lo cual demuestra velocidades relativamente lentas de asociación y disociación. El efecto farmacológico aún puede asumirse proporcional a la concentración del complejo fármaco-receptor, y en directo paralelismo a la ecuación 7, puede ser definido como:

$$\frac{dE}{dt} = k_{on} (E_{MAX} - E)Cp - k_{off} E \quad (14)$$

La inclusión de los parámetros de unión fue suficientemente para tomar en cuenta la discrepancia temporal entre la farmacocinética y los efectos hipertensivos de ocho canales antagonistas de calcio en pacientes Japoneses. Adicionalmente, los valores estimados de K_D mostraron estar significativamente correlacionados con aquellos obtenidos a partir de experimentos *in vitro*. Estos resultados sugieren que el modelo podría ser usado para predecir el perfil farmacodinámico de futuros fármacos de esta clase a partir de la farmacocinética y de datos de unión *in vitro*; una de las principales metas que se buscan satisfacer a menudo en el desarrollo de fármacos. Si bien esto es atractivo en principio, el modelo fue desarrollado usando dosis únicas, y hasta nuestro entender, aún tiene que realizarse una evaluación rigurosa de este modelo sobre un amplio intervalo de dosificación.

5.6 Efectos Irreversibles.

Varios agentes quimioterapéuticos selectos (incluyendo numerosos compuestos anticancerígenos y antimicrobianos) e inhibidores enzimáticos ejercen sus efectos biológicos a través de interacciones bimoleculares irreversibles con células y /o proteínas. Jusko (1971) describió un esquema de modelación farmacodinámico básico para drogas quimioterapéuticas de fase no específica. El modelo original y sus variadas modificaciones siguen siendo usadas para caracterizar fármacos que producen efectos irreversibles.

5.7 Modelo de proliferación celular con inactivación irreversible.

Una ecuación general para la proliferación celular y la muerte celular en fase no específica es la siguiente:

$$\frac{dR}{dt} = g(R) - f(c)R \quad (15)$$

donde la respuesta (R) representa el número de células (es decir, células malignas, bacterias, parásitos o carga viral) y C es ya sea C_p o C_e . La proliferación natural de las células en ausencia de la droga, está descrita por la función $g(R)$. En los modelos más simples, la densidad de células viables va creciendo exponencialmente y es:

$$g(R) = k_g R \quad \text{o} \quad g(R) = k_g R (1 - R / R_{ss}) \quad (16 \text{ a,b,})$$

donde la constante aparente de velocidad de crecimiento de primer orden (k_g) es la diferencia entre las velocidades naturales reales de crecimiento y de degradación. Una gran cantidad adicional de modelos de crecimiento o población pueden ser incorporados, tales como el **modelo “logístico”** donde se añade un término $(1 - R / R_{ss})$ para reflejar un límite superior (R_{ss}) en el número celular, dependiendo de los datos disponibles y del tipo de organismo o célula (Mouton et al., 1997). Las concentraciones en el plasma o la relación efecto-concentración de droga pueden estar involucradas en una interacción irreversible con blancos celulares a través de la función $f(C)$, la cual es frecuentemente definida como:

$$f(c) = kC \quad \text{ó} \quad f(c) = \frac{K_{\max} C}{KC_{50} + C} \quad (17a,b)$$

donde k y K_{\max} son constantes de velocidad de muerte celular de segundo orden y KC_{50} es la concentración del fármaco que produce el 50% de K_{\max} (Jusko, 1971; Zhi et al., 1988). Como un resultado de la unión de los efectos de la muerte celular y de la dinámica natural del crecimiento, los perfiles efecto-tiempo o curvas de supervivencia son frecuentemente bifásicas, con una fase inicial de muerte celular seguida por un recrecimiento después de que la concentración del fármaco declina por abajo de un valor mínimo efectivo (KC_{50}).

5.8 Proliferación Celular con Inactivación Específica del Ciclo Celular.

Algunos agentes quimioterapéuticos ejercen efectos antiproliferativos solo durante fases específicas del ciclo celular. Esta propiedad ha sido caracterizada utilizando un modelo bicompartimental, el cual separa la población celular total en grupos proliferantes (R_s) y grupos quiescentes (R_r) (Jusko, 1973). Las funciones de proliferación celular y efecto irreversible del medicamento son operables solamente en el primer grupo, y el sistema de ecuaciones es el que se cita a continuación:

$$\frac{dR_s}{dt} = g(R_s) - f(C)R_s - k_{sr}R_s + k_{rs}R_r \quad (18a)$$

$$\frac{dR_r}{dt} = k_{sr}R_s - k_{rs}R_r \quad (18b)$$

La interconversión de células entre estas dos poblaciones es gobernada por las constantes de velocidad de transformación de primer orden k_{sr} y k_{rs} . Los efectos de la vincristina y de la vinblastina sobre células hematopoiéticas y linfomáticas en el fémur de ratón fueron caracterizadas en la derivación original del modelo (Jusko, 1973). Más recientemente, Yano et al.(1998) sustituyeron la ecuación 17b y la función de crecimiento logístico en lugar de $g(R_s)$ en la ecuación 18a, y aplicaron exitosamente el modelo a datos de cinética bactericida *in vitro* de varios antibióticos β -lactamas.

5.9 Modelo Turnover

La inactivación irreversible también se extiende a la interacción entre algunos medicamentos y enzimas endógenas, lo cual puede ser caracterizado con un modelo de turnover indirecto:

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out}R - f(C)R \quad (19)$$

donde k_{out} es una constante de velocidad de pérdida de primer orden, k_{in} representa una velocidad de producción aparente de orden cero (a menudo se define igual al producto de k_{out}

por el valor de respuesta inicial, R_0 , para propósitos de estacionariedad), y $f(C)$ es como previamente se definió (ecuaciones 17a y 17b). En la ausencia de medicamento, la ecuación 19 se reduce a la condición de línea base donde la velocidad de cambio es cero y la variable de respuesta tiene un valor constante (es decir, $R = k_{in} / k_{out} = R_0$). Tal modelo fue utilizado por Yamamoto y colaboradores en 1996 para explicar la larga duración del efecto antiplaquetante de la aspirina en los humanos. La respuesta fue conducida por concentraciones de la droga en el plasma. Las concentraciones de la tromboxana B_2 en el plasma y el porcentaje de producción de prostaciclina sirvieron como biomarcadores de la actividad de la ciclooxigenasa en las plaquetas y las paredes endoteliales después de la administración oral de la aspirina. Modificaciones de la ecuación 19 han dado como resultado modelos farmacodinámicos utilizados para capturar la dinámica *in vivo* de la inhibición de la 5α -reductasa (Gislekog et al., 1998; Katashima et al., 1998b), e iones H^+ y K^+ en la inactivación de la ATPasa por varios inhibidores de bombeo de protones (Katashima et al., 1998b, Abelo et al., 2000).

5.10 Efectos Indirectos

La descripción más antigua de la acción de medicamentos a través de mecanismos indirectos procede de Ariens(1964). El explicó como los fármacos podrían inducir sus efectos no solo por interacciones directas con los receptores, sino más bien por la habilidad de dicha interacción para afectar el decaimiento de los compuestos endógenos y los subsecuentes efectos que son mediados por dichas sustancias. Nagashima y colaboradores (1969) fueron los primeros en reportar la modelación PK/PD de datos farmacodinámicos indirectos, capturando la actividad compleja de protrombina en la sangre de voluntarios normales quienes recibieron dosis orales de warfarina. Sin embargo, hasta muy recientemente no se ha desarrollado un esquema de modelación sistemático para caracterizar los diversos tipos de respuestas indirectas. Los cuatro modelos básicos de Dayneka y colaboradores (1993) iniciaron la modelación PK/PD formal de respuestas generadas por mecanismos de acción indirecta y se demostró que caracterizan numerosos efectos clínicos farmacodinámicos (Jusko y Ko, 1994). Esfuerzos subsecuentes han dado como resultado una serie de modelos de respuesta extendidos que sirven para capturar complejidades adicionales relacionadas a drogas específicas y sistemas biológicos específicos.

5.11 Modelos de Respuesta Básica Indirecta.

Los cuatro modelos de respuesta indirecta originales están basados en los efectos de los medicamentos que estimulan o inhiben la producción o pérdida de un mediador o variable de respuesta. Una ecuación general para la rapidez de cambio de la variable de respuesta puede escribirse como:

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \{1 \pm H_1(C_p)\} - k_{out} \{1 \pm H_2(C_p)\}R \quad (20)$$

donde las constantes de velocidad k_{in} y k_{out} son las que se definieron previamente (ec. 19), y las funciones $H_n(C_p)$ ($n = 1$ ó 2) están dadas por el modelo E_{max} (ecuación 9). En este contexto, E_{max} es redefinido como un factor máximo de cualquier inhibición fraccional ($0 < I_{max} \leq 1$) o como un factor máximo de cualquier estimulación fraccional ($S_{max} > 0$). El parámetro EC_{50} retiene su definición común, pero a menudo se reemplaza simbólicamente por IC_{50} o SC_{50} , respectivamente para inhibición y estimulación. Los modelos individuales son como sigue:

	$H_1(C_p)$	$H_2(C_p)$
I. Inhibición de producción	Se sustrae	Cero
II. Inhibición de disipación	cero	Se sustrae
III. Estimulación de producción	Se adiciona	Cero
IV. estimulación de disipación	cero	Se adiciona

Una representación esquemática de los modelos básicos de respuesta indirecta y los perfiles de respuesta típicos se muestran en la figura 3. Los perfiles tiempo-respuesta de estos modelos muestran típicamente una lenta declinación o elevación en el biomarcador hasta un nivel máximo, seguida por un retorno gradual a las condiciones de línea base (k_{in}/k_{out} o R_0) conforme las concentraciones del medicamento declinan por debajo de los valores de IC_{50} o SC_{50} . El tiempo en que se da el efecto de pico depende de la dosis y ocurre en los últimos momentos para dosis grandes debido a duración incrementada para $C_p > IC_{50}$ o SC_{50} . Revisiones más completas de las propiedades básicas de estos modelos están disponibles en la literatura y proveen información útil como para hacer una selección apropiada del modelo, modelar sensibilidad a diferentes valores de los parámetros y niveles de dosis, y de métodos para obtener estimaciones iniciales de los parámetros a partir de datos experimentales (Sharma y Jusko, 1996; Kryzanski y Jusko, 1998).

5.12 Modelos de respuesta indirecta extendida.

Además de describir efectos indirectos, Ariens (1964) también notó que ciertos medicamentos pueden provocar liberación de ciertos compuestos endógenos, ocasionando un vaciado subsecuente que puede requerir tiempo de relleno. Cuando dicha sustancia produce su efecto farmacológico, se puede observar una forma de tolerancia después de exposición continua a la droga. Una forma de modelo PK/PD de precursor integrado (ver modelo VI líneas abajo), fue utilizado para capturar la liberación de prolactina por la administración del medicamento antipsicótico remoxiprina (Movin-Osswald y Hammarlund-Udenaes, 1995). Posterior desarrollo y la caracterización de tales modelos fue subsecuentemente reportada (Sharma et al., 1998). Un conjunto más general de modelos de respuesta indirecta dependiente del precursor pueden ser definido por los siguientes sistemas de ecuaciones:

Donde k_0 es la velocidad aparente de producción del precursor de orden cero (P), k_p es la constante de producción de la respuesta del marcador de primer orden

	$H_1(C_p)$	$H_2(C_p)$	
V. Inhibición de k_p	cero	Se sustrae	
VI. Estimulación de k_p	cero	Se añade	
VII. inhibición de k_0	Se sustrae	Cero	
VIII. Estimulación de k_0	Se añade	Cero	

Los modelos VI y VII poseen la habilidad única de caracterizar tanto a los fenómenos de tolerancia como a los de recuperación. (Sharma y colaboradores, 1998). Se pueden encontrar algunos ejemplos en la literatura que describen:

- la acción de la prednisolona sobre los linfocitos célula T (modelo V) (Maggi et al., 2001),
- la inhibición de la supervivencia de los leucocitos por la paclitaxel (Modelo VII) (Mirami et al., 1998), y
- la inhibición de necrosis tumoral experimentalmente inducida por el susalimod (modelo VII) (gozzi et al., 1999).

Mientras que los modelos básicos de respuesta indirecta asumen un valor constante de la línea base en estado estacionario para ausencia de medicamento (R_0), algunos biomarcadores pueden exhibir no estacionariedad o una línea base dependiente del tiempo. Un ejemplo clásico es la evolución de las concentraciones de cortisol endógeno que provoca un ritmo circadiano y que puede ser suprimido por la administración de corticosteroides exógenos. Esta respuesta fisiológica ha sido bien caracterizada por el modelo de respuesta indirecta I con el parámetro k_{in}

reemplazado por una función dependiente del tiempo. Uno de los ejemplos más simples involucra el uso de una función coseno:

$$k_{in} = R_m + R_b \cos [(t - t_z) 2\pi / 24] \quad (22)$$

donde R_m es la velocidad de entrada promedio, R_b es la amplitud de la velocidad de entrada, t_z es el tiempo del pico (acrofase de la línea base) y $2\pi / 24$ convierte el tiempo en radianes (Lew et al., 1993). Sin embargo, se han desarrollado funciones matemáticas más robustas para la secreción de cortisol, incluyendo una forma de análisis de Fourier y están sujetas a comparación (Chakraborty et al., 1999). Estas técnicas no son específicas para el cortisol y pueden ser aplicadas a otras líneas base biorrítmicas irregulares.

Un concepto de abanico de vida celular ha sido integrado a los modelos de respuesta indirecta para medicamentos que alteran la generación de células naturales (por ejemplo, la eritro y la trombopoietina) (Krzyzanski et al., 1999). Se asume que las células son producidas a velocidad constante (k_{in}), circulan y sobreviven por un tiempo de duración específico (T_R), y después son eliminadas del sistema no por procesos de primer orden, sino por la misma velocidad que en la entrada, retardado por el abanico de vida celular (senescencia o conversión a otro tipo de célula). Para un simple modelo unicompartmental, la ecuación operativa es la siguiente:

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} [1 \pm H(C(t))] - k_{in} [1 \pm H(C(t - T_R))] \quad (23)$$

donde la condición de la línea base es constante ($R_0 = k_{in} T_R$) y se asume que el fármaco tiene acción inhibitoria $[1 - H(C)]$ o estimulante $[1 + H(C)]$ sobre la producción celular vía el modelo de Hill o de E_{max} (ecuaciones 9 y 10). Para estimulación de la producción celular, los perfiles tiempo-respuesta revelan un aparente surgimiento de orden cero en la densidad celular hasta que se alcanza un pico en el tiempo T_R , seguida por un retorno gradual a los niveles de línea base. La forma de la respuesta pico será más aguda para dosis mayores y más ancha para abanicos de vida más largos. Pueden añadirse compartimientos adicionales en un formato estilo precursor, el cual puede representar otros tipos de células o varios niveles de maduración celular. A diferencia de los modelos fisiológicos difíciles de manejar que a menudo contienen muchos compartimientos y parámetros que no son agradables para una modelación farmacodinámica clínica rutinaria (Pantel et al., 1990), el modelo de respuesta indirecta de abanico de vida celular introduce un relevante enfoque con pocas ecuaciones y parámetros farmacológicamente significativos. Sin embargo, requieren del uso de ecuaciones diferenciales de retardo que son difíciles de operar en ajustes no lineales de datos por mínimos cuadrados.

Finalmente, muchas otras modificaciones a la ecuación (20) han mejorado el comportamiento del modelo bajo ciertas condiciones. Por ejemplo, el concepto de distribución en la biofase fue combinado con el modelo de respuesta indirecta para describir los efectos sobre el sistema nervioso central que provoca la tiagabina en ratas (Cleton et al., 1999). También el modelo operacional de agonismo (ecuación 12) con una pendiente paramétrica utilizada en lugar de la función de Hill $[H_n(C_p)]$ en ec. 20] fue aplicado para modelar los efectos antilipolíticos de la adenosina A_1 (un agonista receptor) en ratas (Van der Graaf et al., 1999). Zuideveld y colaboradores (2001) utilizaron un modelo de repuesta indirecta (producción de calor/pérdida de calor) con efecto del medicamento sobre un punto de ajuste térmico como mecanismo farmacológico. Los cuatro modelos básicos también han sido extendidos para incluir una respuesta periférica (Krzyzanski y Jusko, 2001) el cual fue recientemente aplicado a la dinámica de tráfico celular de inmunosupresores noveles (Li et al., 2002). La modelación de respuesta indirecta puede tomar en cuenta la dinámica de numerosos fármacos que alteran la producción o pérdida de variables de respuesta. Se requiere de un proceso sistemático de construcción de modelos para afrontar la necesidad de incluir componentes adicionales o para tomar en cuenta complejidades del sistema o de la acción de los medicamentos.

5.13 Modelos de Transducción de Señal.

El efecto farmacológico de los compuestos puede ser caracterizado por transducción dependiente del tiempo. En la que la respuesta final de la droga es un resultado de una cascada de señales controlada por mensajeros secundarios (por ejemplo, iones de calcio intracelulares, AMP cíclicos, etc). cuando estos eventos post-receptor son limitantes de velocidad, los efectos de la droga pueden retardarse considerablemente junto con las concentraciones en el plasma. A pesar de que se pueden añadir retardos de tiempo empíricos a los modelos, esta aproximación raramente captura el umbral típico de las cascadas de transducción. Por otra parte, los modelos fisiológicos de señalamiento de trayectorias biológicas (como el elaborado por Bhalla e Iyengar, 1999) no conllevan por sí mismos a modelación farmacodinámica de datos típicos. Además, muchos de los pasos individuales en la cascada son desconocidos o no pueden ser medidos fácilmente en el laboratorio. Un modelo compartimental de tránsito simple fue sugerido para describir el retardo en las respuestas debido a procesos de transducción (Sun y Jusko, 1998). Requiere de una serie de ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dM_1}{dt} = \frac{RC - M_1}{\tau} \dots \dots \frac{dM_n}{dt} = \frac{(M_{n-1} - M_n)}{\tau} \quad (24)$$

donde M_n son los enésimos mensajeros secundarios, RC está definida en la ecuación 7 y τ representa el tiempo de tránsito promedio. Para evitar la dinámica del receptor específica requerida por la ecuación 7, RC puede ser reemplazada con E_{max} o por la ecuación de Hill (ecs. 9 y 10), asumiendo unión rápida del receptor (los diagramas del modelo y las simulaciones son mostradas en la figura 5). Entonces, se ha derivado un modelo que contiene un mínimo de parámetros del medicamento (E_{max} y EC_{50}) y del sistema (τ) y que puede ser aplicado a datos clínicos humanos (Mager y Jusko, 2001b) y que puede proveer de una estructura simple sobre el cual pueden integrarse conocimientos futuros a cerca de procesos específicos. Recientes aplicaciones de este enfoque incluyen la modelación PK/PD de la actividad parasimpatomimética de la escopolamina y la atropina en ratas (Perlstein et al, 2002) y los efectos quimioterapéuticos del metotrexato (Lobo y Balthazar, 2002)

5.14 Modelos de Tolerancia

La tolerancia a la droga puede ser ampliamente definida como una disminución de la respuesta farmacológica esperada, después de exposiciones repetidas o continuas al medicamento. Los mecanismos de tolerancia son complejos y no siempre se entienden completamente. Sin embargo, la frecuencia con la cual la tolerancia es observada y sus implicaciones clínicas garantizan discusión. Los mecanismos de tolerancia primaria son: contrarregulación, desensibilización, suprarregulación o infrarregulación y vaciado del precursor.

Los modelos de contrarregulación usan típicamente un efecto o señal de oposición que atenúa la respuesta al medicamento. La estructura de este modelo puede tomar una o varias formas, sin embargo la velocidad de cambio de un mediador o de la respuesta opositora (M) puede ser definida como sigue:

$$\frac{dM}{dt} = k_1R - k_2M \quad (25)$$

donde la producción de M es controlada por la respuesta primaria (R) gobernada a su vez por las constantes de velocidad de producción de primer orden (k_1) y de pérdida (k_2). En turno, la respuesta neta reflejará la diferencia, $R_{net} = R - M$, quizá con un paso de transducción intermedio (Bauer y Fung, 1994). Alternativamente, puede alcanzarse retroalimentación negativa integrando valores del mediador en modelos farmacodinámicos apropiados, tales como

la estimulación de la pérdida de alguna variable de respuesta. $k_{out}(1+M)$ (Gabrielsson y Weiner, 1997).

Los receptores pueden sufrir desensibilización, reflejando internalización o un decrecimiento aparente de su afinidad al fármaco, lo cual representa otra fuente de la minimización de los efectos de la droga después de exposición prolongada. Un ejemplo clásico es la desensibilización de los receptores proteínicos acoplados G por la acción de la proteína quinasa en respuesta a la estimulación selectiva de los agonistas. (Foreman and Johansen, 1996). Una técnica de modelación es permitir a los receptores o a la respuesta estar temporalmente “perdidos” dentro de un bache de inactividad (R_i) mediante un proceso de primer orden (k_d):

$$\frac{dR_i}{dt} = k_d (R - R_i) \quad (26)$$

Este tipo de ecuaciones permiten evolución de la tolerancia en relación a la respuesta primaria pero con un retardo debido a la operación de la constante k_d . Un enfoque más mecánico para la desensibilización puede ser reflejado en la teoría de la inactivación del receptor (Kenakin, 1997). Este modelo puede abarcar tanto la ocupancia del receptor como la teoría de la velocidad de acción de la droga y es definida mediante las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dRC}{dt} = k_{on} R C - (k_{off} + k_3) RC$$

$$\frac{dRC'}{dt} = k_3 RC - k_4 RC'$$

$$\frac{dR}{dt} = -k_{on} R C + k_{off} RC + k_4 RC' \quad (27a,b,c)$$

donde R representa la concentración del receptor libre, RC' es un complejo inactivo, y k_3 y k_4 son constantes de velocidad de producción y disociación de RC' de primer orden. El complejo RC es formado en la manera usual (ecuación 27a, ver también ecuación 7); sin embargo, este complejo controla la producción de una forma inactiva de receptor, la cual puede además retrodisociarse a la forma de receptor libre. Se asume que el efecto es proporcional a la velocidad de inactivación del receptor ($k_3 RC$). Interesantemente, dadas las constantes de velocidad apropiadas, las simulaciones revelan un pico de respuesta transitorio seguido por un decaimiento a un nuevo estado estacionario. (Kenakin, 1997). Además, la magnitud del decaimiento depende de la dosis incrementándose proporcionalmente a la concentración del fármaco suministrado.

Los dos mecanismos finales de suprarregulación e infrarregulación y la alberca de vaciado del precursor pueden ser modelados utilizando los modelos farmacodinámicos descritos previamente.

En el caso de densidad alterada del receptor, los modelos básicos de respuesta indirecta pueden utilizarse cuando el complejo droga-receptor-DNA sirva para inhibir o estimular la producción o pérdida de ya sea el RNA mensajero receptor o la densidad del receptor (ec. 20). Esta aproximación farmacogenómica ha sido usada en parte para capturar la dinámica compleja del receptor glucocorticoide en hígado de rata después de exposición aguda y continua a metilprednisolona (Ramakrishnan et.al., 2002), y a junto con la ley de masas para el vaciado del receptor libre, puede capturar los fenómenos de tolerancia aparente observados. El modelo de vaciado del precursor también ha sido discutido. (modelo VI, ecuación 21, a y b).

Se han propuesto otros modelos de tolerancia, que son gobernados por las concentraciones de las drogas y se ha encontrado que a menudo funcionan intercambiamente (Gardmarck et al., 1999). Los descritos aquí son más mecanísticos ya que tienen algún componente de la respuesta del sistema que produce pérdida del efecto primario vía cuatro procesos fisiológicamente relevantes. Los modelos de tolerancia presentados acoplan el modelo de repuesta farmacodinámica primaria con procesos de alejamiento del punto de ajuste, los cuales buscan regresar al sistema a su homeóstasis normal y frecuentemente dan como resultado una recuperación temporal. Los diseños experimentales que involucran largas o repetidas administraciones de medicamento junto con la captura del retorno total a la línea base son necesarios para examinar y modelar los procesos de adaptación funcional.

5.15 Más Modelos Complejos.

Los principales modelos farmacodinámicos basados en mecanismos han sido presentados en términos de su teoría básica, sus ecuaciones constitutivas, las características esenciales del modelo y algunos ejemplos selectos. Se han discutido los métodos de incorporación de la droga y las complejidades del sistema, particularmente aquellas asociadas con efectos indirectos y fenómenos de tolerancia. Muchos otros factores tales como interacciones entre medicamentos, la presencia de enantiómeros y metabolitos activos, los efectos de rechazo al medicamento, la unión a múltiples sitios receptores, y la progresión de la enfermedad, pueden complicar el análisis de datos farmacodinámicos y requerir la incorporación de componentes adicionales en los cuatro modelos básicos delineados en este resumen.

El principal enfoque de esta revisión fue acerca de conceptos fundamentales que sirven de base a los mecanismos de los modelos farmacodinámicos más utilizados recientemente que capturan los pasos primarios limitantes de velocidad en las respuestas a los medicamentos con simplicidad y parsimonia. Sin embargo, al considerar futuros modelos farmacodinámicos, dos aproximaciones adicionales ameritan discusión.

Primeramente, los modelos que incorporan la cinética de unión de la droga con el blanco farmacológico, están apareciendo en la literatura cada vez con mayor frecuencia. Se ha demostrado que tales modelos son útiles para caracterizar la farmacodinámica de anticuerpos monoclonales humanizados anti-factor IX en cambios (Benincosa et al., 2000).

La incorporación de microconstantes de interacción droga-blanco (k_{on} y k_{off}) ($k_{de\ entrada}$ y $k_{de\ salida}$), proporciona flexibilidad de conexión de la farmacocinética de las drogas y la evolución de los efectos, y por lo tanto infiriendo el patrón de evolución de las concentraciones del medicamento en el blanco farmacológico y potencialmente la capacidad de unión, siendo ambas muy difíciles de determinar mediante mediciones en sistemas *in vivo*. Este concepto es de considerable importancia para drogas que exhiben dinámica y disposición del fármaco mediadas por el blanco, donde la interacción blanco-fármaco no solo gobierna el efecto farmacológico sino que también se refleja en la farmacocinética del medicamento. (Levy, 1994b; Mager y Jusko, 2001a).

En segundo lugar, la mayoría de los modelos farmacodinámicos complejos representarán una compilación de varios de los componentes básicos descritos en esta revisión, de los cuales, el modelo reciente de 5a generación para la farmacodinámica del corticosteroide, es un ejemplo (Ramakrishnan et al., 2002). El modelo global es construido con una serie de ecuaciones diferenciales a manera de rompecabezas. La modelación separada fue llevada a cabo para la farmacodinámica de la metil-prednisolona, la dinámica del receptor glucocorticoide y del receptor RNA mensajero, y la actividad en ratas de la tirosina aminotransferasa hepática (TAT) mRNA. La rapidez de cambio del complejo droga-receptor fue definida como sigue:

$$\frac{dRC}{dt} = k_{on} C_p R - k_t RC \quad (28)$$

donde RC se forma vía una constante de velocidad de segundo orden irreversible (k_{on}), y k_t es una constante de velocidad de primer orden para el traslado del complejo droga-receptor al interior del núcleo. Se utilizó un modelo de transducción compartimental para describir la evolución del complejo activo droga-receptor en el núcleo de las células. Esas concentraciones fueron usadas para simular la producción de TAT mRNA, la cual es traducida a niveles de actividad del TAT, en forma similar a los modelos de respuesta indirecta dependientes del precursor. El modelo de respuesta indirecta I se usa para describir la baja regulación de la producción del receptor mRNA, también gobernada por la densidad nuclear del complejo droga-receptor. Esto imparte una forma de tolerancia debido a que se producen pocos receptores y por lo tanto hay baja disponibilidad para interactuar con el medicamento. Un tercer ejemplo de un modelo PK/PD complejo es el desarrollado para la farmacocinética y farmacodinámica del interferón $\beta 1a$. Para explicar los efectos de este agente sobre la dinámica de la neopterinina en humanos y cambios fue necesario utilizar: componentes de unión del receptor, un modelo de respuesta indirecta con precursor, y dos mecanismos de tolerancia (Mager y Jusko, 2002). Modelos farmacodinámicos complejos de la forma general bosquejada en la figura 1, pueden llegar a ser más comunes conforme se determinen experimentalmente una mayor cantidad de componentes de la acción de los medicamentos.

5.16 Conclusiones.

La interacción de las drogas con los receptores, enzimas, transportadores y/u otras macromoléculas biológicas específicas, así como también las múltiples rutas de bloqueo o disparo, conforman un increíble conjunto de eventos moleculares, bioquímicos y fisiológicos. Esto representa una rica diversidad de biomarcadores, funciones y modelos, con los que se puede describir la trayectoria de la respuesta al medicamento a varios niveles de organización biológica. Los componentes esenciales de muchos modelos farmacodinámicos basados en mecanismos se reflejan en el reconocimiento de la interacción no lineal droga-blanco y los pasos clave que son subsecuentemente alterados en las cascadas biológicas normal y patológica que controlan la homeóstasis de sistemas fisiológicos afectados. El área de la modelación PK/PD ha evolucionado claramente desde el uso de funciones empíricas para caracterizar datos hasta el empleo de diversos arreglos de modelos básicos y complejos, lo cual permite que conjuntos de datos enteros y sistemas completos sean capturados utilizando ecuaciones y modelos que reflejan la comprensión de las reglas subyacentes esenciales de la farmacología y la fisiología.

Referencias Bibliográficas

- Abelo A, Eriksson UG, Karlsson MO, Larsson H, and Gabrielsson J** (2000) A turnover model of irreversible inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* **295**:662–669.
- Ariens E.J.** (1954) Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition. *Arch Int Pharmacodyn Ther* **99**:32–49.
- Ariens E.J.** (1964) *Molecular Pharmacology*. Academic Press, New York.
- Bauer J.A. and Fung H.L.** (1994) Pharmacodynamic models of nitroglycerin-induced hemodynamic tolerance in experimental heart failure. *Pharm Res (NY)* **11**:816.
- Benincosa L.J, Chow F.S., Tobia L.P., Kwok D.C., Davis C.B., and Jusko WJ** (2000) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a humanized monoclonal antibody to factor IX in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* **292**:810–816.
- Bhalla U.S. and Iyengar R.** (1999) Emergent properties of networks of biological signaling pathways. *Science (Wash DC)* **283**:381–387.
- Black J.W. and Leff P.** (1983) Operational models of pharmacological agonism. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **220**:141–162.
- Chakraborty A, Krzyzanski W, and Jusko W.J.** (1999) Mathematical modeling of circadian cortisol concentrations using indirect response models: comparison of several methods. *J Pharmacokinetic Biopharm* **27**:23–43.

- Cleton A, de Greef H.J., Edelbroek P.M., Voskuyl R.A., and Danhof M.** (1999) Application of a combined “effect compartment/indirect response model” to the central nervous system effects of tiagabine in the rat. *J Pharmacokinet Biopharm* **27**:301–323.
- Dayneka N.L., Garg V., and Jusko W.J.** (1993) Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinet Biopharm* **21**:457–478.
- Foreman J.C. and Johansen T.** (1996) *Textbook of Receptor Pharmacology*. CRC Press, Boca Raton, FL.
- Furchgott R.F.** (1955) The pharmacology of vascular smooth muscle. *Pharmacol Rev* **7**:183–265.
- Gabrielsson J. and Weiner D.** (1997) *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications*. Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm.
- Gardmark M., Brynne L., Hammarlund-Udenaes M., and Karlsson M.O.** (1999) Interchangeability and predictive performance of empirical tolerance models. *Clin Pharmacokinet* **36**:145–167.
- Gisleskog P.O., Hermann D., Hammarlund-Udenaes M., and Karlsson M.O.** (1998) A model for the turnover of dihydrotestosterone in the presence of the irreversible 5 α -reductase inhibitors G1198745 and finasteride. *Clin Pharmacol Ther* **64**:636–647.
- Gozzi P, Pahlman I, Palmer L, Gronberg A, and Persson S** (1999) Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the immunomodulating agent susalimod and experimentally induced tumor necrosis factor- levels in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* **291**:199–203.
- Hoffman A. and Goldberg A.** (1994) The relationship between receptor-effector unit heterogeneity and the shape of the concentration-effect profile: pharmacodynamic implications. *J Pharmacokinet Biopharm* **22**:449–468.
- Jusko W.J.** (1971) Pharmacodynamics of chemotherapeutic effects: dose-time-response relationships for phase-nonspecific agents. *J Pharm Sci* **60**:892–895.
- Jusko W J** (1973) A pharmacodynamic model for cell-cycle-specific chemotherapeutic agents. *J Pharmacokinet Biopharm* **1**:175–200.
- Jusko W J and Ko H C** (1994) Physiologic indirect response models characterize diverse types of pharmacodynamic effects. *Clin Pharmacol Ther* **56**:406–419.
- Jusko W J, Ko H C, and Ebling W F** (1995) Convergence of direct and indirect pharmacodynamic response models. *J Pharmacokinet Biopharm* **23**:5–8.
- Katashima M, Yamamoto K, Tokuma Y, Hata T, Sawada Y, and Iga T** (1998a) Comparative 517 Mechanism-Based Pharmacodynamic Models, pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* **23**:19–26.
- Katashima M, Yamamoto K, Tokuma Y, Hata T, Sawada Y, and Iga T** (1998b) Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of a new nonsteroidal 5 α -reductase inhibitor, 4-[3-[3-bis(4-isobutylphenyl)methylamino]benzoyl]-1H-indol-1-yl]-butyric acid, in rats. *J Pharmacol Exp Ther* **284**:914–920.
- Kenakin T** (1997) *Pharmacologic Analysis of Drug-Receptor Interactions*. Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Krzyzanski W and Jusko W J** (1998) Mathematical formalism and characteristics of four basic models of indirect pharmacodynamic responses for drug infusions. *J Pharmacokinet Biopharm* **26**:385–408.
- Krzyzanski W and Jusko W J** (2001) Indirect pharmacodynamic models for responses with multicompartmental distribution or polyexponential disposition. *J Pharmacokinet Biopharm* **28**:57–78.
- Krzyzanski W, Ramakrishnan R, and Jusko W J** (1999) Basic pharmacodynamic models for agents that alter production of natural cells. *J Pharmacokinet Biopharm* **27**:467–489.
- Levy G** (1964) Relationship between elimination rate of drugs and rate of decline of their pharmacologic effects. *J Pharm Sci* **53**:342–343.
- Levy G** (1966) Kinetics of pharmacologic effects. *Clin Pharmacol Ther* **7**:362–372.
- Levy G** (1994a) Mechanism-based pharmacodynamic modeling. *Clin Pharmacol Ther* **56**:356–358.
- Levy G** (1994b) Pharmacologic target-mediated drug disposition. *Clin Pharmacol Ther* **56**:248–252.
- Lew KH, Ludwig E A, Milad M A, Donovan K, Middleton E Jr, Ferry J J, and Jusko W J** (1993) Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* **54**:402–414.
- Li H, Meno-Tetang GM, Chiba K, Arima N, Heining P, and Jusko W J** (2002) Pharmacokinetics and cell trafficking dynamics of 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol hydrochloride (FTY720) in cynomolgus monkeys after single oral and intravenous doses. *J Pharmacol Exp Ther* **301**:519–526.
- Lobo E. D. and Balthasar J. P.** (2002) Pharmacodynamic modeling of chemotherapeutic effects: application of a transit compartment model to characterize methotrexate effects in vitro. *AAPS PharmSci* **4**:(4) article 42.
- Magee M. H., Blum R. A., Lates C. D., and Jusko W. J.** (2001) Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. *J Clin Pharmacol* **41**:1180–1194.
- Mager D. E. and Jusko W. J.** (2001a) General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* **28**:507–532.
- Mager D. E. and Jusko W. J.** (2001b) Pharmacodynamic modeling of time-dependent transduction systems. *Clin Pharmacol Ther* **70**:210–216.
- Mager D. E. and Jusko W. J.** (2002) Receptor-mediated pharmacokinetic/pharmacodynamic model of interferon-1 α in humans. *Pharm Res (NY)* **19**:1537–1543.
- Minami H., Sasaki Y., Saijo N., Ohtsu T., Fujii H., Igarashi T., and Itoh K.** (1998) Indirect-response model for the time course of leukopenia with anticancer drugs. *Clin Pharmacol Ther* **64**:511–521.
- Mouton J.W., Vinks A.A., and Punt N.C.** (1997) Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of activity of ceftazidime during continuous and intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother* **41**:733–738.

- Movin-Osswald G. and Hammarlund-Udenaes M.** (1995) Prolactin release after remoxipride by an integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model with intra- and interindividual aspects. *J Pharmacol Exp Ther* **274**:921–927.
- Nagashima R., O'Reilly R. A., and Levy G.** (1969) Kinetics of pharmacologic effects in man: the anticoagulant action of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* **10**:22–35.
- Pantel K, Loeffler M, Bungart B, and Wichmann H E** (1990) A mathematical model of erythropoiesis in mice and rats. Part 4: Differences between bone marrow and spleen. *Cell Tissue Kinet* **23**:283–297.
- Peck C. C., Barr W. H., Benet L. Z., Collins J., Desjardins R. E., Furst D. E., Harter J. G., Levy G., Ludden T., Rodman J. H. et al.** (1994) Opportunities for integration of pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicokinetics in rational drug development. *J Clin Pharmacol* **34**:111–119.
- Perlstein I, Stepensky D., Krzyzanski W., and Hoffman A.** (2002) A signal transduction pharmacodynamic model of the kinetics of the parasympathomimetic activity of low-dose scopolamine and atropine in rats. *J Pharm Sci* **91**:2500–2510.
- Preusch P. C.** (2002) What is training in the pharmacological sciences? *Mol Interv* **2**:270–275.
- Ramakrishnan R, DuBois DC, Almon RR, Pyszczynski NA, and Jusko WJ (2002) Fifthgeneration model for corticosteroid pharmacodynamics: application to steady-state receptor down-regulation and enzyme induction patterns during seven-day continuous infusion of methylprednisolone in rats. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* **29**:1–24.
- Sharma A, Ebling WF, and Jusko W J** (1998) Precursor-dependent indirect pharmacodynamic response model for tolerance and rebound phenomena. *J Pharm Sci* **87**:1577–1584.
- Sharma A and Jusko WJ** (1996) Characterization of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinetic Biopharm* **24**:611–635.
- Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, and Ham J** (1979) Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* **25**:358–371.
- Shimada S, Nakajima Y, Yamamoto K, Sawada Y, and Iga T** (1996) Comparative pharmacodynamics of eight calcium channel blocking agents in Japanese essential hypertensive patients. *Biol Pharm Bull* **19**:430–437.
- Sun Y N and Jusko W J** (1998) Transit compartments versus gamma distribution function to model signal transduction processes in pharmacodynamics. *J Pharm Sci* **87**:732–737.
- Van der Graaf PH, Van Schaick EA, Visser SA, De Greef HJ, Ijzerman AP, and Danhof M** (1999) Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antilipolytic effects of adenosine A(1) receptor agonists in rats: prediction of tissue-dependent efficacy in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* **290**:702–709.
- Visser SAG, Wolters FIG, Gubbens-Stibbe JM, Tukker E, Van Der Graaf PH, Peletier LA, and Danhof M** (2003) Mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effects of GABAA receptor modulators: in vitro-in vivo correlations. *J Pharmacol Exp Ther* **304**:88–101.
- Wagner J G** (1968) Kinetics of pharmacologic response: I. Proposed relationships between response and drug concentration in the intact animal and man. *J Theor Biol* **20**:173–201.
- Yamamoto K, Abe M, Katashima M, Yamada Y, Sawada Y, and Iga T** (1996) Pharmacodynamic analysis of antiplatelet effect of aspirin in the literature - modeling based on inhibition of cyclooxygenase in the platelet and the vessel wall endothelium. *Jpn J Hosp Pharm* **22**:133–141 (in Japanese).
- Yano Y, Oguma T, Nagata H, and Sasaki S** (1998) Application of logistic growth model to pharmacodynamic analysis of in vitro bactericidal kinetics. *J Pharm Sci* **87**:1177–1183.
- Yates FE** (1975) On the mathematical modeling of biological systems: a qualified “pro”, in *Physiological Adaptation to the Environment* (Vernberg FJ ed), Intext Educational Publishers, New York.
- Zhi JG, Nightingale CH, and Quintiliani R** (1988) Microbial pharmacodynamics of piperacillin in neutropenic mice of systematic infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pharmacokinetic Biopharm* **16**:355–375.
- Zuideveld KP, Maas HJ, Treijtel N, Hulshof J, Van Der Graaf P, Peletier LA, and Danhof M** (2001) A set-point model with oscillatory behavior predicts the time course of 8-OH-DPAT-induced hypothermia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **281**:R2059–R2071.

6

Tiempo de Respuesta Pico en Modelos de Retroalimentación en Farmacocinética y Farmacodinámica

6.1 Introducción

Para entender los efectos de un medicamento y la consecuente respuesta del organismo, es muy importante darse cuenta de la naturaleza de dichos efectos y decidir la forma en que pueden ser medidos. Por lo tanto, usualmente se conduce un estudio global. En general esto se lleva a cabo con experimentos *in vivo* con animales de laboratorio, principalmente ratas, pero algunas veces se utilizan gatos y otros animales domésticos¹. Los efectos del fármaco sobre estos animales pueden ser múltiples y a menudo son medidos considerando efectos colaterales, tales como el cambio en la temperatura corporal, contracción de un músculo óptico o reflejos de la cola que ocurren bajo la influencia de la droga. Además, la concentración del medicamento en la sangre se monitorea frecuentemente para determinar datos como el tiempo de vida media del fármaco. Sin embargo, integrar estos datos a un modelo dinámico no es fácil. Consecuentemente en épocas recientes se ha incrementado el uso de modelos matemáticos. Por lo general estos modelos consisten de dos componentes, uno farmacocinético y otro farmacodinámico.

6.2 Farmacocinética

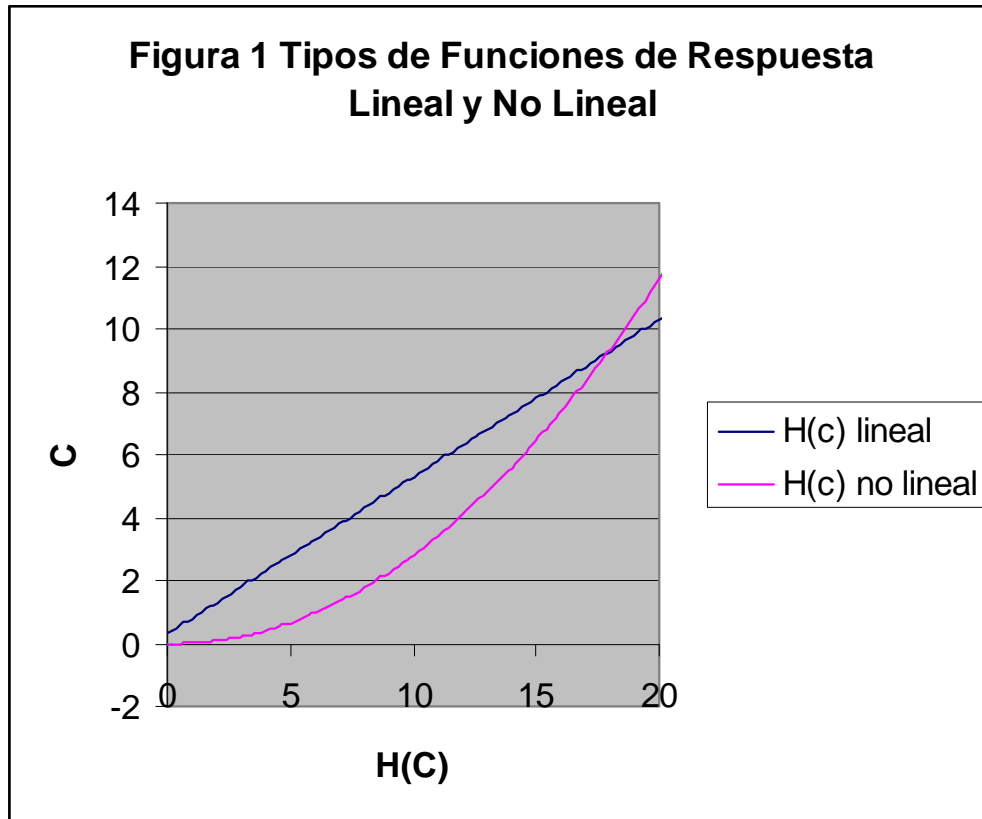
La farmacocinética tiene que ver con el procesamiento del medicamento en el cuerpo, empezando con la descripción de la administración de la droga, seguida por la evolución de la concentración del fármaco en la sangre. Las drogas a menudo ejercen acción sobre un receptor, de manera que es necesario considerar el efecto del medicamento y su concentración en tal receptor. La concentración de la droga se determina por medio de pruebas regulares en la sangre, empezando justo después de la administración, la cual puede ocurrir en dos formas posibles: ya sea que el medicamento sea administrado como un *bolus*, lo cual significa que la cantidad total del fármaco entra al organismo al mismo tiempo, por ejemplo al tomar una píldora, o que sea administrado por infusión, lo cual significa que la dosis entra al organismo durante un largo periodo de tiempo. Sin embargo, no es cierto que el fármaco permanezca en la sangre hasta su eliminación. En un modelo más real, debe considerarse la función de órganos tales como el hígado. Al inicio, cuando la concentración de la droga en la sangre es muy alta, parte de ella es absorbida por el hígado, que por lo tanto entra a formar parte importante del proceso. En una etapa más avanzada, cuando la concentración del medicamento en la sangre declina, el hígado secreta lentamente las drogas que contiene al torrente sanguíneo hasta que la eliminación sea completa y la situación del organismo regrese a su estado inicial antes de la administración del medicamento. Además el efecto del medicamento sobre el receptor depende claramente de su concentración.

6.3 Farmacodinamia

La farmacodinámica estudia el comportamiento dinámico de la interacción entre el receptor y posibles mecanismos corporales, los cuales determinan eventualmente el efecto sobre el organismo. En otras palabras, la farmacodinámica considera la respuesta del organismo al medicamento. Justo después de la administración del fármaco, el organismo empieza a responder a través del efecto de la droga sobre el receptor, lo cual produce una hormona o alguna otra sustancia. Esta hormona provoca cierta respuesta del organismo: *La Respuesta Dinámica*. Para medir esta respuesta se necesita elegir un “marcador”, como por ejemplo la

temperatura del cuerpo, la cual cambia dependiendo de si la concentración de la droga suministrada sube o baja. Después de cierto tiempo la respuesta alcanza un pico y empieza a declinar. Eventualmente, después de la eliminación completa del medicamento la respuesta se reduce a cero y el organismo regresa a su estado inicial.

Se pueden distinguir dos tipos de modelos: Modelos de Respuesta Directa y Modelos de Respuesta Indirecta.



6.4 Modelos de respuesta Directa

En este modelo se considera que la administración del medicamento es inmediatamente seguida por un estímulo sobre el organismo y una respuesta directa. Esto significa que la droga alerta a un receptor, el cual provoca un estímulo $S(c)$ que depende de la concentración c . Este estímulo, entonces influencia al organismo y provoca un cierto efecto $E(S)$ que depende directamente del estímulo S . Por lo tanto, la repuesta del organismo R depende directamente de la concentración c :

$$R(t) = E(S(c(t))) \quad (1.1)$$

6.4.1 Modelo de Respuesta Indirecta

En este modelo, formulado por Dayneka, Garg y Jusko⁴, el proceso empieza con la administración del medicamento, la cual provoca un efecto sobre procesos secundarios en el organismo, como la eliminación y la estimulación. A lo largo de este capítulo se denotará este efecto por $H(c)$, siendo c la concentración del medicamento en la sangre. La ecuación básica para este tipo de modelo es:

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out}R \quad (1.2)$$

donde la constante k_{in} describe la influencia del medicamento sobre la velocidad de producción de la respuesta y k_{out} sobre la rapidez de pérdida de respuesta. El efecto H puede ejercer influencia sobre k_{in} o k_{out} , es decir, puede tener un efecto estimulante o eliminante. Entonces la función H indica donde opera la droga. La forma matemática de $H(c)$ describe la relación entre el impacto del medicamento y su concentración. La diferencia principal entre los modelos de respuesta directa e indirecta subyace en el retardo: en el modelo directo la droga provoca una repuesta directa sin ningún retardo, mientras que en el modelo indirecto H provoca un retardo. En el proceso de investigación de la farmacodinámica de un medicamento, a menudo es difícil saber que tipo de modelo usar, directo o indirecto. Por lo tanto, la diferencia en la respuesta es un criterio de selección importante. El objetivo de este estudio es la investigación del tiempo de retardo y su dependencia con la cantidad de droga administrada, así como la respuesta del organismo y su posible máximo en relación a cambios en la dosis inicial de medicamento. Es especialmente interesante considerar el tiempo en el cual la respuesta del organismo alcanza su máximo y tratar de descubrir su dependencia con la cantidad de droga administrada. El modelo básico descrito líneas arriba, que se considerará posteriormente en este capítulo, es muy simple. Recientemente se han desarrollado variaciones a este modelo que incluyen mecanismos de retroalimentación. En seguida se hace referencia a dos de ellos:

(1.3)

Modelo I:

$$\frac{dR}{dt} = k_{in}H - k_{out}M$$

$$\frac{dM}{dt} = k_{tol}R - k_{tol}M$$

(1.4)

donde k_{tol} denota el desarrollo de tolerancia¹ mientras que la función efecto H puede operar sobre k_{in} , k_{out} o k_{tol} . La función R es contrarregulada por la función moderadora M . Es claro que el sistema bajo la influencia de la función efecto H evolucionará hacia un estado de equilibrio conforme R decrece a medida que M aumenta, y se incrementa cuando M decrece; por otra parte, M se incrementa para aumentos de R y disminuye cuando R decrece. La función M entonces mantiene el proceso en las cercanías del estado de equilibrio, el cual se alcanza eventualmente. Como la función H influencia a k_{in} , ello tiene un efecto estimulante para la producción de la respuesta. El modelo fue desarrollado para describir la respuesta del organismo sobre la hormona adrenocorticotropina (ACTH), con la finalidad de obtener un conjunto de datos de tiempos de respuesta-dosis que despliegan regulación retroalimentada a exposición de droga constante.

(1.5)

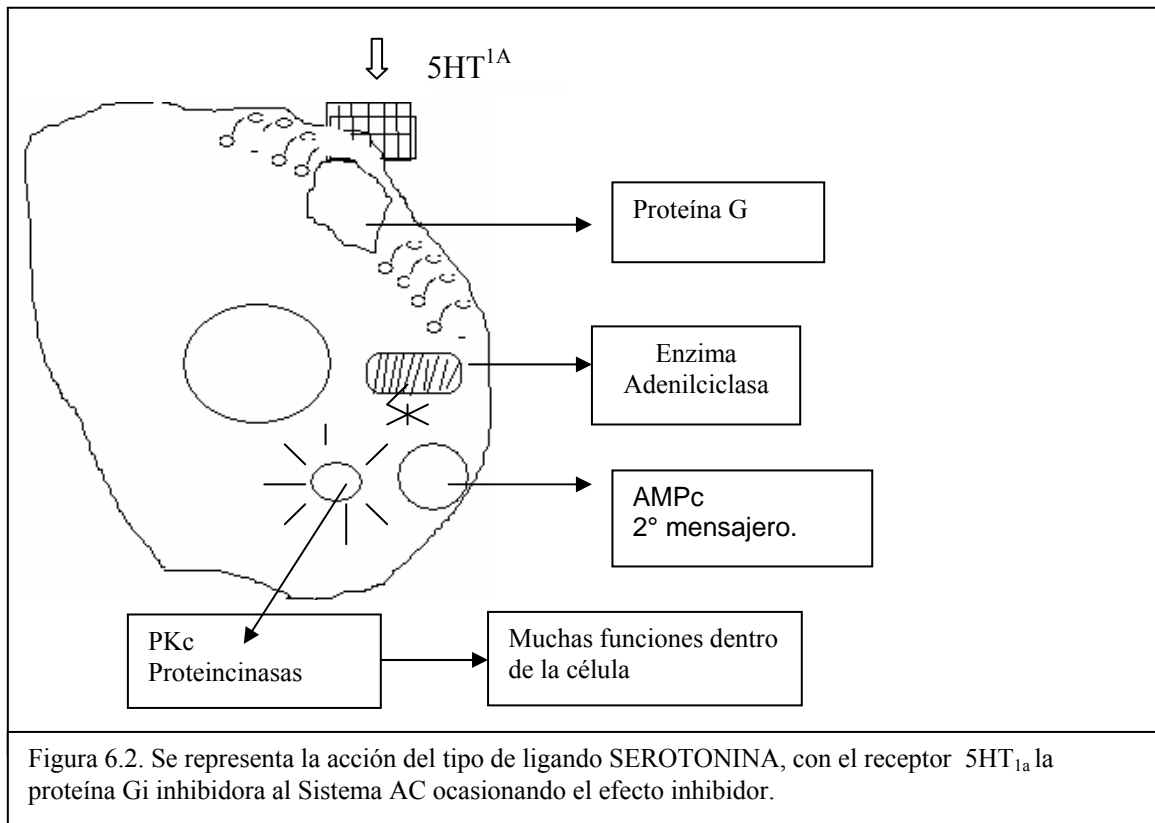
Modelo II :

$$\frac{\partial T}{\partial t} = k_{in} - k_{out}TX^{-\gamma}$$

$$\frac{\partial X}{\partial t} = a(T_{sp} - T)$$

(1.6)

Aquí T denota a la temperatura, que se considera como una repuesta indirecta, mientras que X representa la señal termostática². Este modelo describe el efecto de 5 H-T_{1A} agonistas sobre la temperatura del organismo. Conforme los agonistas se unen a su receptor se genera un estímulo que provoca ciertos procesos fisiológicos que disminuyen la temperatura del organismo. Durante el proceso, dicha temperatura se compara contra una temperatura de referencia (set point temperature = temperatura de punto de ajuste) que depende de la concentración del medicamento:



$$T_{SP} = T_0 [1 - f(c)] \quad (1.7)$$

donde T_0 denota el valor de punto de ajuste en ausencia de droga . La función:

$$f(c) = \frac{S_{max} c^n}{c_{50}^n + c^n} \quad (1.8)$$

corresponde a nuestra función $H(c)$ y describe el estímulo, determinado por la interacción entre la droga y el receptor. Siendo S_{max} el máximo estímulo que la droga puede producir; c la concentración del fármaco; c_{50}^n la concentración requerida para producir el 50% del estímulo máximo; y n un vector pendiente que determina la trayectoria de la curva). El cambio en la señal termostática es conducido por la diferencia entre esa temperatura de punto de ajuste y la temperatura del organismo T . Cuando se disminuye el valor del punto de ajuste, la temperatura del organismo llega a ser demasiado alta y X disminuye. Como la temperatura del organismo y la temperatura de punto de ajuste son interdependientes, se crea un bucle de retroalimentación que provoca un comportamiento oscilatorio. Bajo ciertas condiciones pueden ocurrir oscilaciones amortiguadas alrededor del punto de equilibrio; sin embargo, para un estímulo relativamente largo no suelen presentarse dichas oscilaciones. Se ha encontrado que para un estímulo máximo S_{max} cercano o igual a cero, no hay oscilaciones, mientras que para S_{max} entre 0 y 1 si se presentan.

En este artículo se considerará el modelo básico. En este análisis el enfoque principal será sobre la relación entre el tiempo en el que ocurre el pico de la respuesta del organismo y la dosis inicial del medicamento. A este tipo de modelación matemática se le denomina “Modelación de datos de dosis-tiempo de respuesta y el modelo es frecuentemente referido como “Modelo turnover”

Se tomarán en cuenta dos casos diferentes del modelo turnover. En el primer modelo la función H se encuentra en el primer término, mientras que en el segundo modelo la función H aparece en el segundo término. En otras palabras, en el primer modelo H actúa como un estímulo, mientras que en el segundo H actúa como una función de eliminación.

Además se considerarán dos formas de la función H: en el apartado 6.4 se discutirá una funcionalidad lineal, mientras que en el 6.5 se discutirá una forma logística. Si H(c) es lineal, el efecto será linealmente dependiente de la concentración, lo cual significa que se incrementa y decrece con la cantidad de medicamento presente en el organismo. Esto significa que la función efecto H(c) no está acotada y el efecto es ilimitado.

En el apartado 6.5 se discutirá una versión no lineal de H(c). Especialmente la carencia de un límite del efecto predicho por la función lineal no corresponde a la realidad. Es mucho más lógico suponer que a medida que se incrementa la concentración, el efecto alcanzará un límite. Por lo tanto se elegirá una función logística para H(c). Entonces el efecto cambiará rápidamente con el incremento inicial de la concentración, pero para concentraciones más grandes alcanzará su límite.

Se discutirán los dos modelos con dos diferentes funciones efecto para cada uno, lo cual significa que se considerarán cuatro casos diferentes. Todo esto para facilitar la comparación de los datos experimentales con el modelo. Por ejemplo: ¿Tomará más tiempo hasta que la respuesta del organismo sea máxima si se incrementa la dosis inicial o dependerá de otras circunstancias adicionales? Esta es una pregunta importante y se espera tener la capacidad de responderla después de la construcción y examen de los cuatro modelos que se presentarán en los siguientes apartados. Al final del capítulo se desea poder aclarar proposiciones a cerca de la existencia y unicidad del tiempo en el cual la respuesta del organismo alcanza su máximo, así como la dependencia de este tiempo con la dosis inicial.

Sin embargo, la principal cuestión que se discutirá en este artículo tiene que ver con el tiempo en el cual tiene lugar el máximo de la respuesta del organismo. Entonces se define:

$$R_{\max} = \sup \{ R(t) : t \geq 0 \} \quad (1.9)$$

que R_{\max} será alcanzada en un tiempo positivo T_{\max} . Para una función monótonica H(c) se encuentra que T_{\max} existe y es única. Se tratará de encontrar si esta función $T_{\max}(D)$, siendo D la dosis inicial de la droga, es una función creciente o decreciente. Cuando sea posible se responderá a esta pregunta de forma analítica, algunas veces para todo el intervalo de D y otras veces solo para valores muy pequeños o muy grandes de D. Sin embargo, en varias situaciones será necesario utilizar cómputo numérico o gráfico.

Solamente en un caso (en el que H es un efecto estimulante y lineal) se encontrará que T_{\max} no depende de la dosis inicial, y será posible determinar T_{\max} explícitamente.

Para los otros tres casos (siendo H(c) un efecto eliminante lineal, H(c) logístico y estimulante y H(c) logístico y eliminante), se encontrará que el tiempo de pico de T_{\max} depende de la dosis inicial D. y que para muy pequeñas o muy grandes dosis iniciales de D se tiene que $\frac{dT_{\max}}{dD} > 0$, lo

cual sugiere que el tiempo de pico T_{\max} se incrementará para dosis crecientes D. Desafortunadamente nadie ha sido capaz de probar analíticamente que $\frac{dT_{\max}}{dD} > 0$ para toda dosis

inicial D, o en otras palabras que el tiempo de pico T_{\max} se incrementa conforme aumenta la dosis inicial D. Los resultados numéricos sugieren que ese es el caso.

6.5 Desarrollo del Modelo

Se desarrollará el modelo en dos etapas. Primero se especificará un modelo para la evolución de la concentración de la droga en la sangre, y después se modelará la respuesta del organismo.

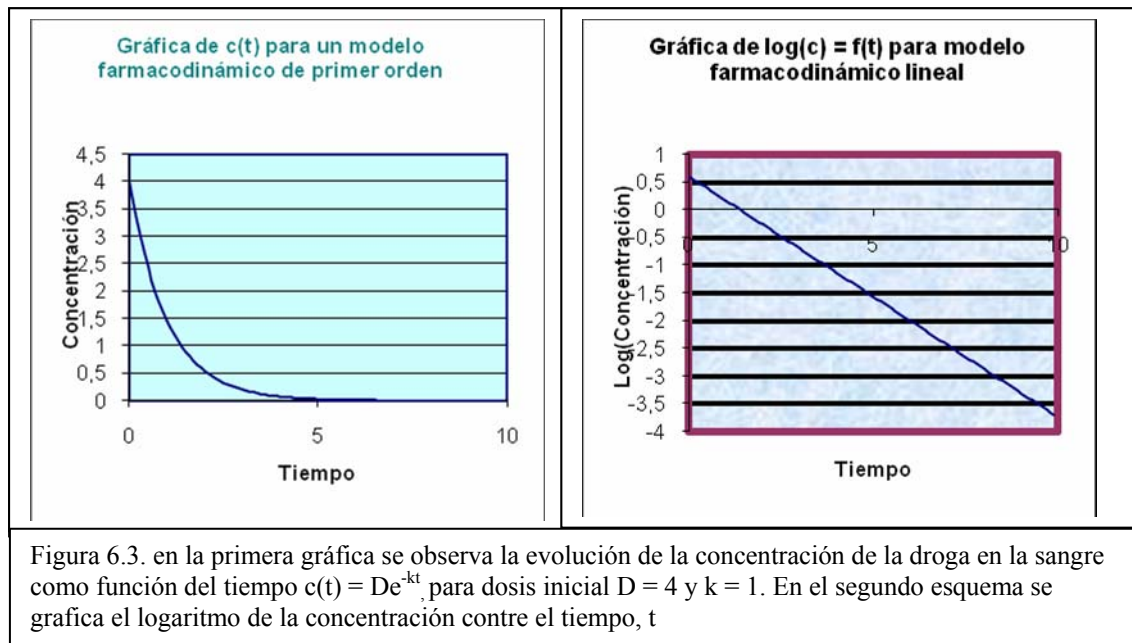
6.5.1 Concentración del Medicamento en la Sangre.

Empezaremos con el desarrollo de un modelo que considere la concentración de la droga en sangre. El tiempo se denotará con t y la concentración por $c(t)$. Se asumirá que justo después de la administración de la droga su concentración en la sangre es conocida y se denotará por D . Posteriormente la concentración cambiará en el tiempo con una rapidez proporcional a la concentración de la droga en la sangre. Esto da como resultado la siguiente relación.

$$\frac{dc}{dt} = -kc, \quad \text{con } c(0) = D \quad (2.1)$$

donde k es una constante de proporcionalidad. Se establece el tiempo $t = 0$ justo al final de la administración de la droga, la dosis en la sangre en tal tiempo es D . Resolviendo el problema 2.1, constituido por la ecuación diferencial ordinaria y su correspondiente condición de frontera, se obtiene:

$$c(t) = D e^{-kt} > 0 \quad (2.2)$$



Se concluye que la concentración del medicamento en la sangre $c(t)$ disminuye monótonamente con el tiempo.

Si se quisiera refinar este modelo, es posible considerar la función del hígado, por ejemplo, el cual absorbe parte del fármaco. Entonces se tendría la siguiente situación: Después de la administración del medicamento al organismo, su concentración en la sangre es denotada como $c_1(t)$. En el primer modelo solo es necesario considerar la eliminación de la droga con constante k . Sin embargo, en este caso también debe tomarse en cuenta la concentración del fármaco en el hígado, la cual se denota como $c_2(t)$. El cambio de la concentración del medicamento en la

sangre provocado por el transporte de la droga desde la sangre hasta el interior del hígado es caracterizado por la constante de rapidez k_2 . La variación de la concentración de la droga en la sangre provocado por el transporte inverso, desde el hígado hacia el interior del torrente sanguíneo, también puede ser descrito por la constante de rapidez k_2 , ya que se puede asumir que dichas constantes son iguales. La eliminación de la droga es descrita mediante la constante k_1 . Esto conduce al siguiente modelo:

$$\begin{cases} \frac{dc_1}{dt} = -k_1c_1 - k_2c_1 + k_2c_2 \\ \frac{dc_2}{dt} = k_2c_1 - k_2c_2 \end{cases}$$

El modelo que describe esta situación es denominado modelo bicompartimental (de dos compartimientos). Resolviendo este par de ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas se obtiene:

$$\phi(t) = av_1e^{\lambda_1 t} + bv_2e^{\lambda_2 t}$$

donde:

$$\phi(t) = \begin{bmatrix} c_1(t) \\ c_2(t) \end{bmatrix}$$

mientras que:

$$\lambda_1 = -\frac{1}{2}k_1 - k_2 + \frac{1}{2}\sqrt{k_1^2 + 4k_2^2}, \text{ y}$$

$$\lambda_2 = -\frac{1}{2}k_1 - k_2 - \frac{1}{2}\sqrt{k_1^2 + 4k_2^2}$$

son los eigenvalores de la matriz :

$$[A] = \begin{bmatrix} -k_1 - k_2 & k_2 \\ k_2 & -k_2 \end{bmatrix}$$

mientras que v_1 y v_2 son los correspondientes eigenvectores que junto con las constantes a y b satisfacen :

$$av_1 + bv_2 = \begin{bmatrix} D \\ 0 \end{bmatrix}$$

para $k_1 = 2$ y $k_2 = 3$, por ejemplo, la solución que se obtiene es :

$$c_1(t) = 1/5 De^{-t} + 4/5 De^{-6t}$$

$$c_2(t) = 2/5 De^{-t} + 2/5 De^{-6t}$$

Sin embargo, este artículo estará circunscrito al menos complicado modelo compartimental.

6.6 Respuesta del Organismo

Empezaremos con el modelo básico de respuesta indirecta de Dayneka, Garg y Jusko⁴, el cual describe la respuesta $R(t)$ por medio de la ecuación :

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} R \quad (2.3)$$

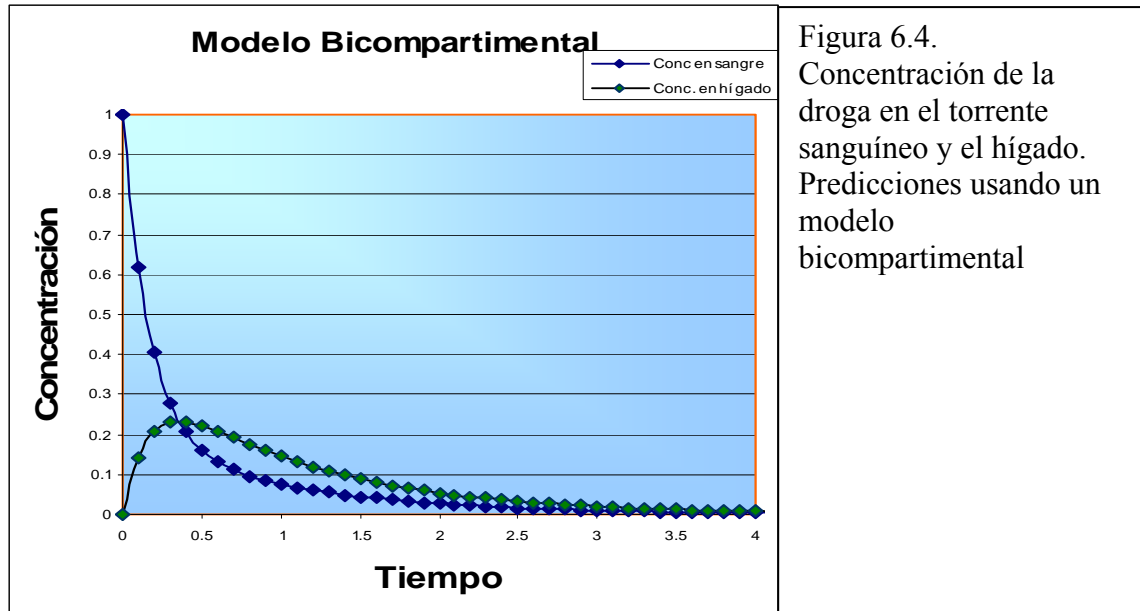


Figura 6.4. Concentración de la droga en el torrente sanguíneo y el hígado. Predicciones usando un modelo bicompartimental

Aquí $c_1(t)$ y $c_2(t)$ son diseñados desde $k_1 = 3$ y $k_2 = 2$. El comportamiento de $c_1(t)$ no es muy diferente desde que de $c(t)$ en un modelo compartimental. El declinar de la droga en la sangre es exponencial. Desde el plano de $c_2(t)$ logrando terminar la limpieza para la cual en la primera concentración de la droga en el hígado aumentando grandemente hasta igualarse con la concentración de la droga en la sangre. Por lo cual, un pequeño pico disminuye más lentamente que la concentración en la sangre. Después de pasar un tiempo, no hay diferencia notable entre la concentración de la droga en la sangre y la del hígado: ambas se reducen a cero.

En el equilibrio se obtiene como respuesta:

$$R_0 = k_{in} / k_{out}$$

Sin embargo esto nos deja con el mecanismo que provoca el retorno de la respuesta al estado inicial. Introduzcamos la función H con este propósito. Es obvio que en $t=0$ no hay estímulo, de manera que $H(0) = 1$. Además la función $H(c)$ puede influenciar el proceso de estimulación o durante la eliminación. Para el modelo esto significa que en el primer caso H influencia k_{in} , mientras que en el segundo caso la función ejerce influencia sobre k_2 . Por lo tanto es necesario reescribir el problema 2.3 como dos nuevos problemas :

$$dR/dt = k_{in} H(c) - k_{out} R, \quad R(0) = R_0 \quad (2.4), \text{ y}$$

$$dR/dt = k_{in} - k_{out} H(c) R, \quad R(0) = R_0 \quad (2.5)$$

Desde ahora y en adelante el problema (2.4) se considerará en la sección de estimulación de los siguientes apartados y el problema (2.5) en la sección de eliminación.

Ahora necesitamos considerar la función H por sí misma. Obviamente H depende de la concentración de la droga $c(t)$ y es igual a 1 cuando la concentración del medicamento es cero. Entonces, una elección lógica de H son las dos funciones H_+ y H_- :

$$H_+(c) = 1 + h(c) \quad (2.6)$$

en el caso de que H sea de influencia durante la admisión de la droga, y

$$H_-(c) = 1 - h(c) \quad (2.7)$$

Cuando H sea de influencia durante su eliminación; ecuaciones en las que $h(c)$ es en función de la concentración del medicamento, c .

En un primer intento de modelar el problema se toma a $h(c)$ tan simple como sea posible:

$$h(c) = \alpha c, \text{ siendo } \alpha \text{ una constante en el intervalo abierto } (0,1), \alpha \in (0,1).$$

Para refinar aún más el modelo, se considera el efecto de la droga sobre el receptor y se elige una función $h(c)$ de forma típica en análisis biofarmacéutico. Es común postular la denominada función de Hill que describe el estímulo del medicamento:

$$S(c) = \frac{c^n}{c_{50}^n + c^n} S_{\max}$$

en la cual S_{\max} denota el valor máximo de $S(c)$, c_{50} el valor de c para el cual $S(c)$ adquiere un valor igual a la mitad de su valor máximo y n es un factor pendiente, el cual define el paso de la curva. Estos parámetros se utilizan para ajustar la función a un modelo específico. En este análisis se ajustará la función de Hill tomando $n = 1$.

$$h(c) = \alpha \frac{c}{1+c}$$

6.7 Reescalamiento.

Para disminuir la complejidad de los problemas (2.4) y (2.5) es necesario reescalar las funciones y variables. Nótese que hay dos escalas de tiempo involucradas en el problema:

a) a partir de la expresión de la concentración $c(t) = De^{-kt}$, se deduce que la rapidez de decaimiento del medicamento es $1/k$.

b) a partir de la ecuación (2.3) se deduce que la rapidez de decaimiento del término de respuesta es $1/k_{\text{out}}$.

Esto significa que hay dos posibles elecciones para el reescalamiento:

$$t^* = k t, \text{ y}$$

$$t^* = k_{\text{out}} t$$

Se elegirá la primera y se empezará por denotar el valor de R de equilibrio, cuando $c=0$ por R_0 , es decir:

$$R_0 = k_{\text{in}} / k_{\text{out}}$$

Entonces se introducen las variables adimensionales:

$$t^* = k t, \quad R^* = R / R_0, \quad k_{out} / k = B$$

Aquí asumimos que $B = \theta(1)$. Si B es muy grande, entonces debería elegirse la otra posibilidad $t^* = k_{out}$ para impedir que el comportamiento interesante de la solución $R^*(t^*)$ tenga lugar en valores muy pequeños de t^* .

Sustituyendo las nuevas variables se obtiene:

$$c(t) = D e^{-kt} = D e^{-t^*},$$

y para el problema (2.4):

$$\frac{dR^*}{dt^*} = \frac{1}{kR_0} \frac{dR}{dt} = \frac{k_{out}}{kR_0} R = \frac{k_{out}}{k} H - BR^* = B(H - R^*).$$

Para el problema (2.5) se obtiene, análogamente:

$$\frac{dR^*}{dt} = B(1 - HR^*). \quad (2.8)$$

El sistema inicia en estado de equilibrio, es decir:

$$R(0) = R_0.$$

Entonces, en términos de la nueva variable R^* :

$$R^*(0) = 1. \quad (2.9)$$

en el resto del capítulo se eliminarán los asteriscos cuando se considere la función $R^*(t^*)$.

6.8 Propiedades Básicas

En este apartado se considerará la solución $R(t)$ de los dos problemas que hemos derivado en apartados anteriores correspondientes a:

Estimulación:

$$I: R(t) = B \{H_+ (c(t)) - R(t)\}, \quad R(0) = 1 \quad (3.1)$$

En el caso de que la concentración $c(t)$ influya k_{in} , y

Eliminación:

$$II: R(t) = B \{1 - H_-(c(t)) R(t)\}, \quad R(0) = 1 \quad (3.2)$$

Para el caso de que la concentración $c(t)$ influya k_{out} ,

En ambos casos B es una constante positiva. Las funciones H_+ y H_- se definen de la manera siguiente:

$$H_+(c) = 1 + h(c) \quad \text{y} \quad H_-(c) = 1 - h(c),$$

siendo $h(c)$ una función continua en el intervalo: $[0, \infty]$.

Además se introduce las siguientes hipótesis:

Hipótesis H_1 : $h(0) = 0$ y $h(c) > 0$ para toda $c > 0$

Hipótesis H_2 : $h'(c) > 0$ para toda $c > 0$

También se ha asumido que $c(t) = D e^{-t}$

Antes que nada consideremos la existencia y unicidad de una solución $R(t)$ para los problemas I y II en todo el intervalo de $t > 0$. Además, se realizarán algunos análisis cualitativos que consideren la pendiente de la solución, con especial atención a posibles máximos o mínimos.

6.9 Estimulación.

Teorema 3.1: el problema I tiene una solución única $R(t)$ para toda $t \geq 0$.

Prueba: La ecuación diferencial puede ser escrita como:

$$(e^{Bt} R(t))' = e^{Bt} H_+(c)$$

Integrando esta ecuación en el intervalo cerrado de cero a t , se obtiene:

$$R(t) = e^{-Bt} + B e^{-Bt} \int_0^t e^{Bs} H_+(c(s)) ds \quad (3.3)$$

Lema 3.1: Suponiendo que $R(t)$ es la solución del problema I en el cual $H_+(c)$ satisface la hipótesis H_1 ; entonces:

- (a) $R(t) > 1$ para todo $t > 0$.
- (b) $R(t) \rightarrow 1$ conforme $t \rightarrow \infty$

Prueba:

(a) defínase: $r(t) \equiv R(t) - 1$, y considérese entonces la ecuación diferencial:

$$r'(t) = B \{h(c(t)) - r(t)\}, \text{ o:}$$

$$r'(t) + B r(t) = B \{h(c(t))\} > 0, \text{ esto da:}$$

$$(e^{Bt} r(t))' = e^{Bt} B h(c(t)), \text{ e integrando:}$$

$$e^{Bt} r(t) = B \int_0^t e^{Bs} h(c(s)) ds > 0,$$

de manera que para toda t en el intervalo abierto de cero a infinito:

$$r(t) > 0 \quad \Leftrightarrow \quad R(t) > 1.$$

(b) escribábase:

$$R(t) = e^{Bt} + B \frac{\int_0^t e^{Bs} H_+(c(s)) ds}{e^{Bt}},$$

Como el límite:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\int_0^t e^{Bs} H_+(c(s)) ds}{e^{Bt}} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{e^{Bt} H_+(c(t))}{B e^{Bt}} = \frac{1}{B}$$

se obtiene el resultado deseado.

Como ya se ha explicado anteriormente, nuestro principal interés al considerar la primera ecuación diferencial va dirigido hacia el tiempo T_{\max} en el que la respuesta $R(t)$ alcanza su valor máximo:

$$R(T_{\max}) = R_{\max} = \sup\{R(t) : t > 0\}.$$

Lema 3.2:

(a) Si la hipótesis H_1 es válida, entonces existe un tiempo T_{\max} en el intervalo de cero a infinito, tal que:

$$R'(T_{\max}(D), D) = 0 \quad \text{y} \quad R''(T_{\max}(D), D) \leq 0.$$

(b) Ahora supóngase que T es un punto crítico de $R(T)$, entonces:

$$R''(T) = B h'(c(T)) c'(T) < 0,$$

es decir, T tiene que ser un máximo aislado, por lo tanto tiene que ser único.

6.10 Eliminación.

Teorema 3.2: el problema II tiene una solución única $R(t)$ para toda $t \geq 0$.

Prueba: La ecuación diferencial puede ser escrita como:

$$(e^{At} R(t))' = B e^{A(t)}$$

Integrando esta ecuación en el intervalo cerrado de cero a t , se obtiene la solución:

$$R(t) = e^{-At} \left[1 + B \int_0^t e^{A(s)} ds \right] \quad (3.4)$$

Con

$$A(t) = \int_0^t B H_-(c(\tau)) d\tau \quad (3.5)$$

Lema 3.3: Suponiendo que $R(t)$ es la solución del problema II en el cual $H_-(c)$ satisface la hipótesis H_1 ; entonces:

(a) $R(t) > 1$ para todo $t > 0$,

(b) $R(t) \rightarrow 1$ conforme $t \rightarrow \infty$.

Prueba:

(a) sabemos que $R(0) = 1$, y que por la hipótesis H_1 :

$$R'(0) = B\{1 - (1 - h(D))R(0)\} = Bh(D) > 0$$

Mediante H_1 . Hasta $R(t) > 0$ para $0 < t < \tau$ para alguna $\tau > 0$. Suponemos que $R(t) \leq 1$ para t mayor o igual a t^* para alguna $t^* > 0$. Entonces $R(t^*)$ menor o igual 0.

Entonces, la ecuación diferencial nos da.

$$R'(t^*) = B$$

De ahí que

$R(t) > 0$ para toda $0 < t < \tau$, con alguna $\tau > 0$.

Ahora supóngase que $R(t) \leq 1$ para $t \geq t^*$, con alguna $t^* > 0$, entonces $R(t^*) = 1$ y $R'(t^*) \leq 0$. Sin embargo, de acuerdo a la hipótesis H_1 , la ecuación diferencial nos daría:

$$R'(t) = B\{1 - h(c(t^*))R(t^*)\} = Bh(c(t^*)) > 0$$

Lo cual es una contradicción.

$r'(t) + B r(t) = B\{h(c(t))\} > 0$, esto da:

(b) escribese:

$$R(t) = e^{-At} \left[1 + B \int_0^t e^{As} ds \right],$$

Como el límite:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\int_0^t e^{As} ds}{e^{At}} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{e^{A(t)}}{BH_-(c(t))e^{A(t)}} = \frac{1}{B},$$

se obtiene:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} R(t) = 1$$

En este problema también el mayor interés se centra en el tiempo T_{\max} en el que la respuesta $R(t)$ alcanza su valor máximo:

$$R(T_{\max}) = R_{\max} = \sup\{R(t) : t > 0\}.$$

Lema 3.4:

(a) Si la hipótesis H_1 es válida, entonces existe un tiempo T_{\max} en el intervalo de cero a infinito, tal que:

$$R'(T_{\max}(D), D) = 0 \quad \text{y} \quad R''(T_{\max}(D), D) \leq 0.$$

(b) Si las hipótesis H_1 y H_2 son válidas, entonces T_{\max} es único.

$$R''(T) = B h'(c(T)) c'(T) < 0,$$

es decir, T tiene que ser un máximo aislado, por lo tanto tiene que ser único.

Prueba:

(a) Sabemos que $R(0) = 1$, y $R(\infty) = 1$, Mientras que $R'(0) > 0$. Esto prueba la existencia de T_{\max} . En el tiempo $t = T_{\max}$ la función $R(t)$ tiene un máximo, de manera que $R''(T_{\max}) \leq 0$.

(b) Considérese la isóclina, es decir, la línea a lo largo de la cual $R'(t) = 0$:

$$\Gamma = \{t > 0: R(t) = R^*(t)\},$$

De donde $R^*(t)$ está definida mediante la ecuación

$$H(c(t))R^*(t) = 1, \text{ o}$$

$$R^*(t) = \frac{1}{H_-(c(t))}$$

Sabemos que $\Gamma(0) > 1$ y $\Gamma(\infty) = 1$ Además partiendo de:

$$\frac{dh(c(t))}{dt} = h'(c(t))c'(t) < 0$$

se deduce que Γ es una función monótona decreciente.

Ahora considérense dos regiones: Ω_- y Ω_+ , donde Ω_- es la región debajo de Γ y Ω_+ es la región por encima de Γ . Como $R(0) = 1$ la órbita empieza en Ω_- y se incrementa hasta alcanzar Γ , de manera que tiene que interceptar. Después continúa en Ω_+ , pero como el campo vectorial no puede intersectar a Γ una segunda vez. Entonces T_{\max} es única.

6.11 Función Lineal.

En este apartado se considera la función lineal:

$$h(c) = \alpha c, \quad 0 < \alpha < 1$$

$$\text{para } H_+(c) = 1 + h(c) \text{ y } H_-(c) = 1 - h(c)$$

Estas funciones serán implementadas en las ecuaciones (3.1) y (3.2), respectivamente. El principal interés es el de describir el comportamiento de T_{\max} ante variaciones de la dosis inicial del medicamento, D .

6.11.1 Problema 1: Estimulación:

La sustitución del modelo lineal lleva a la siguiente ecuación diferencial:

$$R'(t) = B \{H_+(c(t)) - R(t)\}, \quad \text{con condición inicial : } R(0) = 1 \quad (4.1)$$

$$\text{Siendo : } H_+(c) = 1 + \alpha c \quad (4.2)$$

Lemma 4.1: la solución del problema (4.1) está dada por:

$$R(t) = \begin{cases} 1 + \frac{\alpha BD}{B-1} (e^{-t} - e^{-Bt}), & \text{para } B \neq 1 \\ 1 + \alpha Dte^{-t}, & \text{para } B = 1 \end{cases} \quad (4.3)$$

Prueba: Se sabe, a partir de la ecuación (3.3) que la solución general para esta ecuación diferencial está dada por:

$$R(t) = e^{-Bt} + Be^{-Bt} \int_0^t e^{Bs} H_+(c(s)) ds$$

Sustituyendo la expresión (4.2) para $H_+(c(t))$ se obtiene la solución deseada.

En el apartado 6.3 se vio que T_{\max} es única. Sin embargo sería conveniente saber que tanto varía con la dosis inicial D . En el teorema 4.1 determinaremos la dependencia de T_{\max} con D explícitamente.

Teorema 4.1: Considérense valores fijos de $B > 0$ y $\alpha > 0$. Entonces para toda $D > 0$:

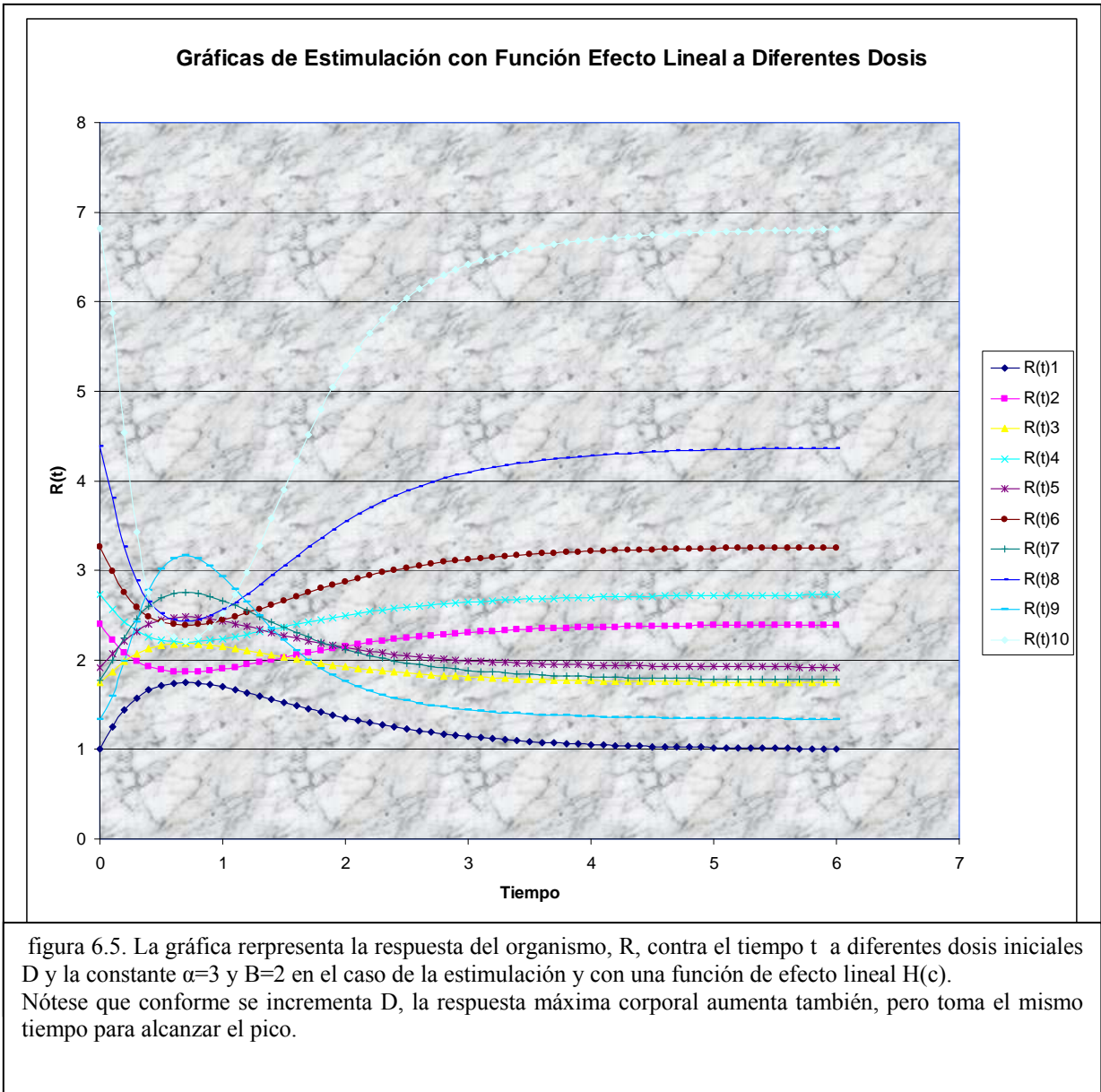
$$a) T_{\max}(D) = \begin{cases} \frac{1}{B-1} \ln B, & \text{para } B \neq 1 \\ 1 & \text{para } B = 1 \end{cases} \quad (4.4)$$

Prueba: A partir del lema 4.1 se sabe que:

$$R(t) = \begin{cases} 1 + \frac{\alpha BD}{B-1} (e^{-t} - e^{-Bt}), & \text{para } B \neq 1 \\ 1 + \alpha Dte^{-t}, & \text{para } B = 1 \end{cases}$$

Derivando R con respecto al tiempo, se obtiene:

$$R'(t) = \begin{cases} \frac{\alpha BD}{B-1} [Be^{-Bt} - e^{-t}], & \text{para } B \neq 1 \\ \alpha De^{-t}(1-t), & \text{para } B = 1 \end{cases}$$



6.11.2 Problema II. Eliminación.

Considérese el problema:

$$R'(t) = B \{ 1 - H(c(t))R(t) \}, \text{ con condición inicial } R(0) = 1 \tag{4.5}$$

Siendo

$$H(c) = 1 - \alpha c, \quad 0 < \alpha < 1 \tag{4.6}$$

Lema 4.2 : La solución del problema (4.4) está dada por:

$$R(t) = e^{-A(t)} \left[1 + B \int_0^t e^{A(s)} ds \right] \tag{4.7}$$

con:

$$A(t) = B \{ t + \alpha D (e^{-t} - 1) \} \tag{4.8}$$

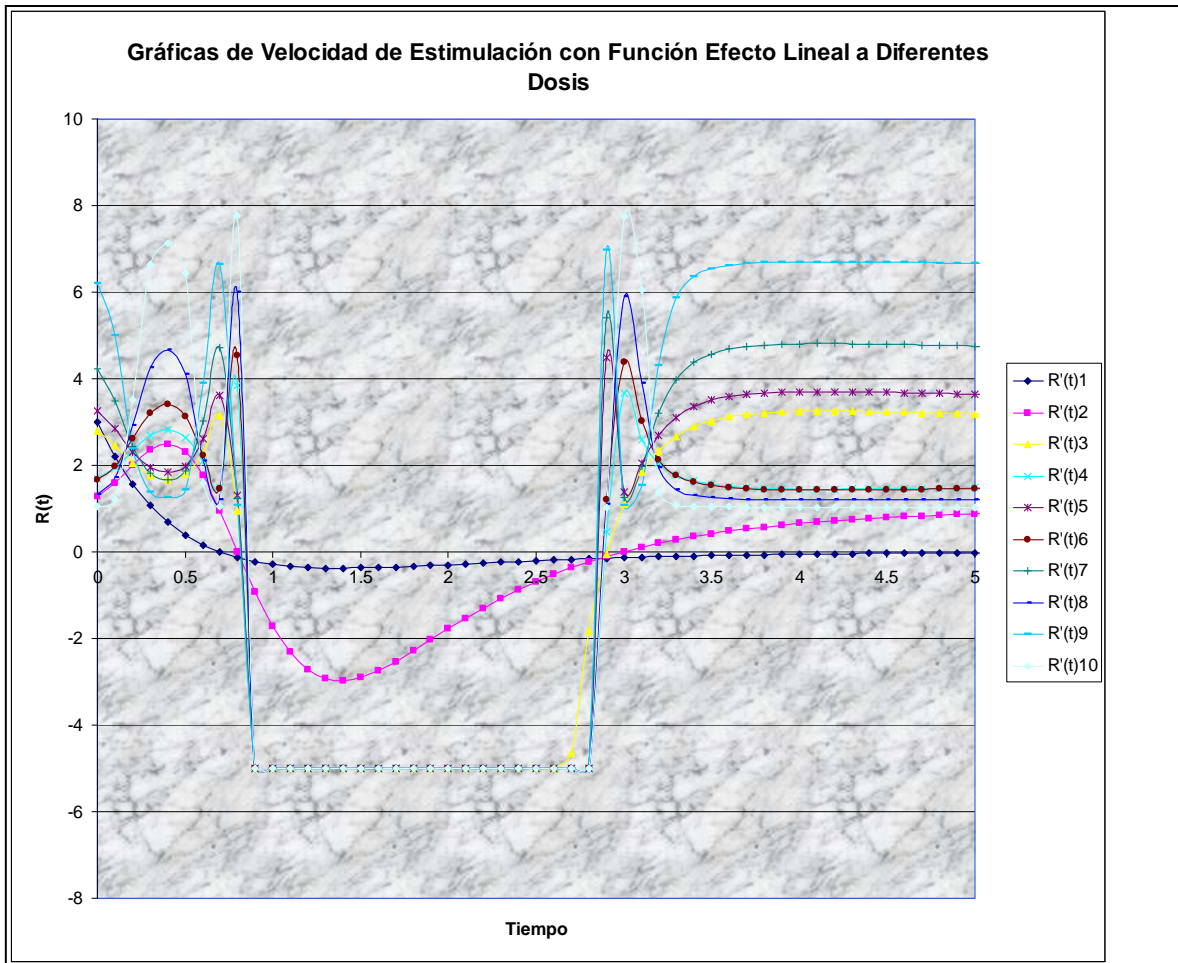


Figura 6.6. En esta gráfica se representa la función $T_{\max}(D)$ para $B=2$ en el caso de estimulación con una función lineal $H(c)$. Nótese que obviamente T_{\max} depende de la dosis inicial D .

Prueba: Se sabe a partir de (3.4) y (3.5) que:

$$R(t) = e^{-A(t)} \left[1 + B \int_0^t e^{A(s)} ds \right]$$

con :

$$A(t) = \int_0^t BH_-(c(\tau))d\tau$$

Sustituyendo la ecuación (4.6) en H. se obtiene la solución deseada.

Nuestro principal interés está enfocado a determinar el comportamiento del tiempo de respuesta máxima, T_{\max} conforme varía la dosis inicial D . En el teorema 4.2 se discutirá dicho comportamiento conforme la dosis inicial D tiende a valores cada vez más pequeños, mientras que en el teorema 4.3 se discute el comportamiento de T_{\max} conforme D se hace cada vez más grande.

Teorema 4.2: Consideremos valores fijos positivos de B y valores fijos de α en el intervalo abierto de 0 a 1: $B > 0$, $\alpha \in (0, 1)$.

Entonces:

$$a) \lim_{D \rightarrow 0} T_{\max}(D) = \begin{cases} \frac{1}{B-1} \ln B, & \text{para } B \neq 1 \\ 1 & \text{para } B = 1 \end{cases}$$

$$b) \lim_{D \rightarrow 0} \frac{dT_{\max}}{dD} = \begin{cases} \alpha \left[-\frac{B+2}{B-2} e^{-T_0} + \frac{B}{B-2} \right] & \text{para } B \neq 1, B \neq 2 \\ \alpha \left[\frac{3}{e} - 1 \right] & \text{para } B = 1 \\ \alpha(3 - 2T_0 - 3e^{-T_0}) = \alpha \left(\frac{3}{2} - 2 \ln 2 \right) & \text{para } B = 2 \end{cases}$$

con $T_0 = \lim_{D \rightarrow 0} T_{\max}(D)$, lo cual significa que:

$$\lim_{D \rightarrow 0} \frac{dT_{\max}}{dD} > 0, \quad \forall B > 0$$

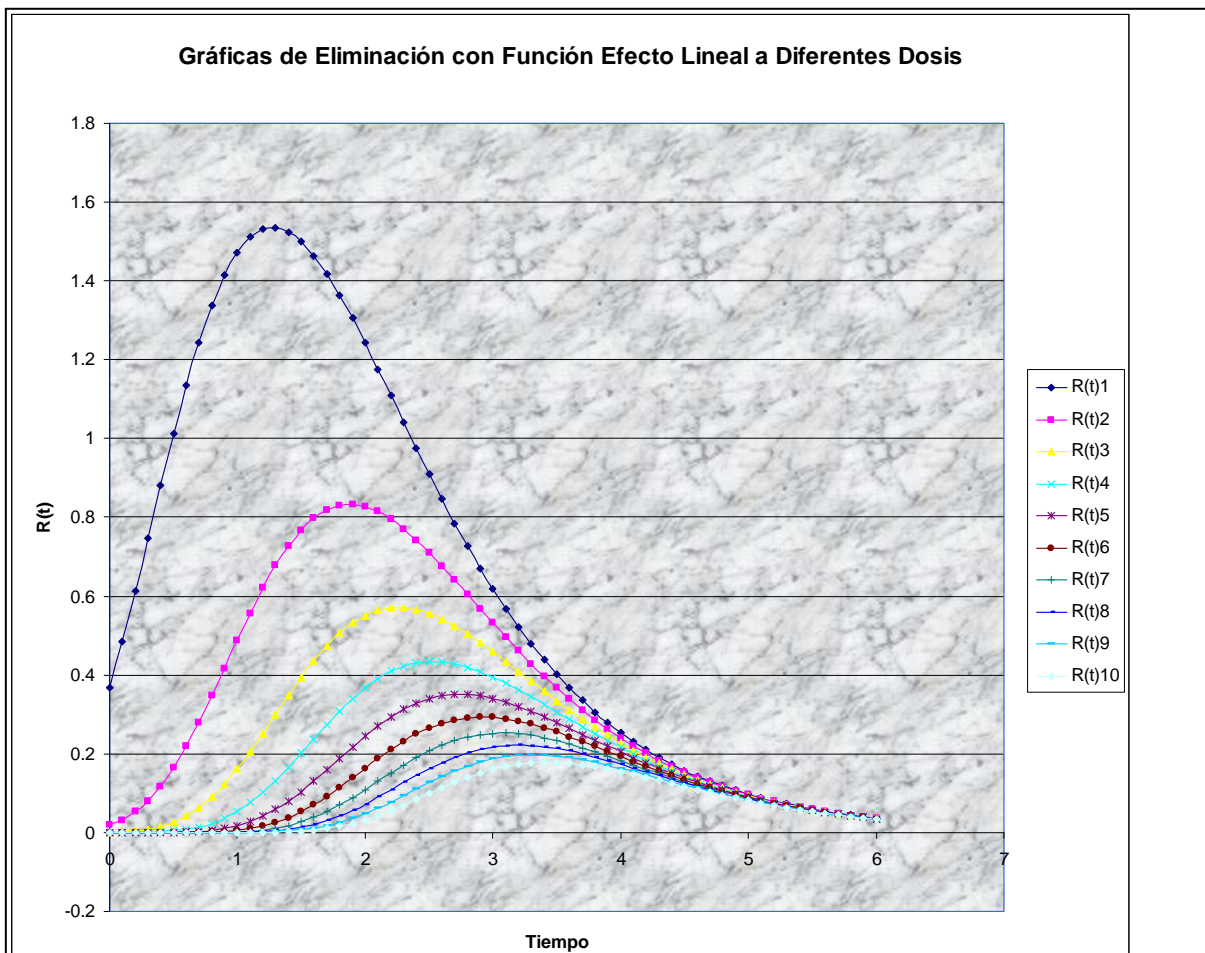


Figura 6.7: El gráfico corresponde a la respuesta corporal R contra tiempo t para diferentes dosis iniciales D y constantes $B=2$ y $\alpha=0.3$ en el caso de eliminación y siendo $H(c)$ una función lineal. Nótese que conforme D se incrementa, la respuesta máxima aumenta también y le toma más tiempo a la droga alcanzar este pico.

Prueba: Se expande la solución $R(t)$ en una serie de potencias de $\varepsilon = \alpha D$:

$$R(t) = 1 + \varepsilon r_1(t) + \varepsilon^2 r_2(t) + O(\varepsilon^3)$$

Entonces la ecuación diferencial se convierte en :

$$\begin{aligned} \varepsilon r_1'(t) + \varepsilon^2 r_2'(t) + \dots &= B \{ 1 - (1 - \varepsilon e^{-t}) \} \{ 1 + \varepsilon r_1(t) + \varepsilon^2 r_2(t) + \dots \} \\ &= B \{ \varepsilon [e^{-t} - r_1(t)] + \varepsilon^2 [e^{-t} r_1(t) - r_2(t)] + \dots \} \end{aligned}$$

Factorizando términos de iguales potencias de ε e igualando a cero, se encuentra que $r_1(t)$, y $r_2(t)$ satisfacen:

$$r_1'(t) + B r_1(t) = B e^{-t}, \quad \text{con } r_1(0) = 0$$

$$r_2'(t) + B r_2(t) = B r_1(t) e^{-t}, \quad \text{con } r_2(0) = 0$$

Resolviendo estas ecuaciones se encuentra:

$$r_1(t) = \begin{cases} \frac{B}{B-1} [e^{-t} - e^{-Bt}] & \text{para } B \neq 1 \\ te^{-t} & \text{para } B = 1 \end{cases} \quad (4.9)$$

$$r_2(t) = \begin{cases} \frac{B^2}{(B-1)(B-2)} e^{-2t} + \frac{B^2}{B-1} e^{-(B+1)t} - \frac{B^2}{B-2} e^{-Bt}, & \text{para } B \neq 1, B \neq 2 \\ e^{-t} - (t+1)e^{-2t}, & \text{para } B = 1 \\ 4(t-1)e^{-2t} + 4e^{-3t}, & \text{para } B = 2 \end{cases} \quad (4.10)$$

También se expande $T_{\max} = T_\varepsilon$ en una serie de potencias de D :

$$T_\varepsilon = T_0 + \varepsilon T_1 + \varepsilon^2 T_2 + \varepsilon^3 T_3 + \dots$$

Y entonces, debido a que $R'(T_{\max}) = 0$:

$$r_1'(T_0 + \varepsilon T_1) + \varepsilon r_2'(T_0) + \dots = 0$$

Factorizando potencias iguales de ε e igualando a cero, se obtiene para el término de orden cero:

$$r_1'(T_0) = 0$$

y para el término de primer orden:

$$r_1''(T_0) T_1 + r_2'(T_0) = 0$$

Esto da para T_0 :

$$\frac{\alpha B}{B-1} [B e^{-BT_0} - e^{-T_0}] = 0, \quad \text{para } B \neq 1$$

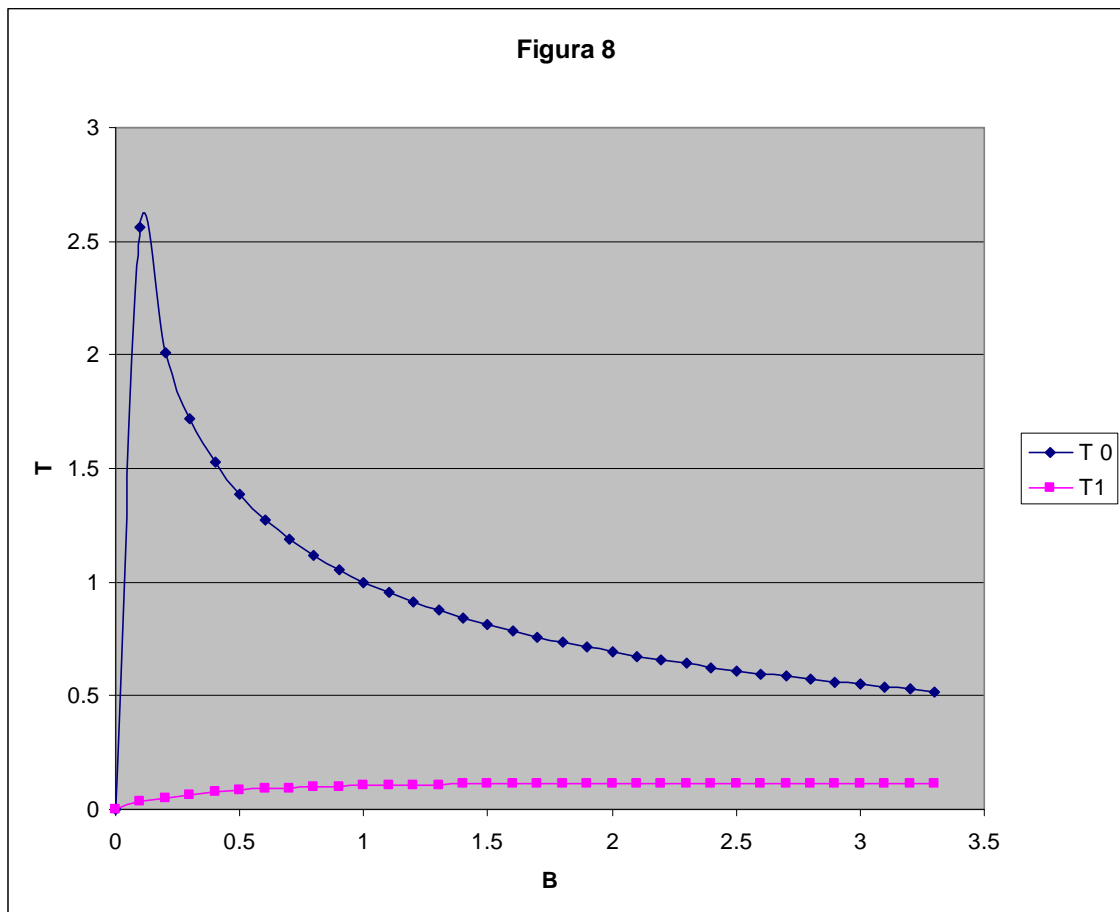
de manera que se obtiene:

$$T_0(B) = \begin{cases} \frac{1}{B-1} \ln B, & \text{para } B \neq 1 \\ 1, & \text{para } B = 1 \end{cases}$$

para T_1 se sigue que:

$$T_1(B) = \begin{cases} -\frac{B+2}{(B-2)} e^{-T_0} + \frac{B}{B-2}, & \text{para } B \neq 1, B \neq 2 \\ \frac{3}{e} - 1 & \text{para } B = 1 \\ 3 - 2T_0 - 3e^{-T_0} = \frac{3}{2} - 2 \ln 2, & \text{para } B = 2 \end{cases}$$

Se puede observar en la figura 6.8 que $T_1(B) \geq 0$ para toda $B > 0$



Nota: Figura 6.8, este gráfico se llevó a cabo en Excel.

Debido a que, como se estableció en el Lema 4.3, $T_0(B)$ es una función continua, la única discontinuidad posible se observa en $B = 2$. Por lo tanto, examinando el límite:

$$\lim_{B \rightarrow 2} T_1(B) = \lim_{B \rightarrow 2} \frac{-(B+2)e^{-T_0} + B}{B-2}$$

donde se observa que, como tanto el numerador como el denominador tienden a cero cuando B tiende a 2, se puede utilizar el teorema de L'Hôpital. Esto da:

$$\lim_{B \rightarrow 2} T_1(B) = \frac{3}{2} - 2 \log 2$$

Lema 4.5. Considérese que α puede tomar valores fijos en el intervalo abierto de 0 a 1 y que B puede tomar valores fijos positivos: $\alpha \in (0,1)$, $B > 0$, entonces:

$$T_{\max}(D) > \ln \alpha D$$

Prueba: Considérese la isóclina:

$$R^*(t) = \frac{1}{1 - \alpha D e^{-t}}$$

Puede notarse que para $t = \ln \alpha D$, existe una singularidad. Además:

$$R^*(t) \begin{cases} < 0 & \text{para } t < \ln \alpha D \\ > 1 & \text{para } t > \ln \alpha D \end{cases}$$

Como sabemos que $R(t) > 1$ para toda $t > 0$, esto significa que $R(t, D)$ cruza la isóclina $R^*(t, D)$ en el punto para el cual $t = T_{\max}(D) > \ln \alpha D$.

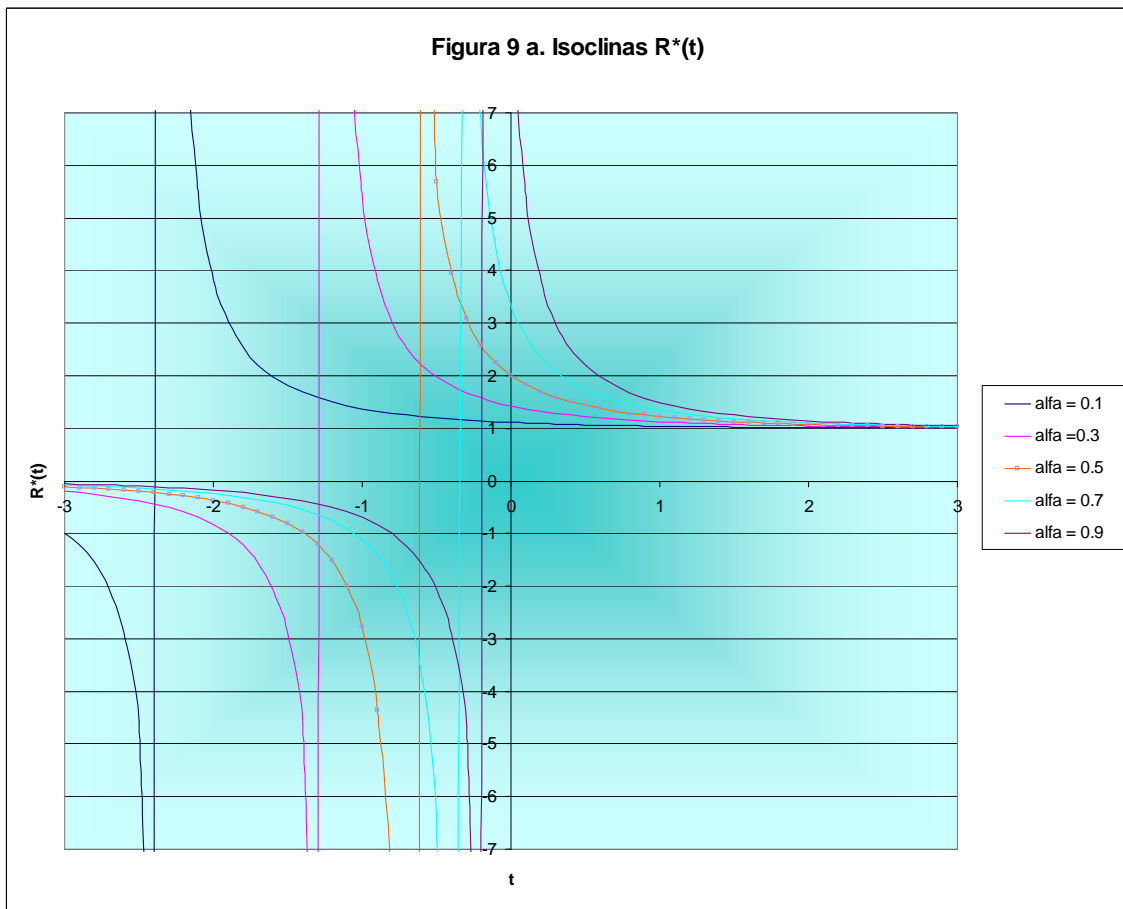


Figura 6.9: gráfico de $T_{\max}(D)$ en caso de eliminación para $H(c)$ una función lineal.

Nota: El anterior gráfico se elaboró con el apoyo de Excell.

Teorema 4.3: Considérese nuevamente $B > 0$ y $\alpha \in (0,1)$. Entonces:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} \frac{T_{\max}(D)}{\ln D} = 1$$

Prueba: A partir del Lema 4.5 se sabe que:

$$T_{\max}(D) > \ln \alpha D,$$

De ahí que:

$$\liminf_{D \rightarrow \infty} \frac{T_{\max}(D)}{\ln D} > \liminf_{D \rightarrow \infty} \frac{\ln \alpha}{\ln D} + 1 \geq 1$$

Por lo tanto, solo es necesario probar que:

$$\limsup_{D \rightarrow \infty} \frac{T_{\max}(D)}{\ln D} \leq 1$$

Suponiendo que el límite superior fuera:

$$\limsup_{D \rightarrow \infty} \frac{T_{\max}(D)}{\ln D} = k > 1 \tag{4.11}$$

Entonces, como: $\liminf_{D \rightarrow \infty} \frac{T_{\max}(D)}{\ln D} \leq 1$, para $k' \in (1, k)$, existiría una secuencia $\{D_i\}$ tal que D_i tendería a cero conforme i tendiera a infinito:

$$T_{\max}(D_i) = k' \ln D_i, \quad i = 1, 2, 3, \dots$$

En lo que resta de la prueba $D \rightarrow \infty$ significará convergencia a lo largo de esta secuencia y se eliminará la prima de k' para simplificar la notación.

Para $0 < t < \frac{1}{2} \ln \alpha D$:

$$H(c(t)) = 1 - \alpha D e^{-t} < 1 - \alpha D e^{-1/2 \ln \alpha D} = 1 - (\alpha D)^{1/2}$$

Considerando que D tendiera a infinito, se obtendría:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} H_-(c(T_{\max}(D))) = 1$$

Entonces quedaría que:

$$R'(t) = B \{1 - H(c(t))R(t)\} > B \{1 - (1 - (\alpha D)^{1/2}) R(t)\}, \quad \text{para } 0 < t < \frac{1}{2} \ln \alpha D$$

Definiendo \check{R} como la solución de la ecuación diferencial:

$$\check{R}'(t) = B \{1 + (\alpha D)^{1/2} - 1\} \check{R}(t), \quad \text{con } \check{R}(0) = 1$$

A partir de la teoría básica de ecuaciones diferenciales ordinarias se sabe que $R(t) > \check{R}(t)$ para todo $0 < t < \frac{1}{2} \ln \alpha D$. Resolviendo la ecuación diferencial para $\check{R}(t)$, se obtiene:

$$\tilde{R}(t) = \left[1 + \frac{1}{\sqrt{\alpha D} - 1} \right] e^{B(\sqrt{\alpha D} - 1)t} - \frac{1}{\sqrt{\alpha D} - 1}$$

entonces:

$$R(T_{\max}) = R(k \ln D) > R\left(\frac{1}{2} \ln D\right) > R\left(\frac{1}{2} \ln \alpha D\right) > \tilde{R}\left(\frac{1}{2} \ln \alpha D\right)$$

Haciendo que D tienda a infinito, se nota que:

$$\tilde{R}\left(\frac{1}{2} \ln \alpha D\right) = \left[1 + \frac{1}{\sqrt{\alpha D} - 1} \right] e^{B(\sqrt{\alpha D} - 1)\ln \alpha D} - \frac{1}{\sqrt{\alpha D} - 1} \rightarrow \infty$$

Esto significa que:

$$R(T_{\max}(D), D) \rightarrow \infty, \quad \text{para } D \rightarrow \infty$$

Se sigue entonces que:

$$R'(T_{\max}(D), D) = B [1 - H(c(T_{\max}))R(T_{\max})] \rightarrow -\infty \quad \text{para } D \rightarrow \infty$$

De manera que:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} R'(T_{\max}(D), D) < 0$$

Esto contradice el hecho de que $R'(T_{\max}) = 0$. De ahí que la ecuación (4.11) no puede sostenerse como correcta, así que:

$$\limsup_{D \rightarrow \infty} \frac{T_{\max}(D)}{\ln D} \leq 1$$

Comentario: Si se considera el comportamiento de $R(t,D)$ para valores muy grandes de D, se nota que el tiempo T_{\max} necesario para que el sistema alcance la respuesta máxima del organismo se incrementa proporcionalmente a D, y lo mismo sucede con el pico $R(T_{\max})$. Por cierto, no hay valor límite para dicho pico. Esto puede explicarse considerando la función efecto $H(c) = 1 + \alpha c$, con $c = D e^{-t}$. Para valores muy grandes de D, la función efecto se hace muy grande

$$H(c(t,D)) \rightarrow \infty \quad \text{conforme} \quad D \rightarrow \infty$$

Por lo tanto, el valor del pico $R(T_{\max})$ no está limitado.

6.12 Función Logística.

En este apartado se considera la función no lineal análoga al modelo cinético de Michaelis-Menten:

$$h(c) = \frac{\alpha c}{1 + c}, \quad 0 < \alpha < 1$$

$$\text{para } H_+(c) = 1 + h(c) \quad \text{y} \quad H_-(c) = 1 - h(c)$$

Estas funciones serán implementadas en las ecuaciones (3.1) y (3.2), respectivamente.

6.12.1 Problema 1: Estimulación:

La sustitución del modelo logístico lleva a la siguiente ecuación diferencial:

$$R'(t) = B \{H_+(c(t)) - R(t)\}, \quad \text{con condición inicial : } R(0) = 1 \quad (5.1)$$

$$\text{Siendo : } H_+(c) = 1 + \frac{\alpha c}{1 + c} \quad (5.2)$$

Lema 5.1: la solución del problema (5.1) está dada por:

$$R(t) = 1 + \alpha B D e^{-Bt} \int_0^t \frac{e^{(B-1)s}}{1 + D e^{-s}} ds \quad (5.3)$$

Prueba: A partir de la ecuación (3.3) se sabe que:

$$R(t) = e^{-Bt} + B e^{-Bt} \int_0^t e^{Bs} H_+(c(s)) ds$$

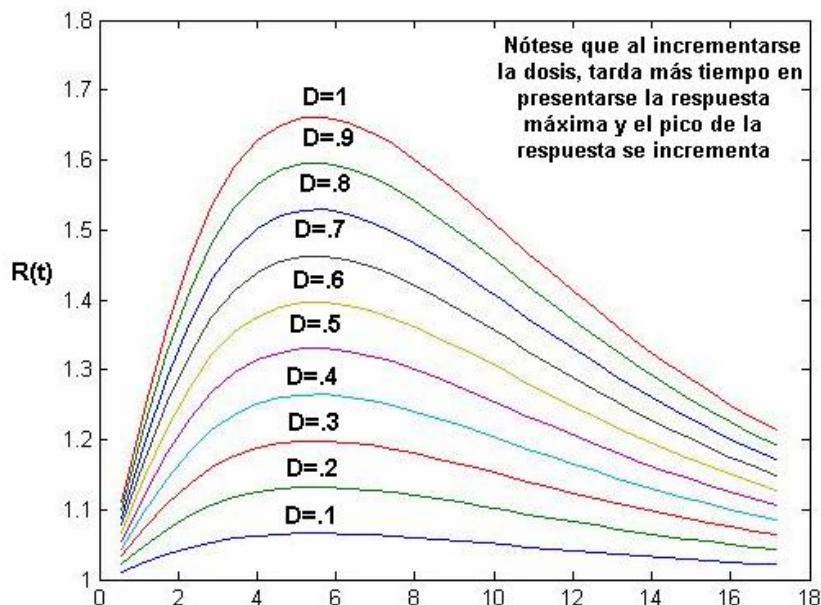
Sustituyendo la expresión (5.2) para $H_+(c(t))$ se obtiene la solución deseada.

Al igual que en el capítulo 4, nuestro principal enfoque será sobre el comportamiento del tiempo de máxima respuesta, T_{\max} , conforme varía la dosis del medicamento, D . En el teorema 5.1 se discutirá el comportamiento conforme D tiende a cero: $D \rightarrow 0$; en el teorema 5.2 se examinará el comportamiento conforme D se hace muy grande: $D \rightarrow \infty$. Para ambos casos se utilizarán métodos analíticos. Los métodos numéricos se utilizarán para valores de D en el intervalo intermedio. En la figura 6.13 se representa la gráfica de $T_{\max}(D)$ para varios valores de B , y como se observa, no hay cambios relevantes para diferentes valores de B .

Teorema 5.1: Considérense valores fijos de $B > 0$ y $\alpha > 0$. Entonces:

$$a) \lim_{D \rightarrow 0} T_{\max}(D) = \begin{cases} \frac{1}{B-1} \ln B, & \text{para } B \neq 1 \\ 1 & \text{para } B = 1 \end{cases}$$

Figura 10. Gráfica de la Respuesta del Organismo, R , vs t para diferentes dosis iniciales, D , en el caso de Eliminación para $H(c)$ como Función Logística.



La construcción de la figura 6.10 se llevó a cabo mediante un programa en Matlab, cuyo algoritmo se cita a continuación:

```
function figura10a(y,yint,Dos,tfinal)
clear all
close all
deltat=0.01;
t0=0;
B=2;alfa=0.9;
for D=1:20
Dos(D)=D/20;
cuady=0;dobly=0;
for tf=1:30
x=tf/1.85;
tfinal(tf)=x;
n=(tf-t0)/deltat+1;
%método de Simpson
for s=1:n
y(s)=exp((B-1)*((s-1)*deltat+t0)/(1+Dos(D)*exp((1-s)*deltat-t0)));
alf=floor(s/2)-s/2;
if alf==0
cuady=cuady+4*y(s);
else
dobly=dobly+2*y(s);
end
end
yint(D)=(-y(1)-y(n)+cuady+dobly)*deltat/3;
R(tf,D)= 1+alfa*B*Dos(D)*exp(-B*x)*yint(D);
end
plot (tfinal,R)
hold on
end
```

$$b) \lim_{D \rightarrow 0} \frac{dT_{\max}}{dD} = \begin{cases} \frac{1}{B-2} [2e^{-T_0} - 1] & \text{para } B \neq 2 \\ \ln 2 - 1/2 & \text{para } B = 2 \end{cases}$$

con $T_0 = \lim_{D \rightarrow 0} T_{\max}(D)$, lo cual significa que:

$$\lim_{D \rightarrow 0} \frac{dT_{\max}}{dD} \geq 0 \quad \text{para toda } B > 0$$

Prueba: Se expande la solución $R(t, D)$ en una serie de potencias de D :

$$R(t,D) = 1 + D r_1(t) + D^2 r_2(t) + D^3 r_3(t) + \dots$$

Entonces la ecuación diferencial se convierte en :

$$Dr_1'(t) + D^2 r_2'(t) + D^3 r_3'(t) + \dots = B \left[\alpha \frac{De^{-t}}{1 + De^{-t}} - Dr_1(t) - D^2 r_2(t) \right]$$

Factorizando términos de iguales potencias de D e igualando a cero, se encuentra que $r_1(t)$, $r_2(t)$ y $r_3(t)$ satisfacen:

$$r_1'(t) + B r_1(t) = \alpha B e^{-t} \quad , \text{ con } r_1(0) = 0$$

$$r_2'(t) + B r_2(t) = \alpha B e^{-2t} \quad , \text{ con } r_2(0) = 0$$

$$r_3'(t) + B r_3(t) = \alpha B e^{-3t} \quad , \text{ con } r_3(0) = 0$$

Resolviendo estas ecuaciones se encuentra:

$$r_1(t) = \begin{cases} \frac{\alpha B}{B-1} [e^{-t} - e^{-Bt}] & \text{para } B \neq 1 \\ \alpha t e^{-t} & \text{para } B = 1 \end{cases} \quad (5.4)$$

$$r_2(t) = \begin{cases} \frac{\alpha B}{B-2} [e^{-2t} - e^{-Bt}] & \text{para } B \neq 2 \\ 2\alpha t e^{-2t} & \text{para } B = 2 \end{cases} \quad (5.5)$$

También se expande $T_{\max}(D) = T_D$ en una serie de potencias de D:

$$T_D = T_0 + D T_1 + D^2 T_2 + D^3 T_3 + \dots$$

Y entonces, debido a que $R'(T_{\max}) = 0$:

$$r_1'(T_0 + D T_1) + D r_2'(T_0) + \dots = 0$$

Factorizando potencias iguales de D e igualando a cero, se obtiene para el término de orden cero:

$$r_1'(T_0) = 0$$

y para el término de primer orden:

$$r_1''(T_0) T_1 + r_2'(T_0) = 0$$

La primera igualdad nos da:

$$\begin{cases} \frac{\alpha B}{B-1} [B e^{-B T_0} - e^{-T_0}] = 0, & \text{para } B \neq 1 \\ \alpha e^{-T_0} (1 - T_0) = 0 & \text{para } B = 1 \end{cases}$$

De aquí se obtiene:

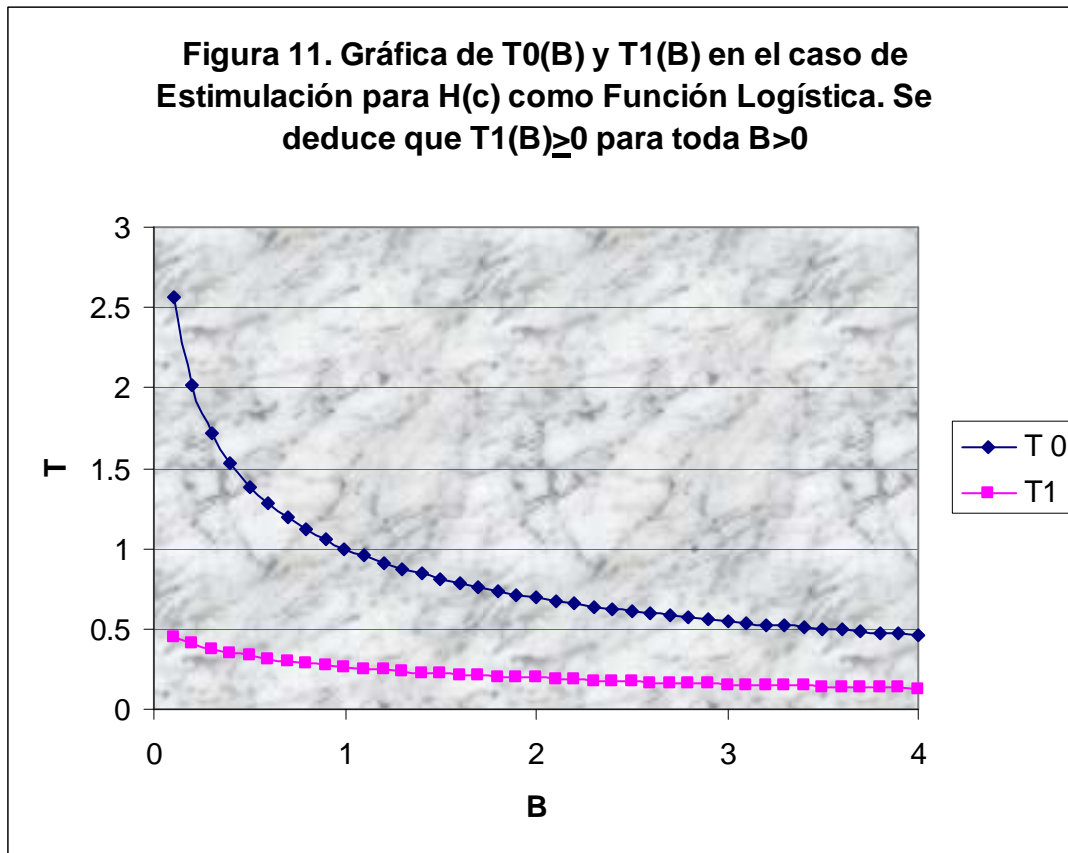
$$T_0(B) = \begin{cases} \frac{1}{B-1} \ln B, & \text{para } B \neq 1 \\ 1, & \text{para } B = 1 \end{cases}$$

El término $O(D)$ da como resultado:

$$T_1 = -\frac{r_2'(T_0)}{r_1''(T_0)}$$

de manera que se obtiene:

$$T_1(B) = \begin{cases} \frac{1}{B-2} [2e^{-T_0} - 1] & \text{para } B \neq 2 \\ \ln 2 - \frac{1}{2}, & \text{para } B = 2 \end{cases}$$



Con el apoyo de Excel se presenta la gráfica anterior.

La figura 6.11 muestra que $T_1(B) > 0$ para toda $B > 0$.

Lema 5.2 La función $T_1(B)$ es continua en el intervalo $(0, \infty)$.

Como se ha visto en el lema 4.3, la función $T_0(B)$ es continua. Esto significa que solo es posible que ocurra discontinuidad de $T_1(B)$ en $B=2$. Ahora considérese el límite:

$$\lim_{B \rightarrow 2} \left[\frac{1}{B-2} (2e^{-T_0} - 1) \right]$$

Nótese que esta expresión forma un límite de $0/0$, por lo tanto puede utilizarse el teorema de L'Hôpital:

$$\lim_{B \rightarrow 2} \left[\frac{2e^{\frac{\ln B}{1-B}} - 1}{B-2} \right] = 2 \lim_{B \rightarrow 2} \left[\frac{1}{B(1-B)} + \frac{\log B}{(1-B)^2} \right] e^{\frac{\ln B}{1-B}} = \ln 2 - \frac{1}{2}$$

Es de hacerse notar que si se comparan estos resultados con el caso lineal que se estudió en el apartado 6.4, se observa que la función $T_0(B)$ es la misma en ambos casos, pero la función $T_1(B)$ es diferente.

Esto completa el análisis del comportamiento de T_{\max} ante pequeñas dosis D .

En seguida se continuará discutiendo el comportamiento límite de la solución $R(t,D)$ para grandes valores de D y se tratará de encontrar la tendencia asintótica de T_{\max} para grandes valores de D .

Lema 5.3: Se tiene que:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} R(t, D) = 1 + \alpha(1 - Be^{-Bt}), \text{ uniformemente en el intervalo cerrado } [0, t_0]$$

Prueba: se sabe a partir del lema 5.1 que:

$$R(t) = 1 + \alpha B D e^{-Bt} \int_0^t \frac{e^{(B-1)s}}{1 + D e^{-s}} ds$$

Tomando el límite cuando D tiende a infinito se obtiene:

$$\begin{aligned} \lim_{D \rightarrow \infty} R(t) &= 1 + \alpha B e^{-Bt} \lim_{D \rightarrow \infty} \int_0^t \frac{D e^{(B-1)s}}{1 + D e^{-s}} ds = 1 + \alpha B e^{-Bt} \lim_{D \rightarrow \infty} \int_0^t \frac{e^{(B-1)s}}{e^{-s} + \frac{1}{D}} ds = 1 + \alpha B e^{-Bt} \int_0^t \lim_{D \rightarrow \infty} \left[\frac{e^{(B-1)s}}{e^{-s} + \frac{1}{D}} \right] ds \\ &= 1 + \alpha B e^{-Bt} \int_0^t e^{Bs} ds = 1 + \alpha(1 - e^{-Bt}) \end{aligned}$$

Corolario 5.1: Se tiene que $T_{\max}(D)$ tiende a infinito conforme D tiende a infinito, para toda $B > 0$ y α en el intervalo de cero a uno:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} T_{\max}(D) = \infty, \quad \forall B > 0, \alpha \in (0,1) \quad (5.6)$$

Prueba: se tiene:

$$R'(t) = B \left\{ 1 + \frac{\alpha D e^{-t}}{1 + D e^{-t}} - R(t) \right\} = B \left\{ 1 + \frac{\alpha e^{-t}}{\frac{1}{D} + e^{-t}} - R(t) \right\}$$

Tomando el límite cuando D tiende a infinito, esta ecuación se transforma en:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} R'(t) = B \left\{ 1 + \alpha - 1 - \alpha + \alpha e^{-Bt} \right\} = B \alpha e^{-Bt} > 0, \quad \forall 0 < t < t_0, t_0 < \infty$$

Esto implica que $T_{\max}(D)$ tiende a infinito cuando D tiende a infinito.

Nótese que en la integral de la expresión para $R(t)$, se encuentra el término $D e^{-s}$. En búsqueda de las nuevas variables para facilitar los cálculos, se considerará este término más cercanamente, escribiendo:

$$D e^{-s} = e^{-s} e^{\ln D} = e^{\ln D - s}$$

Por lo tanto, no sería una idea extraña escribir:

$$t = \ln D + \tau$$

y:

$$t_{\max}(D) = \ln D + \tau_{\max}(D)$$

Lema 5.4: Escribamos $R(t,D) = R^*(\tau, D)$. Entonces:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} R^*(\tau, D) = \phi(\tau),$$

uniformemente dentro del intervalo cerrado $[-M, M]$, con

$$\phi(t) = 1 + \alpha B e^{-Bt} \int_{-\infty}^{\tau} \frac{e^{(B-1)\sigma}}{1 + e^{-\sigma}} d\sigma$$

La cual es una función estrictamente decreciente tal que:

$$\phi(-\infty) = 1 + \alpha \quad \text{y} \quad \phi(+\infty) = 1$$

Prueba: empíese substituyendo $t = \ln D + \tau$, entonces se obtiene:

$$c = D e^{-t} = e^{-t + \ln D} = e^{-\tau},$$

$$H(c(\tau)) = 1 + \alpha \frac{e^{-\tau}}{1 + e^{-\tau}}$$

Como :

$$R(t,D) = e^{-Bt} + B e^{-Bt} \int_0^t e^{Bs} H_+(c(s)) ds$$

$R^*(\tau,D)$ se convierte en :

$$R^*(\tau, D) = D^{-B} e^{-B\tau} + B D^{-B} e^{-B\tau} \int_{-\ln D}^{\tau} D^B e^{B\sigma} \left\{ 1 + \alpha \frac{e^{-\sigma}}{1 + e^{-\sigma}} \right\} d\sigma = D^{-B} e^{-B\tau} + 1 + \alpha B e^{-B\tau} \int_{-\ln D}^{\tau} \frac{e^{(B-1)\sigma}}{1 + e^{-\sigma}} d\sigma$$

entonces:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} R^*(\tau, D) = \phi(\tau)$$

tomando el límite cuando τ tiende a menos infinito, se obtiene:

$$\phi(-\infty) = \lim_{\tau \rightarrow -\infty} \left[1 + \alpha B e^{-B\tau} \int_{-\infty}^{\tau} e^{B\sigma} d\sigma \right] = 1 + \alpha$$

y tomando el límite cuando τ tiende a infinito, se obtiene:

$$\phi(+\infty) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \left[1 + \alpha B e^{-B\tau} \int_{-\infty}^{\tau} e^{(B-1)\sigma} d\sigma \right] = 1$$

Corolario 5.2:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} \tau_{\max}(D) = -\infty \quad (5.7)$$

Comentario: a partir de (5.7) se ve fácilmente que:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} (\epsilon e^{T_{\max}} = e^{T_{\max} - \ln D} = e^{T_{\max}}) = 0$$

Comentario: En la figura 6.10 ya se hizo notar que para valores crecientes de D, el tiempo T_{\max} para que la respuesta del organismo $R(t,D)$ alcance su pico, se incrementa proporcionalmente. En la figura 6.12 se presenta la gráfica de $R(t,D)$ para valores muy grandes de D. Puede verse que T_{\max} se incrementa con D y que el valor de la respuesta del organismo en el pico $R(T_{\max}(D), D)$ también se incrementa, pero no de manera ilimitada. Esto puede explicarse considerando la función efecto $H(c) = 1 + \alpha c / (1 + c)$, con $c = De^{-t}$. Para valores muy grandes de D la función efecto está limitada:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} H(c(t,D)) = \lim_{D \rightarrow \infty} \left[1 + \alpha \frac{De^{-t}}{1 + De^{-t}} \right] = 1 + \alpha$$

de ahí que el valor de la respuesta máxima $R(T_{\max}(D),D)$ esté limitado también. Puede verse que para D muy grande la función $R(t,D)$ forma una onda. La función $\phi(t)$ del lema 5.4 describe dicha onda.

Lema 5.5: Considérense valores fijos positivos de B y α . Entonces, para toda $D > 0$:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} \frac{T_{\max}(D)}{\ln D} = \frac{1}{B+1}$$

Prueba:

Se sabe que para el pico $T_{\max}(D)$:

$$R(T_{\max}) = H(c(T_{\max}))$$

Esto significa que:

$$1 + \alpha B D e^{-B T_{\max}} \int_0^{T_{\max}} \frac{e^{(B-1)s}}{1 + D e^{-s}} ds = 1 + \alpha \frac{D e^{-T_{\max}}}{1 + D e^{-T_{\max}}}$$

o

$$e^{-B T_{\max}} \int_0^{T_{\max}} \frac{e^{(B-1)s}}{1 + D e^{-s}} ds = \frac{1}{B} \frac{e^{-T_{\max}}}{1 + D e^{-T_{\max}}}$$

sustituyendo las variables: $x = \epsilon^s$; $y = \epsilon^{T_{\max}}$, con $\epsilon = 1/D$, se obtiene:

$$y^{-B} \int_{\epsilon}^y \frac{x^{B-1}}{1+x} dx = \frac{1}{B(1+y)}$$

o:

$$\int_{\epsilon}^y \frac{x^{B-1}}{1+x} dx = \frac{y^B}{B(1+y)}$$

Recordando que:

$$\frac{1}{1+z} = 1 - z + z^2 - z^3 + \dots \quad \text{para } |z| < 1$$

La igualdad se convierte en:

$$\frac{1}{B} \{y^B - \varepsilon^B\} - \frac{1}{B+1} \{y^{B+1} - \varepsilon^{B+1}\} + \dots = \frac{1}{B} \{y^B - y^{B+1} + \dots\},$$

o:

$$y^{B+1} = (B+1) \varepsilon^B + \dots$$

lo cual significa que:

$$y(\varepsilon) \approx (B+1)^{\frac{1}{B+1}} \varepsilon^{\frac{B}{B+1}}, \quad \text{conforme } \varepsilon \rightarrow 0.$$

Regresando a las variables originales se obtiene que:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} \frac{T_{\max}(D)}{\ln D} = \frac{1}{B+1}, \quad \text{o} \quad \lim_{D \rightarrow \infty} T_{\max}(D) = \frac{\ln D}{B+1}$$

Comentario: La velocidad de la onda que se observa en la figura 6.12 es igual a $1/(B+1)$.

Figura 12 Comportamiento $R(t)$ para valores crecientes de D en caso de Estimulación para $H(c)$ como Función Logística

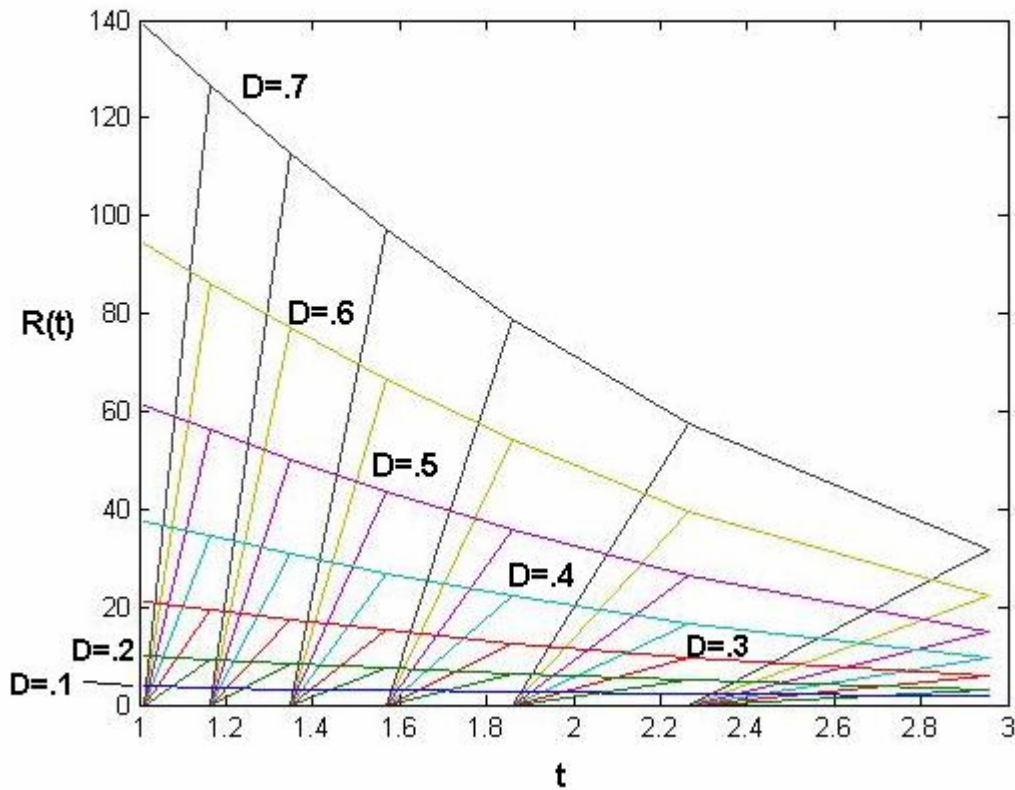
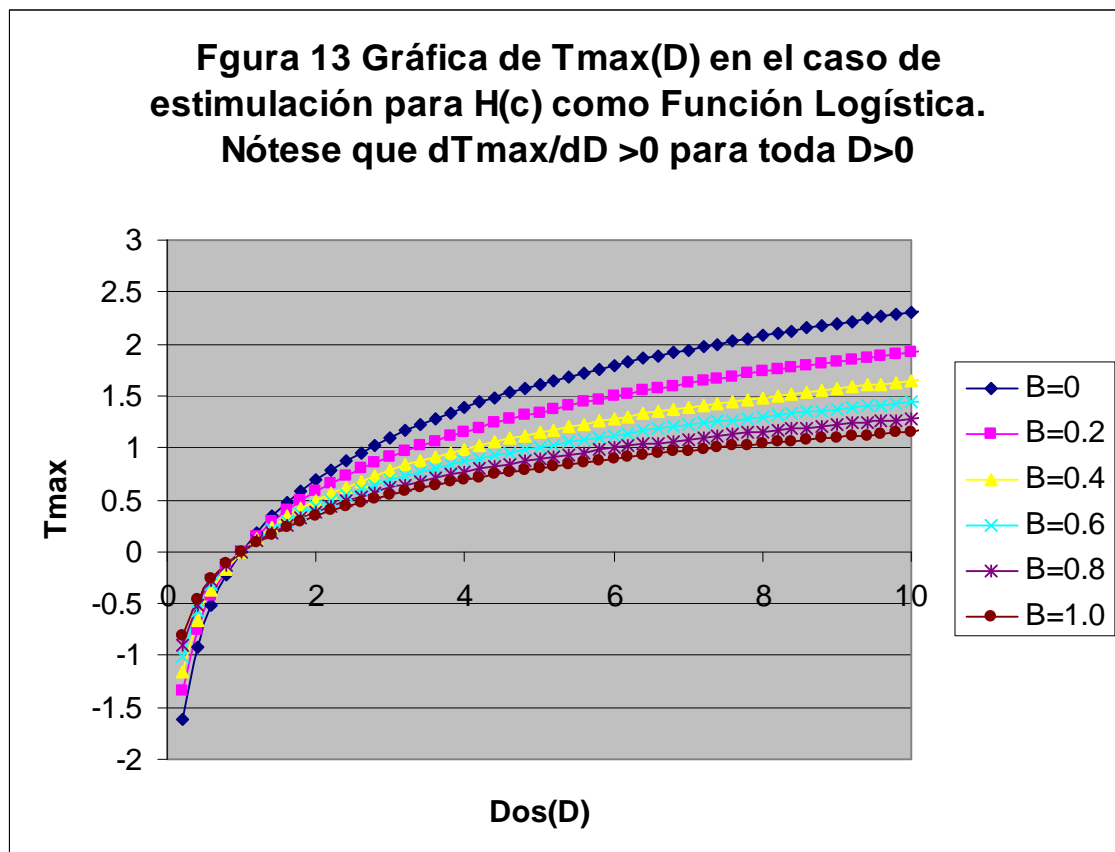


Gráfico 6.12 realizado en Matlab con el algoritmo que se presenta a continuación.

```

function figura12(y,yint,Dos,tf,R)
clc
clear all
close all
deltat=0.05;
n=101;
B=2;alfa=0.9;
for D=1:10
    Dos(D)=D/10;
    cuady=0;doby=0;
    t0=-log(Dos(D));
    tf(D)=t0+n*deltat;
    for i=1:n
        sigma = t0+(i-1)*deltat;
        y(i)=Dos(D)^B*exp(B*sigma)*((1+exp(-sigma))/(1+Dos(D)))^(alfa*B);
        alf =floor(i/2)-i/2;
        if alf==0
            cuady=cuady+4*y(i);
        else
            doby=doby+2*y(i);
        end
    end
    yint(D)=-y(1)-y(n)+cuady+doby;
    R(D)=Dos(D)^(-B)*exp(-B*tf(D))*((1+Dos(D))/(1+exp(-
tf(D))))^(alfa*B)*(1+B*yint(D));
    plot (tf,R)
    hold on
end
end

```



Esta gráfica (6.13) fue construida en Excel.

6.12.2 Problema II. Eliminación.

Consideraremos el problema:

$$R'(t) = B \{ 1 - H(c(t))R(t) \}, \text{ con condición inicial } R(0) = 1 \quad (5.8)$$

Siendo

$$H(c) = 1 - \alpha c / (1 + c), \quad 0 < \alpha < 1 \quad (5.9)$$

Lema 5.6 : La solución del problema (5.8) está dada por:

$$R(t) = e^{-A(t)} \left[1 + B \int_0^t e^{A(s)} ds \right] \quad (5.10)$$

con:

$$A(t) = Bt - \alpha B \int_0^t \frac{De^{-s}}{1 + De^{-s}} ds \quad (5.11)$$

Prueba: a partir de las ecuaciones (3.4) y (3.5) se sabe que:

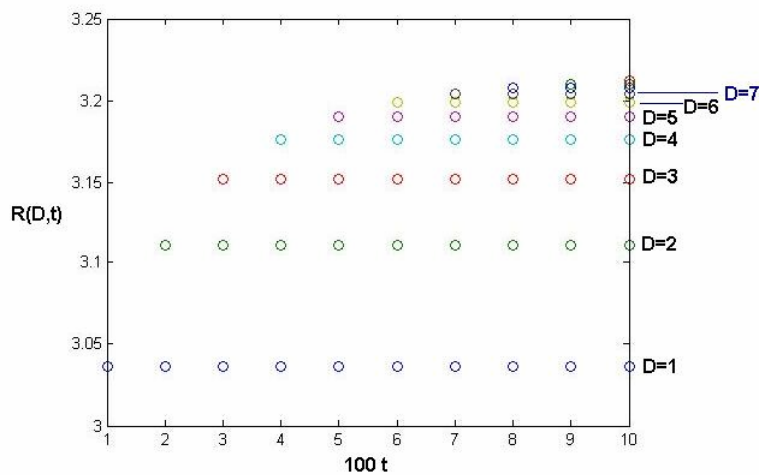
$$R(t) = e^{-A(t)} \left[1 + B \int_0^t e^{A(s)} ds \right]$$

$$\text{con } A(t) = \int_0^t BH_-(c(\tau))d\tau$$

se obtiene la expresión deseada.

Otra vez nos enfocaremos en el comportamiento de T_{\max} , el tiempo de respuesta máxima, conforme varía la dosis de D . Empezaremos discutiendo el comportamiento de T_{\max} para dosis cada vez más pequeñas, tendiendo a cero, en el teorema 5.3; mientras que en el teorema 5.4 se discutirá el comportamiento de T_{\max} conforme la dosis D se incrementa, tendiendo a infinito. Para ambos casos se utilizarán métodos analíticos para el comportamiento asintótico y métodos numéricos para valores finitos de D . las gráficas incluidas en este artículo son todas para un solo valor de B . Pero hemos visto a lo largo de nuestra investigación que no existen cambios significativos en el comportamiento de T_{\max} cuando se modifican los valores de B .

Figura 14: Respuesta del organismo $R(d,t)$ en el caso de eliminación para $H(c)$ como función logística.



A continuación se presenta el algoritmo de la figura 6.14.

```
function figura14(Dos,integrall,integral, integra2,integral2,R,A)
clc
close all
clear all
B=.2; alfa=0.09;
for D=1:10
    Dos(D)=D/10;
    for t=1:1000
        deltat=t/100000;
        cuady=0;doby=0;

        for i=1:1001
            s=(i-1)*deltat;
            integral(i)=Dos(D)*exp(-s)/(1+Dos(D)*exp(-s));
            alf1=floor(i/2)-i/2;
            if alf1==0
                cuady=cuady+4*integral(i);
            else
                doby=doby+2*integral(i);
            end
        end
        integrall(D,t)=-integral(1)-integral(1001)+cuady+doby;
        A(D,t)=B*t-alfa*B*integrall(D,t);
    end

    for x=1:10
        cuadry=0;dobly=0;
        for i=1:100
            integra2(D,i)=exp(A(D,100*(x-1)+i));
            alf2=floor(i/2)-i/2;
            if alf2==0
                cuadry=cuadry+4*integra2(D,i);
            else
                dobly=dobly+2*integra2(D,i);
            end
        end
        integral2(D,x)=-integra2(D,1)-integra2(D,100)+cuadry+dobly;
        R(D,x)=exp(-A(D,x*100))*(1+B*integral2(D,x));
        plot (x,R,'o')
        hold on
    end
end
```

Teorema 5.2: Consideremos valores fijos positivos de B y α . Entonces:

$$\begin{aligned}
 \text{a)} \quad \lim_{D \rightarrow 0} T_{\max}(D) &= \begin{cases} \frac{1}{B-1} \ln B, & \text{para } B \neq 1 \\ 1 & \text{para } B = 1 \end{cases} \\
 \text{b)} \quad \lim_{D \rightarrow 0} \frac{dT_{\max}}{dD} &= \begin{cases} \alpha \left\{ \frac{B-1}{B-2} - \frac{B}{B-2} e^{-T_0} \right\} & \text{para } B \neq 1, B \neq 2 \\ \frac{\alpha}{e} & \text{para } B = 1 \\ \alpha(1 - \ln 2) & \text{para } B = 2 \end{cases}
 \end{aligned}$$

con $T_0 = \lim_{D \rightarrow 0} T_{\max}(D)$, lo cual significa que: $\lim_{D \rightarrow 0} \frac{dT_{\max}}{dD} > 0$, $\forall B < 0$

Prueba: Se utiliza una serie de potencias e^x para expandir H:

$$H(c(t)) = 1 - \alpha D e^{-t} + \alpha D^2 e^{-2t} + \dots$$

En seguida se expande $R(t,D)$ en una serie de potencias de D:

$$R(t,D) = 1 + D r_1(t) + D^2 r_2(t) + D^3 r_3(t) + \dots$$

Entonces la ecuación diferencial se convierte en :

$$D r_1'(t) + D^2 r_2'(t) + D^3 r_3'(t) + \dots = B \left[1 - \left(1 - \alpha D e^{-t} + \alpha D^2 e^{-2t} - \dots \right) \left(1 + D r_1(t) + D^2 r_2(t) + \dots \right) \right]$$

Factorizando términos de iguales potencias de D e igualando a cero, se encuentra que $r_1(t)$ y $r_2(t)$ satisfacen:

$$r_1'(t) + B r_1(t) = \alpha B e^{-t}, \quad \text{con } r_1(0) = 0$$

$$r_2'(t) + B r_2(t) = \alpha B e^{-t} r_1(t) - \alpha B e^{-2t}, \quad \text{con } r_2(0) = 0$$

Resolviendo estas ecuaciones se encuentra:

$$r_1(t) = \begin{cases} \frac{\alpha B}{B-1} [e^{-t} - e^{-Bt}] & \text{para } B \neq 1 \\ \alpha t e^{-t} & \text{para } B = 1 \end{cases} \quad (5.12)$$

$$r_2(t) = \begin{cases} \frac{\alpha^2 B}{(B-1)(B-2)} e^{-2t} - \frac{\alpha^2 B(B-1)}{(B-2)} e^{-Bt} + \frac{\alpha^2 B^2}{B-1} e^{-(B+1)t}, & \text{para } B \neq 1, B \neq 2 \\ -\alpha^2 t e^{-2t}, & \text{para } B = 1 \\ 2\alpha^2 t e^{-2t} + 4\alpha^2 e^{-3t} - 4\alpha^2 e^{-2t}, & \text{para } B = 2 \end{cases} \quad (5.13)$$

También se expande $T_{\max}(D) = T_D$ en una serie de potencias de D:

$$T_D = T_0 + D T_1 + D^2 T_2 + D^3 T_3 + \dots$$

Y entonces, debido a que $R'(T_{\max}) = 0$:

$$D r_1(T_D) + D^2 r_2'(T_D) + \dots = 0$$

Factorizando potencias iguales de D e igualando a cero, se obtiene para el término de orden cero:

$$r_1'(T_0) = 0$$

y para el término de primer orden:

$$r_1'(T_0 + D T_1) + D r_2'(T_0) = 0$$

La primera igualdad da:

$$\begin{cases} \frac{\alpha B}{B-1} [B e^{-BT_0} - e^{-T_0}] = 0, & \text{para } B \neq 1 \\ \alpha e^{-T_0} (1 - T_0) = 0 & \text{para } B = 1 \end{cases}$$

De aquí se obtiene:

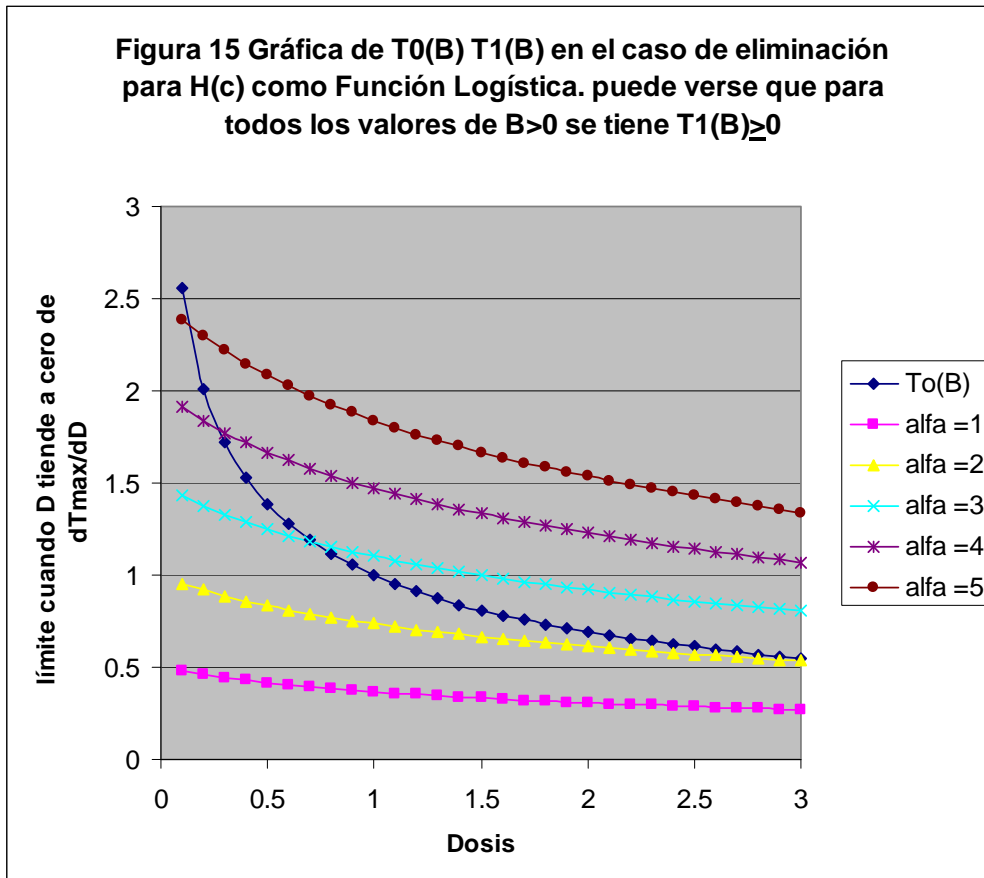
$$T_0(B) = \begin{cases} \frac{1}{B-1} \ln B, & \text{para } B \neq 1 \\ 1, & \text{para } B = 1 \end{cases}$$

Para la segunda igualdad se tiene:

$$T_1 = -\frac{r_2'(T_0)}{r_1''(T_0)}$$

de manera que se obtiene:

$$T_1(B) = \begin{cases} \alpha \left\{ \frac{B-1}{B-2} - \frac{B}{B-2} e^{-T_0} \right\} & \text{para } B \neq 1, B \neq 2 \\ \frac{\alpha}{e} & \text{para } B = 1 \\ \alpha(1 - \ln 2) & \text{para } B = 2 \end{cases}$$



En la figura 6.15 puede observarse que $T_1 \geq 0$ para todos los valores de B mayores a cero.

Lema 5.7 La función $T_1(B)$ es continua en el intervalo abierto $(0, \infty)$.

Prueba: Como T_0 es una función continua, se deduce que la única discontinuidad posible es en $B=2$. Consideremos el límite:

$$\text{límite} = \lim_{B \rightarrow 2} \left\{ \frac{B-1}{B-2} - \frac{B}{B-2} e^{-T_0} \right\}$$

Nótese que esta expresión forma un límite de $0/0$, por lo tanto puede utilizarse el teorema de L'Hôpital:

$$\text{límite} = \lim_{B \rightarrow 2} \left\{ 1 - e^{\frac{\ln B}{1-B}} \left[1 + B \left\{ \frac{\ln B}{(1-B)^2} + \frac{1}{B(1-B)} \right\} \right] \right\} = 1 - \ln 2$$

por lo tanto :

$$\lim_{B \rightarrow 2} T_1(B) = \alpha(1 - \ln 2)$$

Comentario: Otra vez la función $T_0(B)$ es la misma que en las secciones 4.2 y 5.1, pero $T_1(B)$ no.

Lema 5.8 : se tiene que

$$R(t) \rightarrow \frac{1}{1-\alpha} \left[1 - \alpha e^{-(1-\alpha)Bt} \right] \quad \text{conforme } D \rightarrow \infty$$

uniformemente en un intervalo cerrado $[0, t_0]$

Prueba: a partir de las ecuaciones (3.4) y (3.5) se sabe que:

$$R(t) = e^{-A(t)} \left[1 + B \int_0^t e^{A(s)} ds \right]$$

$$\text{con } A(t) = Bt - \alpha B \int_0^t \frac{De^{-s}}{1 + De^{-s}} ds$$

tomando el límite cuando D tiende a infinito se obtiene:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} A(t) = (1-\alpha)Bt, \text{ y:}$$

$$\lim_{D \rightarrow \infty} R(t) = e^{(1-\alpha)Bt} \left[1 + B \lim_{D \rightarrow \infty} \int_0^t e^{(1-\alpha)Bs} ds \right] = e^{-(1-\alpha)Bt} \left[1 + \frac{1}{1-\alpha} (e^{(1-\alpha)Bt} - 1) \right]$$

obtiéndose la expresión deseada.

Corolario 5.3 : se tiene que:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} T_{\max}(D) = \infty \quad \forall B > 0, \alpha \in (0, 1) \quad (5.14)$$

Prueba: se tiene que:

$$R'(t) = B \left[1 - \left(1 - \alpha \frac{De^{-t}}{1 + De^{-t}} \right) R(t) \right] = B \left[1 - \left(1 - \alpha \frac{e^{-t}}{e^{-t} + \frac{1}{D}} \right) R(t) \right]$$

Haciendo que D tienda a infinito, se obtiene:

$$R'(t) = B \left[1 - (1 - \alpha) R(t) \right] = B \left[1 - (1 - \alpha) \frac{1 - \alpha e^{-(1-\alpha)Bt}}{1 - \alpha} \right] = \alpha B e^{-(1-\alpha)Bt} > 0$$

Esto da como resultado que:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} T_{\max}(D) = \infty \quad \forall B > 0, \alpha \in (0, 1)$$

Igual que en la sección 5.1 se escribe $t = \ln D + \tau$, y $T_{\max} = \ln D + \tau_{\max}(D)$

Lema 5.9: Si se considera: $R(t) = R^*(\tau)$, entonces:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} R^*(\tau) = \phi(\tau),$$

uniformemente dentro del intervalo cerrado $[-M, M]$, con

$$\phi(t) = \frac{Be^{-Bt}}{(1 + e^{-t})^{\alpha B}} \int_{-\infty}^t e^{B\sigma} (1 + e^{-\sigma})^{\alpha B} d\sigma$$

La cual es una función estrictamente decreciente tal que:

$$\phi(-\infty) = 1/(1-\alpha) \quad \text{y} \quad \phi(+\infty) = 1$$

Prueba: Se empezará sustituyendo $t = \ln D + \tau$. Entonces se obtiene:

$$c(t) = De^{-t} = e^{-t \ln D} = e^{-\tau}$$

$$H = 1 - \alpha \frac{e^{-\tau}}{1 + e^{-\tau}}$$

$$\text{y: } A(t) = B \int_0^t ds + \alpha B \int_0^t h(c(s)) ds = Bt - \alpha B \int_{-\ln D}^{\tau} \frac{e^{-\sigma}}{1 + e^{-\sigma}} d\sigma$$

$$= B(\tau + \ln D) + \alpha B \ln(1 + e^{-\tau}) - \alpha B \ln(1 + D)$$

esto da:

$$R^*(\tau, D) = D^{-B} e^{-B\tau} \left[\frac{1 + D}{1 + e^{-\tau}} \right]^{\alpha B} \left\{ 1 + B \int_{-\ln D}^{\tau} D^B e^{B\sigma} \left[\frac{1 + e^{-\sigma}}{1 + D} \right]^{\alpha B} d\sigma \right\}$$

$$\text{Entonces: } \lim_{D \rightarrow \infty} R^*(\tau, D) = \phi(\tau)$$

Dejando que τ tienda a menos infinito, se obtiene:

$$\phi(-\infty) = \lim_{\tau \rightarrow -\infty} B e^{(\alpha-1)B\tau} \int_{-\infty}^{\tau} e^{(1-\alpha)B\sigma} d\sigma = \frac{1}{1-\alpha}$$

Mientras que haciendo que τ tienda a infinito, se obtiene:

$$\phi(\infty) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} B e^{-B\tau} \int_{\infty}^{\tau} e^{B\sigma} d\sigma = B e^{-B\tau} \left(\frac{1}{B} e^{B\tau} \right) = 1$$

Comentario: en la figura 6.16 se presentan algunas gráficas de R como función del tiempo y de la cantidad de droga administrada $R(t,D)$, para valores grandes de D , notándose que tienen forma de onda. Para valores crecientes de D , los valores del pico $R(t_{\max}(D), D)$ se incrementan también, justo como el tiempo T_{\max} en el cual se alcanza dicho pico. Sin embargo, cuando D tiende a infinito, el valor de los picos parece estar limitado, esto es provocado por el efecto de la función $H(c)$, la cual en sí es limitada.

$$\lim_{D \rightarrow \infty} h(c(t, D)) = \lim_{D \rightarrow \infty} \left[1 - \alpha \frac{D e^{-t}}{1 + D e^{-t}} \right] = 1 - \alpha$$

Esto explica el comportamiento asintótico de $R(t_{\max}(D), D)$ conforme D tiende a infinito.

Corolario 5.4 : se tiene que:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} \tau_{\max}(D) = -\infty \tag{5.15}$$

Comentario: a partir de la ecuación (5.15), se ve fácilmente que:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} \left[\frac{1}{D} e^{T_{\max}} = \epsilon e^{T_{\max}} = e^{T_{\max} - \ln D} = e^{\tau_{\max}} \right] = 0$$

Lema 5.10:

Considérense valores fijos positivos de B y de α en el intervalo abierto de cero a uno :

$B > 0, \alpha \in (0,1)$, entonces:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} \frac{T_{\max}(D)}{\ln D} = \gamma, \quad \text{con :} \quad \gamma = \frac{1}{1 + B(1 - \alpha)}$$

Prueba: a partir de las ecuaciones (3.4) y (3.5) se sabe que:

$$R(t, D) = e^{-A(t)} \left[1 + B \int_0^t e^{A(s)} ds \right],$$

con:

$$A(t) = Bt - \alpha B \int_0^t \frac{D e^{-s}}{1 + D e^{-s}} ds$$

sustituyendo D por el recíproco de ϵ :

$$A(t) = Bt - \alpha B \int_0^t \frac{1}{1 + \epsilon e^s} ds$$

Luego, realizando los cambios de variable: $y = \epsilon e^t$; $x = \epsilon e^s$, se obtiene:

$$A(t) = Bt - \alpha B \int_{\epsilon}^y \frac{dx}{x(1+x)} = Bt + \alpha B \left[\ln\left(\frac{1+y}{y}\right) - \ln\left(\frac{1+\epsilon}{\epsilon}\right) \right]$$

De ahí que:

$$e^{A(t)} = \epsilon^{-B} y^B \left(\frac{1+y^{\alpha B}}{y} \right) \left(\frac{1+\epsilon}{\epsilon} \right)^{-\alpha B} = y^{B(1-\alpha)} (1+y)^{\alpha B} \epsilon^{(\alpha-1)B} (1+\epsilon)^{-\alpha B}$$

por lo tanto, a T_{\max} , se tiene:

$$R(T_{\max}) = \frac{1}{H(c(T_{\max}))}$$

$$\text{con: } H(c(t)) = 1 - \alpha \frac{De^{-t}}{1+De^{-t}} = 1 - \alpha \frac{1}{1+y} = \frac{1-\alpha+y}{1+y}$$

Esto significa que:

$$R(T_{\max}) = \frac{1+y}{1-\alpha+y}$$

para $y = y(T_{\max})$, o:

$$e^{A(t)} R(T_{\max}) = \frac{1+y}{1-\alpha+y} e^{A(t)}$$

utilizando la ecuación para $e^{A(t)}$, encontrada anteriormente, la igualdad se convierte en:

$$1 + F_0(y) \epsilon^{(\alpha-1)B} (1+\epsilon)^{-\alpha B} = G(y) \epsilon^{(\alpha-1)B} (1+\epsilon)^{-\alpha B}$$

$$\text{con: } F_0(y) = B \int_{\epsilon}^y x^{B(1-\alpha)-1} (1+x)^{\alpha B} dx, \quad y \quad G(y) = \frac{y^{B(1-\alpha)} (1+y)^{\alpha B+1}}{1-\alpha+y}$$

Esto da:

$$F(y) = F_0(y) + \psi(\epsilon) = G(y) \tag{5.16}$$

Con:

$$\psi(\epsilon) = \epsilon^{B(1-\alpha)} (1+\epsilon)^{\alpha B}$$

Utilizando el teorema del binomio formulado por sir Isaac Newton, se obtiene:

$$G(y) = y^{B(1-\alpha)} \left[1 + (\alpha B + 1)y + \dots \right] \frac{1}{(1-\alpha) \left(1 + \frac{y}{1-\alpha} \right)}$$

Recordando que:

$$1/(1+z) = 1 - z + z^2 - z^3 + \dots \quad \text{para } |z| < 1$$

$G(y)$ entonces da:

$$G(y) = \frac{1}{1-\alpha} y^{B(1-\alpha)} \left[1 + (\alpha B + 1)y + \dots \right] \left(1 - \frac{y}{1-\alpha} + \dots \right) = \frac{1}{1-\alpha} y^{B(1-\alpha)} \left[1 + \left(\alpha B - \frac{\alpha}{1-\alpha} \right) y + \dots \right]$$

Análogamente se puede describir $F_0(y)$ como:

$$\begin{aligned} F_0(y) &= B \int_{\varepsilon}^y x^{B(1-\alpha)-1} (1+x)^{\alpha B} dx = B \int_{\varepsilon}^y x^{B(1-\alpha)-1} (1+\alpha Bx + \dots) dx = \\ &= \frac{1}{1-\alpha} \left[y^{B(1-\alpha)} - \varepsilon^{B(1-\alpha)} \right] + \frac{\alpha B^2}{B(1-\alpha)+1} \left[y^{B(1-\alpha)+1} - \varepsilon^{B(1-\alpha)+1} \right] \end{aligned}$$

Por lo tanto (5.16) se convierte en:

$$\frac{\alpha}{1-\alpha} \left(B - \frac{1}{1-\alpha} \right) y^{B(1-\alpha)+1} = \frac{\alpha B^2}{B(1-\alpha)+1} y^{B(1-\alpha)+1} - \frac{\alpha}{1-\alpha} \varepsilon^{B(1-\alpha)} + \text{h.o.t.},$$

donde los términos de mayor orden (h.o.t.) se refieren a $J(y^{B(1-\alpha)+2})$ y $J(\varepsilon^{B(1-\alpha)+1})$, entonces:

$$\left[\frac{\alpha B - \alpha^2 B - \alpha}{(1-\alpha)^2} - \frac{\alpha B^2}{B(1-\alpha)+1} \right] y^{B(1-\alpha)+1} = \frac{-\alpha}{1-\alpha} \varepsilon^{B(1-\alpha)} + \text{h.o.t.}$$

o:

$$y^{B(1-\alpha)+1} = [B(1-\alpha)^2 + 1 - \alpha] \varepsilon^{B(1-\alpha)} + \text{h.o.t.} = K \varepsilon^{B(1-\alpha)}$$

lo cual significa que:

$$\varepsilon e^{T_{\max}} = y \approx K \frac{1}{B(1-\alpha)+1} \varepsilon^{\frac{B(1-\alpha)}{B(1-\alpha)+1}}$$

$$\text{tal que: } e^{T_{\max}} \approx C \varepsilon^{-\gamma}$$

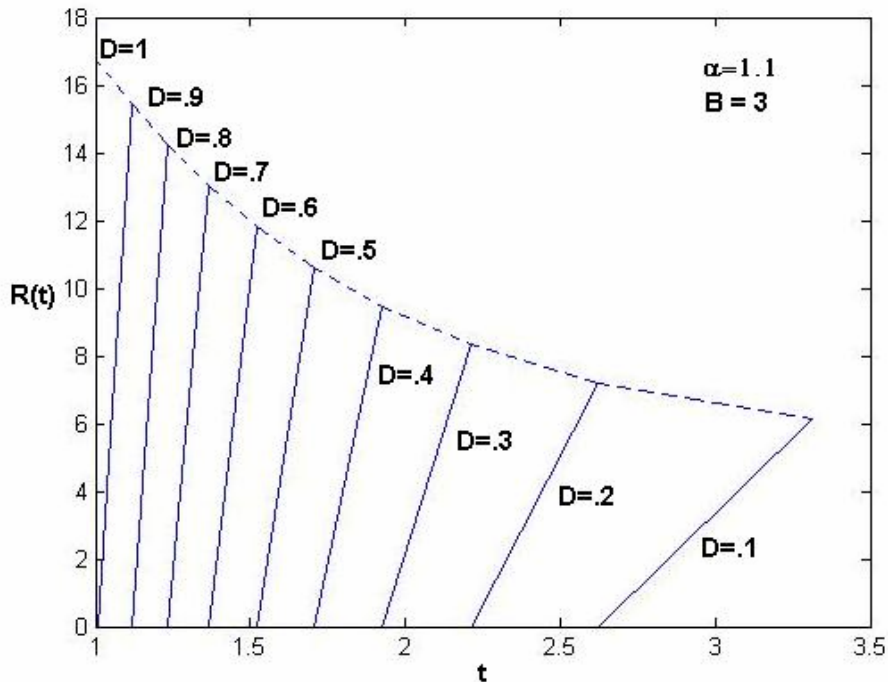
$$\text{para: } C = \left\{ B(1-\alpha)^2 + 1 - \alpha \right\}^{\frac{1}{B(1-\alpha)+1}}$$

$$y: \gamma = \frac{B(1-\alpha)}{B(1-\alpha)+1} - 1 = \frac{1}{B(1-\alpha)+1}$$

Entonces:

$$T_{\max} \approx -\gamma \ln \varepsilon = \gamma \ln D$$

Figura 16. Gráfica de la respuesta del organismo $R(t)$ para valores grandes de D en el caso de eliminación para $H(c)$ como Función Logística



```
function figura16a(y,yint,Dos,tf,R,nn)
clc
clear all
close all
deltat=0.01;
n=101;
for j=1 :10
    nn(j)=j*10+1;
end
B=3;alfa=1.1;
for D=1:10
    Dos(D)=D/10;
    cuady=0;doby=0;
    t0=-log(Dos(D));
    tf(D)=t0+n*deltat;
    for j=1:10
        for i=1:nn(j)
            sigma = t0+(i-1)*deltat;
            y(i,j)=Dos(D)^B*exp(B*sigma)*((1+exp(-
sigma))/(1+Dos(D)))^(alfa*B);
            alf =floor(i/2)-i/2;
            if alf==0
                cuady=cuady+4*y(i,j);
            else
                doby=doby+2*y(i,j);
            end
        end
        yint(D,j)=-y(1,j)-y(nn(j),j)+cuady+doby;
        R(D,j)=Dos(D)^(-B)*exp(-B*tf(D))*((1+Dos(D))/(1+exp(-
tf(D))))^(alfa*B)*(1+B*yint(D));
        plot (tf,R,'b')
        hold on
    end
end
end
```

Comentario: la constante γ es la velocidad de la onda en la figura 6.16.

6.13 Conclusiones

En este trabajo se ha considerado el denominado modelo “turnover”, específicamente definido por los siguientes problemas, constituidos por las ecuaciones diferenciales que se citan a continuación y sus correspondientes condiciones iniciales:

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} H(c) - k_{out} R, \quad R(0) = R_0$$

y

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} H(c)R, \quad R(0) = R_0$$

donde la función efecto $H(c)$ opera como estímulo o influencia la eliminación. A lo largo de este estudio se analizaron dos posibles funciones $H(c)$, la primera sencilla y lineal, la segunda basada en la función de Hill.

En el caso de estimulación se consideró $H(c) = 1 + h(c)$, y en el caso de eliminación $H(c) = 1 - h(c)$. Hemos visto que de hecho hay una solución única para los cuatro modelos analizados. Se obtuvo que:

$$R(t) > 1 \quad \text{para toda } t > 0$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} R(t) = 1$$

lo cual significa que la respuesta del organismo a la droga administrada en el tiempo $t=0$ decae completamente a un tiempo infinito. Además se probó que para los cuatro casos hay solamente un tiempo T_{max} en el que la respuesta del organismo es máxima. El tiempo en el que ocurre dicho máximo depende la dosis inicial D en la sangre. En los apartados 6.4 y 6.5 se analizó el comportamiento del pico de concentración ante variaciones de la dosis inicial, D , poniendo especial atención a dosis muy grandes y muy pequeñas. Sin embargo, los resultados no fueron realmente sorprendentes. Se encontró que en tres de los cuatro casos la respuesta máxima del organismo ocurre justo después de la administración de los medicamentos si la dosis inicial D se mantiene en pequeña cantidad. Análogamente, la máxima respuesta del organismo, ocurre después de un gran lapso de tiempo para grandes dosis iniciales de D . Es decir, se observó que:

$$\lim_{D \rightarrow 0} T_{max}(D) = 0$$

y

$$\lim_{D \rightarrow \infty} \frac{T_{max}(D)}{\ln D} = K$$

siendo K una constante positiva.

Solamente en el caso de estimulación, cuando la función $H(c)$ es lineal, el tiempo T_{max} , correspondiente a la máxima respuesta del organismo, pasa a ser una función independiente de la dosis inicial D . Esta situación se discutió en la primera parte del apartado 6.4 de este trabajo. Sin embargo, en los otros tres casos la situación es similar. Esto significa que no hay diferencia entre una función estimulante y una de eliminación, un resultado sorprendente. Además, tanto la versión lineal simple como una más refinada, correspondiente a la función de Hill, dan los mismos resultados generales. Sin embargo, los resultados que se obtuvieron, correspondientes a la dependencia del tiempo máximo de respuesta del organismo con las cantidades iniciales de

medicamento, sugieren que sería interesante considerar el comportamiento de dicho pico al variar la dosis inicial, D . Sería deseable saber si toma más tiempo en aparecer el pico si la dosis inicial se incrementa o si existe un cierto valor límite de D para el cual el tiempo necesario para alcanzar el pico no se incrementa más o aún decrece. Por lo tanto es necesario considerar la derivada de la función $T_{\max}(D)$, la cual describe el tiempo máximo en el que ocurre la máxima respuesta del organismo, dependiendo de la dosis inicial. Desafortunadamente fue imposible calcular esta derivada explícitamente, por lo tanto, se decidió estudiar este comportamiento, nuevamente para valores muy grandes de D y muy pequeños de D .

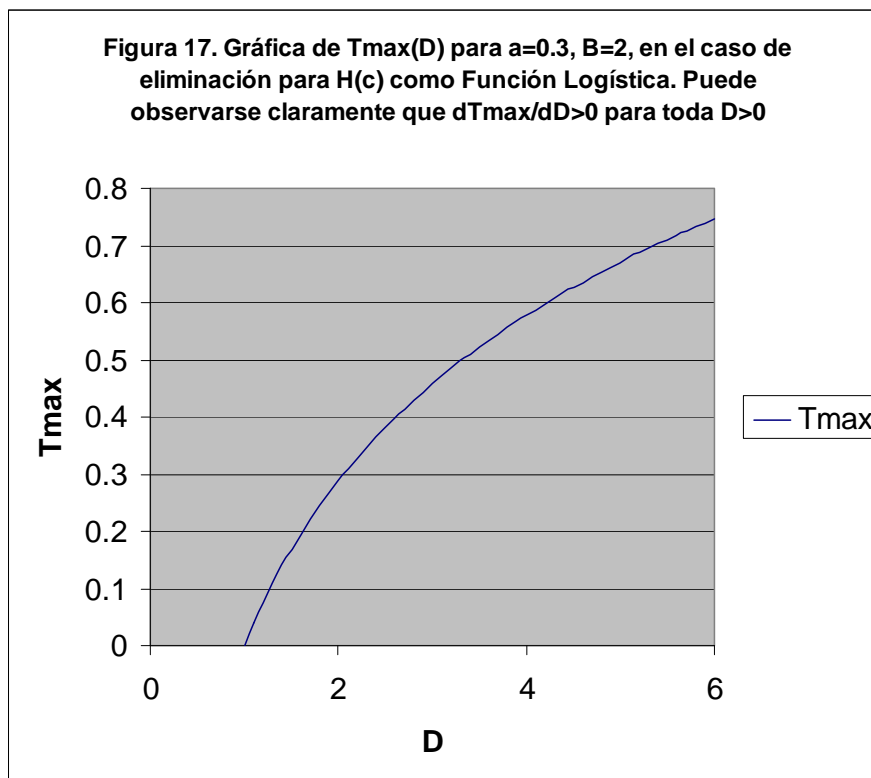
Claramente si $dT_{\max}/dD < 0$, para pequeños valores de D y $dT_{\max}/dD > 0$, para valores muy grandes de D , o viceversa, esto podría implicar que existe un mínimo o un máximo del tiempo que se tarda en alcanzar la respuesta máxima del organismo. Sin embargo, nuestro análisis no llegó a tal conclusión. Se encontró que en los tres casos en los que T_{\max} depende de la dosis inicial, D , para muy pequeñas dosis iniciales, el tiempo en que ocurre el máximo se incrementa para dosis crecientes, mientras que para muy pequeñas dosis iniciales, el tiempo en que ocurre el pico no varía para dosis iniciales crecientes; es decir:

$$\lim_{D \rightarrow 0} \frac{dT_{\max}}{dD} \geq 0$$

y

$$\lim_{D \rightarrow \infty} \frac{dT_{\max}}{dD} = 0$$

Desafortunadamente no es posible concluir nada a cerca de la posible existencia de un máximo o mínimo de T_{\max} a partir de estos datos. Sin embargo parece plausible sugerir que no hay tal extremal del tiempo de respuesta máxima, de hecho, el organismo tarda más tiempo en alcanzar su respuesta máxima conforme sea mayor la dosis inicial de medicamento; numéricamente se puede demostrar que ese es el caso.



Referencias Bibliográficas

- **Den Haag, Jacinta.** Time of Peak Response in Turnover Models in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Phd Thesis. June, 2003
- **Gabrielsson J., Jusko W.J. and Alari L.** Modeling of dose- response-time data: four examples of estimating the turnover parameters and generating kinetic functions from response profiles. *Biopharmaceutics Drug Disposition* 2000; 21: 41-52.
- **Zuideveld K.P., Maas H.J., Treijtel N., Hulshof J., van der Graaf P.H., Peletier L.A. and Danhof M.** A set-point model with oscillatory behavior predicts the time course of 8-OH-DPAT-induced hypothermia. *AJP Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001; 281: R2059-R2071.
- **Zuideveld K.P., Treijtel N., Maas H.J., Gubbens-Stibbe J.M., Peletier L.A., van der Graaf P.H., Danhof M.** A competitive Interaction Model Predicts the Effect of QAY-100,635 on the Time Course of R-(+)-8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin-Induced Hypothermia. *J. Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 330-338.
- **Dayneka N.L., Garg V. and Jusko W.J.** Comparison of ofur basic models of indirect pharmacodynamic response. *J. Pharmacokinet Biopharm* 1993; 21: 457-478. 43

7

Nuevos Métodos Matemáticos en Modelación Farmacéutica

María Durisova y Vladislav Dedik. *Basic Clinical Pharmacology and Toxicology*, 2005, 96, 335-342

Resumen: en años recientes han emergido varios métodos nuevos para modelación matemática, y el desarrollo de los modelos farmacocinéticos basados en estos métodos han llegado a ser una de las subdisciplinas orientadas a la aplicación de la modelación matemática que han crecido más rápidamente y de manera excitante. Las metas de este mini-repaso se dividen en dos:

- i) describir brevemente las ideas fundamentales de algunos nuevos métodos de modelación que aún no han sido ampliamente utilizados en farmacocinética, tales como los métodos basados en los siguientes conceptos: sistemas dinámicos lineales invariantes en el tiempo, redes neuronales artificiales, lógica difusa, fractales;
- ii) incrementar el interés científico en las aplicaciones de dichos métodos nuevos en farmacología, toxicología y las ciencias farmacéuticas mediante el bosquejo de algunos ejemplos de aplicación en los cuales se indica la buena concordancia y la perspectiva de estos métodos en la resolución de problemas farmacocinéticos.

Frecuentemente ocurre en la ciencia, que las herramientas, el conocimiento y las técnicas desarrolladas en un campo habilitan avances en otros campos. Esto aplica también a los métodos de construcción de modelos matemáticos, por ejemplo, las herramientas que han sido desarrolladas en los campos de matemáticas, ciencia computacional y sistemas de ingeniería. En contraste a los modelos para animales o enfermedades utilizados en farmacología, los modelos matemáticos son estructuras matemáticas las cuales, abstrayéndose de la realidad, permite formulaciones en términos matemáticos de consideraciones esenciales que supuestamente se presentan en los problemas del mundo real. La modelación matemática subyace en:

- i) La comprensión y apreciación del problema bajo estudio.
- ii) La representación matemática confiable de los fenómenos importantes.
- iii) La formulación de soluciones útiles.
- iv) La interpretación de los resultados matemáticos, es decir, la predicción o simulación basada en el modelo, y más.

Todo lo que se requiere para el uso práctico de los modelos matemáticos es entender dichos modelos apropiadamente y después aplicarlos al estudio de los fenómenos de interés en varios campos de la ciencia, incluyendo la farmacocinética. En esta área (la farmacocinética) los modelos matemáticos han jugado un papel vital, y los métodos para el desarrollo de modelos han llegado a ser muy comunes, siendo populares los modelos deterministas compartimentales lineales, los modelos basados fisiológicamente, y los modelos de población.

Junto a estos modelos, otros métodos de modelación en farmacocinética han emergido en años recientes, y el desarrollo de modelos farmacocinéticos ha llegado a ser una de las subdisciplinas de la modelación matemática orientada más excitante y que ha crecido más rápidamente.

Las metas de este mini-repaso se dividen en dos:

- i) delinear brevemente las ideas fundamentales de algunos métodos matemáticos que no han sido ampliamente utilizados en farmacocinética hasta ahora, por ejemplo, los métodos basados en los siguientes conceptos:
 - sistemas dinámicos lineales invariantes en el tiempo
 - redes neuronales artificiales
 - lógica difusa
 - fractales
- ii) incrementar el interés de los investigadores en farmacología, toxicología y ciencias farmacéuticas para que apliquen estos métodos, mediante el bosquejo de algunos ejemplos de aplicación en la resolución de problemas farmacocinéticos que indiquen el buen funcionamiento y las perspectivas de dichos métodos.

La razón por la que se seleccionaron los métodos listados arriba, es que conforme a nuestro entender, estos métodos exhiben un enorme potencial para hacer avanzar las fronteras de la farmacocinética, debido a que ofrecen la posibilidad de cambiar profundamente la naturaleza del modelo farmacocinético en sí. También se desea enfatizar que con esta selección no se pretende, de ninguna manera, despreciar la importancia de otros métodos promisorios e innovadores para la formulación de modelos matemáticos, que han aparecido en farmacocinética en los últimos años.

Debido a que este mini-repaso está principalmente dirigido a personas que no son expertas en matemáticas, no se describen con profundidad las formulaciones matemáticas de tales métodos. En lugar de ello, se dan las referencias bibliográficas para los lectores interesados, donde ellos no solamente pueden encontrar tales formulaciones sino también una cobertura adicional de los temas involucrados y también información acerca de paquetes de software disponible basados en los métodos mencionados.

7.1 Métodos Basados en los Conceptos de Sistemas Dinámicos Lineales Invariantes en el tiempo

La teoría de los sistemas Dinámicos (Luenberger, 1979) se ha empleado comúnmente para propósitos de modelación y control en las áreas de sistemas de ingeniería. El origen del formalismo matemático de esta teoría se puede encontrar en los principios de la década de 1890 cuando el físico-matemático O. Heaviside inventó un cálculo operacional que simplifica la solución de ecuaciones diferenciales (Heaviside, 1893). Los científicos farmacológicos comúnmente utilizan el término “sistema” como un sinónimo del cuerpo o parte del organismo. En la teoría de sistema dinámico, este término se entiende de otra forma. Esta forma puede ser elucidada mediante términos comunes en farmacología, mediante el siguiente ejemplo: Un perfil de concentración-tiempo de una droga en el torrente sanguíneo es habitualmente considerada como un monitoreo del proceso que se desarrolla en el organismo como consecuencia de la administración de la droga. Naturalmente, tal proceso es complejo y comprende principalmente: la liberación, la absorción, la distribución, el metabolismo, la eliminación de la droga, y el grado de toxicidad. Considerado desde el punto de vista de la teoría de los sistemas dinámicos, tal proceso puede ser formalmente representado utilizando el concepto de “sistema”. En esta representación el estímulo del proceso, por ejemplo, la entrada de la droga en el organismo, es considerada como la entrada al sistema, y la salida del proceso, por ejemplo el perfil de concentración-tiempo del medicamento en la sangre, es considerado como la salida del sistema (Durisova et al, 1998; Dedik et al, 2002). La palabra proceso implica el componente temporal esencial. Consecuentemente, un sistema que formalmente representa a un proceso, es realmente un sistema dinámico, debido a que el estado futuro de este sistema es consecuencia del estado pasado del sistema. Lo opuesto de dinámico es estático, refiriéndose a una condición que existe cuando una cantidad no depende del tiempo. Análogamente, el sistema que representa formalmente el comportamiento de la droga en el organismo, es realmente un sistema dinámico.

La razón de esto es que el comportamiento de la droga no depende solamente de la administración particular del medicamento sino también de “la historia del organismo” (es decir, de las entradas precedentes de la droga en el organismo) y también del estado patológico o fisiológico real del organismo. Si un sistema dinámico cumple con el principio de superposición y sus propiedades son constantes con respecto al tiempo, es un sistema dinámico lineal e invariante en el tiempo. Tal sistema se menciona por sencillez como sistema dinámico en esta sección. Un ejemplo: un sistema dinámico que formalmente representa el comportamiento de la droga en el organismo cumple el principio de superposición si varias entradas del medicamento introducidas simultáneamente producen el perfil de concentración-tiempo de la droga correspondiente a la suma de las entradas individuales de la droga. En general, un sistema dinámico definido en la forma ejemplificada líneas arriba especifica un par relacionado de dos perfiles temporales, el primero es el estímulo del proceso y el segundo es la salida del proceso. Tal sistema dinámico realmente es un sistema dinámico de una sola entrada y una sola salida. La comprensión del adjetivo “dinámico” presentado arriba es esencial en la teoría de sistemas dinámicos (Luenberger, 1979) Obviamente es muy diferente del significado común en farmacología, donde el estudio del comportamiento de la droga se refiere al estudio de la farmacocinética y el estudio del efecto de la droga se refiere como farmacodinamia. Sin embargo, el comportamiento de la droga, el efecto de la droga, y muchos otros procesos iniciados por la administración de la droga que se desarrollan bajo condiciones *in vitro*, *in situ* o *in vivo*, son procesos que exhiben el componente esencial temporal. Correspondientemente utilizando las herramientas de la teoría de sistemas dinámicos, estos procesos pueden ser formalmente representados por sistemas dinámicos. Posteriormente los sistemas involucrados pueden ser matemáticamente descritos mediante estructuras denominadas modelos dinámicos (Dedik et al, 2000), por ejemplo, los modelos que aproximan la evolución de los sistemas dinámicos a lo largo del tiempo. En general un modelo dinámico puede ser escrito en la forma de una ecuación diferencial o un conjunto de ecuaciones diferenciales. Esto está en fuerte concordancia con la última aseveración de que los modelos compartimentales deterministas lineales escritos en la forma de ecuaciones diferenciales lineales, por ejemplo, el modelo tradicional referido como modelos farmacocinéticos, son realmente modelos dinámicos, en la medida en que se toma en cuenta su naturaleza matemática.

Generalmente la determinación de un modelo dinámico del proceso bajo estudio es una tarea complicada y consumidora de tiempo debido a la carencia de información a priori disponible a cerca de un estructura aproximada de tal modelo en la gran cantidad de situaciones que pueden prevalecer en la práctica. Para cubrir esto se diseñó una nueva tecnología de modelación (Dedik y Durisova, 1994, 1995 y 1996) que consiste de los siguientes pasos básicos: En el primer paso se adopta la representación formal del proceso bajo estudio por medio del sistema dinámico, especificando el estímulo y las salidas del proceso, es decir la entrada y salida del sistema dinámico, respectivamente; en el segundo paso, la función denominada respuesta de frecuencia del sistema dinámico es calculada como un cociente entre la transformada de Fourier de la salida entre la transformada de Fourier de la entrada (Debnath, 1995; Dedik y Durisova, 1994, 1995 y 1996). La respuesta de frecuencia del sistema dinámico puede ser considerada la huella del sistema dinámico, debido a que es la función inherente que no solamente caracteriza por completo al sistema dinámico sino que también provee de información única a cerca del sistema dinámico, necesaria para la determinación de un modelo dinámico apropiado de la dinámica del sistema; en el tercer paso, el modelo dinámico de la dinámica del sistema se determina en base a la respuesta de frecuencia del sistema. En el último paso el modelo se redefine mediante procedimientos iterativos y se determina la salida de este modelo para aproximar la respuesta medida del sistema bajo estudio. Las principales ventajas de esta técnica de modelación son las siguientes:

- 1) la respuesta de frecuencia visualiza propiedades del sistema dinámico que no son evidentes a partir de los datos de entrada y salida del sistema dinámico (Dedik y Durisova, 2002 a), o en otras palabras, ofrece una manera eficiente de visualizar propiedades no visibles de la dinámica del sistema.

- 2) Basado en la respuesta de frecuencia del sistema dinámico el procedimiento de modelación puede ser iniciado mediante un procedimiento no iterativo, sin requerir estimaciones iniciales de los parámetros del modelo. Esto simplifica marcadamente el procedimiento de modelación y lo hace más rápido.
- 3) Esta tecnología da la posibilidad de usar estructuras matemáticas idénticas para la determinación de los modelos matemáticos dinámicos de varios procesos diferentes. Esto último está en estricto contraste con los modelos mutuamente diversos, empleado comúnmente en los métodos de modelación farmacocinética, farmacodinámica y farmacocinética-farmacodinámica.

Los siguientes ejemplos de aplicación de esta tecnología pueden ser hallados en la literatura: modelación de la disolución de la droga (Durisova y Dedik, 1997; Dedik y Durisova, 2002 d). La modelación del comportamiento de la droga en el organismo (Durisova et al, 1998), la modelación de la circulación de la droga en el torrente sanguíneo (Dedik y Durisova, 1994 y 1996), la modelación de la formación de metabolitos provenientes de medicamentos parenterales (Dedik y Durisova, 2002 a; Popovic, 2004) o la modelación del efecto de la droga (Dedik et al, 2003).

Como era de esperarse, el significado biológico de los parámetros del modelo dinámico resultante de cada uno de los procesos dados depende fundamentalmente de la naturaleza del proceso en particular, es decir, de cual es el estímulo y cuál es la salida del proceso. Los modelos dinámicos determinados en la forma delineada arriba proveen descripciones fenomenológicas del proceso bajo estudio. Además, estos modelos pueden ser utilizados para varios propósitos, dos de ellos como se ilustran mediante los ejemplos siguientes: 1) el primer ejemplo presenta la forma en que un modelo dinámico que provee una descripción fenomenológica del proceso bajo estudio, puede ser utilizado para seleccionar un modelo dinámico basado en mecanismos, para el proceso dado (Durisova et al, 1995). En el último estudio, el modelo dinámico basado en mecanismo fue desarrollado para describir el proceso de la biodisponibilidad de la gentamicina en la circulación sanguínea después de una administración intratecal de gentamicina a puercos de Guinea. Este modelo dio la posibilidad de desentrañar y cuantificar cuatro diferentes fracciones retardadas en el tiempo de la dosis de gentamicina, cada uno entrando al torrente sanguíneo a través de diferentes trayectorias. 2) El segundo ejemplo esta basado en la propiedad única del modelo dinámico por ejemplo, en relación al factor que si en cada uno de los modelos se determinó utilizando un par de perfiles de entradas y salidas del sistema dinámico, permite tanto predecir las salidas del sistema dinámico que podrían resultar de otras entradas del sistema dinámico, o viceversa, determinar las entradas al sistema dinámico necesarias para alcanzar las salidas requeridas del sistema. Esta propiedad puede ser muy eficientemente utilizada para el ajuste de modelos de horarios de dosis especialmente de aquellas sustancias y drogas que exhiban índices terapéuticos muy cerrados o costos muy altos por ejemplo, los modelos específicos para un paciente que proveen descripciones fenomenológicas del comportamiento del factor VIII en pacientes con hemofilia A fueron determinadas empleando una dosis de prueba del factor VIII, administrados a pacientes en una infusión de corto tiempo antes de intervención quirúrgica (Durisova et al, 1998). Posteriormente estos modelos fueron utilizados para ajustar la dosificación por bolos múltiples a pacientes específicos (Dedik et al, 2000) o infusiones continuas variantes en el tiempo del factor VIII para el tratamiento postquirúrgico de los mismos pacientes (Durisova y Dedik, 2002), ayudando a alcanzar y mantener los niveles del factor VIII en los pacientes especificados por requerimientos de tratamiento. En general, los métodos empleados en los dos últimos estudios pueden ser utilizados para ahorro y optimización del costo terapéutico efectivo e individualización de la dosificación de varios drogas, permitiendo que el comportamiento de estas drogas en el organismo cumplan el principio de superposición.

7.2 Métodos basados en el Concepto de Redes Neuronales Artificiales

Junto a las relaciones lineales tratadas en la sección previa, hay muchas interrelaciones en el mundo real que son no lineales, es decir, las relaciones que no cumplen con el principio de superposición. La modelación por redes neuronales artificiales (ANN) es una de las más recientes y poderosas herramientas de modelación que han emergido recientemente para el estudio de interrelaciones no lineales complejas. La modelación ANN ha sido desarrollada en el área de la ciencia computacional denominada inteligencia artificial, la cual se inspira en la simulación de la habilidad de procesamiento del cerebro humano. La idea básica de la modelación ANN puede ser rastreada hasta 1943, cuando se hizo el primer intento de modelar la operación de una neurona biológica (Mc Cullough y Pitts, 1943) en principio, el modelo ANN consiste de varios elementos simples de procesamiento denominados nodos, o neuronas artificiales, que simulan neuronas biológicas y de conexiones ponderadas entre los nodos que simulan la función de la red neuronal biológica. El modelo ANN es una estructura compleja, formada por las denominadas capas, que corresponden a capas de entrada, capas ocultas y capas de salida. Cada una de las capas pueden tener un número diferente de nodos. La capa de entrada recibe información a cerca del problema bajo estudio. Las capas ocultas procesan la información iniciada en la entrada. La capa de salida es la respuesta observable. Las entradas, multiplicadas por las conexiones ponderadas, son sumadas en un principio y después hechas pasar a través de una función denominada función de transferencia, hasta originar la salida del modelo ANN. La modelación ANN es típicamente llevada a cabo en dos fases: la primera fase es denominada la fase de entrenamiento. Esta fase consiste en definir el entrenamiento de los datos de entrada y de salida. Se puede decir que el modelo ANN aprende cuando la diferencia entre las salidas observadas y las predichas es minimizada mediante un ajuste iterativo de los factores de ponderación de las conexiones de este modelo. Como resultado del aprendizaje, se obtiene una matriz de las ponderaciones de las interconexiones del modelo ANN, la cual es adecuada para un gran número de predicciones correctas del conjunto de datos de entrada administrados. La fase de entrenamiento es considerada completa cuando el modelo ANN alcanza la exactitud deseada, es decir, cuando el modelo produce las salidas requeridas para una secuencia dada de los datos de entrenamiento. Tan pronto como el modelo ANN funciona bien con los datos de entrenamiento, es necesario probar lo que el modelo puede hacer con datos diferentes a los usados durante la fase de entrenamiento. Este es el papel de la segunda fase de la modelación ANN, denominada fase de predicción. En esta fase los nuevos datos de entrada son remitidos al modelo ANN, con el objetivo de evaluar si este modelo puede predecir las salidas también para esos datos de entrada. Los valores predichos son comparados con los experimentales para ver que también se está comportando el modelo. La tarea más crítica en el desarrollo del modelo ANN es la determinación del número apropiado de capas ocultas y de nodos ocultos. El principal contraste entre la modelación basada en un algoritmo de cómputo común y la modelación ANN es que el primero puede llevar a cabo solamente la tarea para la cual fue diseñado., mientras que un programa para modelación con ANN es una máquina de aprendizaje. La naturaleza adaptable de los modelos ANN hacen de ellos una herramienta muy prometedora especialmente para áreas donde se cuenta solo con un conocimiento incompleto acerca del problema bajo estudio pero donde hay disponibles algunos datos que pueden utilizarse para entrenamiento.

La modelación ANN ha sido aplicada a numerosos problemas de considerable complejidad en diversos campos de la ciencia, incluyendo investigación farmacéutica, como se documenta en una edición especial del *Journal of Advanced Delivery Reviews* (2003, 55, 9) dedicado a esta técnica de modelación. La función flexible de los modelos ANN permite también la aplicación exitosa de los modelos a la resolución de problemas farmacocinéticos, como puede ilustrarse mediante los siguientes ejemplos:

- 1) los modelos ANN pueden emplearse en la predicción de las concentraciones de droga en el plasma así como el pico de concentración máxima, en base a los niveles observados en el plasma y los parámetros relacionados a las condiciones del paciente,

como se ejemplifica con los antibióticos de aminoglucósidos (sulfato de arbecacina y sulfato de amicacina) administrados a pacientes con enfermedades severas (Yamamura et al, 1998m 2003 a y 2003 b). En los estudios administrados, el comportamiento predictivo de la modelación ANN mostró ser superior al predicho por análisis de regresión lineal múltiple. Además, la modelación ANN dio la posibilidad de desentrañar las relaciones no lineales entre las características farmacocinéticas de los aminoglucósidos administrados y la gravedad de los pacientes, así como identificar aquellos pacientes cuyos niveles de plasma de los antibióticos aminoglucósidos administrados fueran cayendo debajo del intervalo de eficacia. Estos hallazgos son muy importantes debido a que pueden ser utilizados para obtener ventaja en la determinación de los horarios de dosificación de los aminoglucósidos considerados para pacientes severamente enfermos.

- 2) Otro ejemplo es el examen de la aplicabilidad de la modelación ANN en el análisis de datos farmacocinéticos poblacionales (Chow et al, 1997) como fue documentado en el último estudio las relaciones observadas y predichas para la concentración de las drogas, obtenidas mediante la modelación ANN, fueron similares a aquellas obtenidas mediante un algoritmo farmacocinético poblacional estándar, NONMEM. Esto significa que la modelación ANN puede servir como una nueva alternativa para el análisis farmacocinético poblacional estándar.
- 3) Los siguientes ejemplos muestran la utilización de la modelación ANN para facilitar del diseño de sistemas controlados de liberación de drogas y para sobrellevar las limitaciones inherentes de la repuesta tradicional de la metodología superficial (Sun et al, 2003). Como se puede inferir a partir del repaso previo, la técnica de optimización simultánea multiobjetivos basada en el modelo ANN es una herramienta poderosa para la investigación fundamental de los efectos de varios factores de formulación y de proceso sobre el comportamiento de los sistemas de liberación de drogas controlados
- 4) El ejemplo final producido en esta sección es el uso de la modelación ANN para la predicción de los parámetros farmacocinéticos de las drogas a partir de las estructuras de las drogas (Turner et al, 2004). El último estudio empleaba la modelación ANN para predecir el aclaramiento sistemático y renal, la fracción de enlace a las proteínas del plasma, y el volumen de la distribución en estado estacionario de una serie de drogas estructuralmente diferentes. Las predicciones estuvieron basadas en descriptores teóricamente derivados de las estructuras de las drogas consideradas, las cuales numéricamente codificaban características predominantes de las moléculas de las drogas.

Como se documentó en el trabajo mencionado, la mayoría de los valores predichos del aclaramiento sistemático y renal y el volumen de distribución en estado estacionario de las drogas consideradas concordaban muy bien con los valores experimentales para los parámetros considerados. Además, las predicciones de la fracción enlazada a las proteínas del plasma fueron alentadoras particularmente para las drogas con alto enlace proteínico. Estos resultados indican un potencial prometedor de la modelación ANN en la fase de preliminar en el desarrollo de nuevos fármacos.

7.3 Métodos Basados en Lógica Difusa

Además, del modelo ANN, hay otros métodos de modelación relativamente nuevos que tienen que ver relaciones no lineales complejas, el cual está basado en la conocida como lógica difusa (Babuska1998). Los fundamentos de este tipo de lógica pueden ser puestos en claro como sigue: En general, se puede visualizar a las variables como conjuntos y utilizar teoría de conjuntos. En la teórica tradicional de conjuntos, un objeto es un miembro completo o un no miembro del conjunto. Por ejemplo, utilizando términos comunes de farmacología, un valor de la concentración plasmática de una droga puede ser un miembro del conjunto terapéutico o del conjunto tóxico. En contraste a la teoría tradicional de conjuntos, la visión del mundo de la

lógica difusa es puesta en operación para propósitos computacionales a través por medio del uso de conjuntos difusos para involucrar el concepto de valores verdaderos entre “completamente verdadero” y “completamente falso”.

El concepto de lógica difusa fue introducido por el ingeniero eléctrico y científico Z. Lotfi a mediados de los 1960, originalmente como una herramienta para modelar la incertidumbre del lenguaje natural (Lotfi 1965). En la teoría de conjuntos difusos, un objeto puede ser un miembro parcial de un conjunto. Un ejemplo: el valor de la concentración de una droga, puede ser un miembro parcial del conjunto terapéutico y simultáneamente miembro parcial del conjunto tóxico, debido a que esos dos conjuntos se pueden traslaparse. Cada objeto de un conjunto difuso tiene un grado de numeración dentro del conjunto que está definido por una función matemática, llamada la función de membresía. En la teoría de conjuntos tradicional, un objeto que es un miembro completo de un conjunto exhibe el valor de membresía de 1 y un objeto que no es miembro de un conjunto exhibe el valor de membresía de cero. En un conjunto difuso los objetos pueden tener grados de membresía sobre un intervalo continuo real con los puntos extremos cero y uno, los cuales representan no membresía o membresía completa, respectivamente. En la teoría tradicional de conjuntos, las reglas de decisión son estructuradas como árboles de resolución, basados sobre la lógica bivalente. Un ejemplo: Las dosis de la droga es moderada o no y la respuesta del paciente es buena o no. En la teoría de conjuntos difusos, las reglas de decisión *el sí condicional-consecuentemente* (if-then) se emplean para establecer relaciones cuantitativas entre las variables de entrada y salida. Por ejemplo: si la dosis de la droga es principalmente moderada entonces la respuesta del paciente deberá ser buena hasta cierto grado. A nivel computacional los modelos de lógica difusa pueden ser rearrreglados como estructuras matemáticas flexibles, las cuales son similares a los modelos ANN. La razón de esto es que los modelos de lógica difusa al igual que los modelos ANN son diseñados para imitar la manera en que el cerebro humano tiende a clasificar la información, y ambos se aproximan a una enorme clase de relaciones no lineales complejas entre las variables de entrada y salida hasta un grado de exactitud deseado. El procedimiento de construcción de los modelos de lógica difusa puede ser divididos típicamente en las siguientes fases básicas: la primera fase es recolectar todas las variables de entrada y salida. Por ejemplo, utilizando términos comunes de farmacología, tales variables de entrada pueden ser: la edad, la concentración de la droga en el plasma, la duración de la dosis terapéutica, o la severidad de la enfermedad de los pacientes que toman la droga, mientras que las variables de salida son las respuesta de los pacientes. En la siguiente fase se definen un conjunto de reglas (if-then). La tercera fase representa el mapeo de las entradas a las salidas y la determinación de las funciones de membresía. En la fase final, el comportamiento predictivo del modelo de lógica difusa es evaluado comparando las salidas predichas por este modelo para un conjunto de datos de entrada, no utilizado durante el proceso de entrenamiento. El modelo típico de lógica difusa consiste de (Babuska, 1998):

- una regla base,
- las funciones de membresía y
- un procedimiento de inferencia

La modelación con lógica difusa ha sido ampliamente utilizada en el campo de control de proceso, donde la idea es convertir el conocimiento de un humano experto en reglas difusas. Además los métodos de modelación con lógica difusa proveen de soluciones interesantes para diversos problemas farmacológicos y farmacocinéticos (Sproule et al, 2002). Por ejemplo: 1) la factibilidad de la modelación con lógica difusa fue demostrada en el estudio de la farmacocinética del litio en pacientes ancianos con depresión (Sproule et al, 1997). En el estudio mencionado, el modelo de lógica difusa fue desarrollado y ensayado para predecir las concentraciones de litio en el suero, empleando las siguientes variables de entrada: la edad, el peso, la creatinina en el suero, la dosis de litio a los pacientes y el tiempo transcurrido desde la última dosis recibida por los pacientes. De acuerdo a los resultados del modelo, la edad y el peso de los pacientes no influencia el comportamiento farmacocinético del litio en los pacientes. Un estudio análogo fue llevado a cabo empleando la modelación de lógica difusa en la

evaluación de la farmacocinética de alprazolam en la salud de voluntarios (Kilic et al, 2002). Como se puede deducir de los resultados del último estudio, el modelo de lógica difusa produjo, en promedio, mejores resultados que los obtenidos por simulación mediante farmacocinética clásica con el algoritmo BOOMER (Bourne, 1989). 2) Otro ejemplo es el método de simulación basado en la modelación con lógica difusa que fue propuesto (Nestorov, 2001) para alcanzar las siguientes metas: i) modelar y simular la variabilidad fisiológica en farmacocinética y toxicocinética en poblaciones; ii) estudiar la variabilidad e incertidumbre en farmacocinética y toxicocinética en situaciones cuando solamente se dispone de información semicuantitativa, cualitativa y vaga acerca de los parámetros de los modelos que describen la farmacocinética y toxicocinética del medicamento. El estudio mencionado demostró claramente que una incorporación de las medidas de variabilidad e incertidumbre en los modelos desarrollados proveen de resultados más significativos, comparados con los resultados de tecnologías de modelación basados exclusivamente en valores promedio, comúnmente utilizados para actualizar. Sin embargo, la gran ventaja del método propuesto en el último estudio es en este método que puede ser implementado en una etapa muy temprana de un estudio farmacocinético o toxicocinético, cuando los resultados de este método puede proveer de las bases para tomar decisiones basadas en información, y consecuentemente para acelerar y mejorar la calidad del trabajo de investigación. 3) el siguiente ejemplo es el ajuste de l funcionamiento de los modelos de lógica difusa en la predicción de los coeficientes de permeabilidad de la piel, de varios compuestos en base a las características fisicoquímicas de los compuestos considerados, las cuales estaban publicadas en bases de datos disponibles (Pannier et al, 2003). El estudio mencionado probó que la modelación con lógica difusa es una herramienta prometedoras en esta área de aplicación, debido a que dio resultados al menos tan buenos, pero casi siempre mucho mejores que los modelos tradicionalmente empleados en las predicciones de los coeficientes de permeabilidad en la piel de varios compuestos. 4) las predicciones de la biodisponibilidad oral de compuestos en base a sus estructuras moleculares (Hirono et al, 1994, Pintore et al, 2003), sirven como otros ejemplos en la aplicación de la modelación con lógica difusa a la farmacocinética.

Como se documentó en los estudios anteriores, despreciando la diversidad y la complejidad de las estructuras de los compuestos investigados, el desarrollo de los modelos de lógica difusa dan información valiosa acerca de los factores que influyen la biodisponibilidad oral de dichos compuestos. Recientemente, una gran cantidad de investigación relacionada ha sido enfocada al desarrollo de métodos para la denominada modelación neuro-difusa, la cual explota la similitud funcional entre la lógica difusa y los modelos ANN. Estas técnicas podrían ser satisfactoriamente empleadas en una gran variedad de áreas en medicina, como se encuentra documentado en la literatura (Nauck y Kruse, 1999; Catto et al, 2003).

7.4 Método basado en el Concepto de Fractales

Las hipótesis fundamentales de la determinación tradicional de los modelos compartimentales lineales son las suposiciones de mezclado homogéneo e instantáneo en los compartimientos del organismo después de la administración de una droga, sin embargo, estas suposiciones son contrarias a la evidencia dada por la complejidad anatómica y fisiológica del organismo. Correspondientemente, junto a los métodos capaces de involucrar las relaciones complejas no lineales consideradas en las dos secciones previas, ha surgido un nuevo método en farmacocinética que hace posible describir y poner en claro las influencias de la heterogeneidad estructural y fisiológica del organismo sobre los procesos que la droga administrada sobrelleva en el organismo. Este método esta basado en el concepto *fractal*. Dicho concepto fue introducido por el matemático Mandelbrot (1976), como respuesta a la necesidad de una explicación más sofisticada de numerosos fenómenos comúnmente encontrados en la naturaleza. El término se deriva de la palabra latina *fractus*, que significa fragmentado o irregular. El término *fractal* se aplica a objetos complejos que no pueden ser caracterizados por una escala espacial (Mandelbrot 1982; Ben Abraham & Havlin 2000). Tales objetos pueden ser generados por mecanismos estocásticos o mecanismos deterministas no lineales. Además de la

falta de una escala espacial bien definida. Las dos principales características de los objetos fractales son los siguientes:

- i) amplio grado de heterogeneidad
- ii) autosimilitud geométrica

La última significa que partes de un objeto fractal son copias exactas más pequeñas del objeto fractal completo. Las implicaciones fisiológicas del concepto fractal son serias debido a que las estructuras fractales son ubicuas en objetos vivientes. Por ejemplo, estructuras fractales biológicas pueden encontrarse en ramificaciones del árbol bronquial, arterias o neuronas, en la microarquitectura de los huesos y en los capilares colectores del sistema urinario, en los sistemas de ductos de la bilis, etc. Sin embargo, los objetos biológicos que exhiben las estructuras fractales no pueden ser caracterizados por una autosimilitud geométrica. La razón de ello es que partes de los objetos biológicos fractales reensamblan los objetos completos en lugar de llegar a ser copias exactas de los objetos completos. Correspondientemente, los objetos biológicos con estructuras fractales se pueden especificar mediante una autosimilitud estadística. El concepto de fractal también se extiende a procesos complejos que no pueden ser caracterizados por una escala temporal bien definida. El proceso es fractal si una variable, que es función del tiempo, sobrelleva cambios característicos que son similares sin importar el intervalo de tiempo bajo el cual son observados. El proceso fractal genera fluctuaciones a lo largo de múltiples escalas de tiempo. Ejemplos de procesos fractales biológicos incluyen: los procesos de multiplicación en la evolución del DNA, los procesos controlados por difusión, la fluctuación de los latidos de un corazón sano, las fluctuaciones del biorritmo de un humano sano, etc. Los estudios pioneros dedicados al uso del concepto fractal en el área de la farmacia y la farmacocinética pueden ser encontrados en la literatura a finales de la década de los 80's y mediados de los 90's (Koch, 1993; Macheras et al, 1996). Recientes aplicaciones interesantes del concepto fractal en farmacocinética incluyen:

- 1) Una explicación de un comportamiento farmacocinético no clásico de la droga antiarrítmica amiodarona (Weiss, 1999). El estudio mencionado empleaba el concepto de tiempo fractal y la hipótesis de que la distribución anómala de los tiempos de **sojourn** de las moléculas de amiodarona en la fase tisular es una consecuencia de eventos de entrapamiento y por lo tanto las moléculas de amiodarona son regresadas a los sitios de enlace y poseen un amplio espectro de rapidezces de liberación.
- 2) El siguiente ejemplo corresponde al desarrollo de un modelo farmacocinético basado fisiológicamente para la droga mibefradil administrada a perros, con el objetivo de elucidar la reducción del tiempo de dependencia del aclaramiento hepático de la droga administrada (Fuite et al, 2002). Con el fin de alcanzar el objetivo, se desarrolló un formalismo especial en dicho estudio que fue capaz de combinar compartimientos fractales y bien agitados en el organismo. Este formalismo estuvo basado en la consideración de que el hígado, es decir el órgano en el cual toma lugar el proceso de la eliminación del mibefradil, acarrea una firma de objeto fractal. Basado en los resultados obtenidos, el estudio mencionado favoreció la interpretación de que la estructura fractal del hígado reduce la rapidez del metabolismo y aclaramiento del mibefradil durante el curso del tiempo.
- 3) El desarrollo de un modelo para el transporte heterogéneo de los materiales en los sistemas circulatorios de mamíferos basado en redes fractales para la simulación del árbol vascular y de la hidrodinámica del flujo de sangre (Dokoumetzidis y Macheras, 2003) sirve como otro ejemplo del uso del concepto fractal en farmacocinética. El modelo desarrollado en este estudio fue validado empleando datos de concentración de verde de indocianina en sujetos humanos y perros después de administración intravenosa del colorante. Los resultados obtenidos revelaron que el modelo describía adecuadamente la fase de mezclado inicial del verde de indocianina en el sistema circulatorio en ambas especies. Además, dichos resultados indicaron que el escalamiento a la farmacocinética de interespecies requiere de consideraciones

hidrodinámicas geométricas realistas del substrato. la razón de ello es que en varias especies los procesos de mezclado intravascular no cumplen las leyes alométricas simples que dependen exclusivamente del tamaño del organismo. Correspondientemente, el modelo desarrollado (Dokoumetzides y Macheras, 2003) abre nuevas perspectivas en estudios que tienen que ver con la disposición de trazadores intravasculares, los cuales pueden ser empleados para varios propósitos (Karalis et al., 2004). Como se documenta en el último estudio, el modelo mencionado puede ser empleado para analizar el dato de la dilución del indicador y estimar varios parámetros fisiológicos, tales como salidas cardíacas, volúmenes parciales de sangre y los correspondientes tiempos promedio transitorios de dichas sustancias en el organismo. Las características importantes del método propuesto con base en el modelo mencionado (Karalis et al. 2004) son las siguientes: i) da la posibilidad de suprimir los efectos de recirculación de un trazador, el cual es uno de los principales objetivos de las técnicas publicadas previamente para el análisis de los datos de la dilución del indicador; ii) puede ser utilizada no solamente para el análisis de datos reales del indicador sino también para simular experimentos virtuales con trazadores en los cuales los sitios de administración y muestreo pueden ser establecidos en posiciones precisas, dependiendo de los parámetros recirculatorios que se deseen estimar.

- 4) El último ejemplo a mencionar en esta sección es la forma innovadora propuesta para abordar procesos relacionados a la absorción gastrointestinal de la droga (liberación de la droga, disolución, tránsito y captación en el tracto gastrointestinal), empleando el concepto de fractal (Macheras & Argyrakís 1997; Dokoumetzidis et al. 2004). Los estudios anteriores produjeron argumentos detallados basados-fisiológicamente que fundamentan la trayectoria sugerida que puede ser burdamente resumida como sigue: i) los procesos involucrados en la absorción gastrointestinal de la droga son heterogéneos, debido a que toman lugar en las interfases de diferentes fases, por ejemplo: en las fronteras líquido-sólido y líquido-membrana; ii) estos procesos ocurren bajo ambientes variables no bien agitados; iii) por consiguiente, estos procesos no pueden ser descritos apropiadamente por medio de los conceptos de homogeneidad y compartimentos bien mezclados, como en el caso de los modelos compartimentales lineales deterministas. Como se anticipó en los estudios anteriores, el uso del concepto fractal, puede ayudar a mejorar la comprensión de los fenómenos de la absorción de drogas administradas oralmente. La principal importancia de los métodos de modelación basados en el concepto fractal en farmacocinética subyace en la necesidad de una mejor comprensión de muchos objetos y procesos fractales que juegan papeles predominantes en el destino de las drogas en el organismo. Sin embargo, tales métodos de modelación aún están en las etapas formativas de desarrollo y su máxima importancia como herramienta de investigación en este campo aún no ha sido completamente establecida.

7.5 Conclusión

Los métodos para la construcción de modelos matemáticos delineados en esta minirevisión, dan como resultado modelos que pertenecen a una amplia clase de modelos denominados modelos “*in silico*”. El término “*in silico*” ha sido ingeniosamente acuñado análogamente a los términos *in vitro*, *in situ* o *in vivo*, tomando como inspiración que el silicón es el material semiconductor más comúnmente utilizado en el mundo. Este término hizo su aparición cuando fue posible ejecutar un modelo matemático basado en un algoritmo computacional, llevándose a cabo las pruebas en un chip de computadora, es decir, cuando fue posible llevar a cabo los procedimientos mediante el uso de la computadora. En el presente, probablemente el modelo *in silico* más frecuentemente utilizado en farmacocinética son aquellos diseñados para predecir propiedades LADMET (liberación, absorción, distribución, metabolismo, eliminación y toxicidad) de nuevos candidatos a medicamentos (Agoram et al; 2001, Boobis et al, 2002; Waterbeend y Gifford, 2003). Sin embargo, mientras más se tome en cuenta la naturaleza

matemática de estos modelos, ellos tienen que ver más con los métodos tradicionalmente utilizados en el área específica, predominantemente con soluciones numéricas de ecuaciones diferenciales mediante procedimientos iterativos en el dominio del tiempo. Despreciando esto, los últimos modelos, así como los modelos de ANN y de lógica difusa bosquejados en este minirepaso, son herramientas matemáticas muy importantes. La razón de ello es que las tecnologías de la química combinatoria y el barrido del amplio espectro de drogas, corrientemente dan la posibilidad de la generación de una gran cantidad de nuevos candidatos a medicamentos cada año. Sin embargo, naturalmente para barrer todos esos compuestos experimentalmente y determinar sus propiedades farmacocinéticas, sería necesario consumir mucho tiempo, requiriéndose muchos recursos. Consecuentemente los avances en los modelos computacionales para un prebarrido de las propiedades farmacocinéticas de nuevos compuestos, darán la posibilidad de diseñar modelos computacionales con capacidad de predicción cada vez mejor, que a su vez ayudarán a economizar dinero y tiempo en el complejo proceso de desarrollo de los medicamentos. Análogamente a los modelos matemáticos que se emplean en diversas áreas científicas, ellos no necesariamente son los modelos matemáticos correctos en el campo de la farmacocinética, y la obtención de resultados de modelación consistentes con las observaciones farmacocinéticas no implican que los modelos farmacocinéticos desarrollados sean los únicos que apliquen, o siquiera que ellos sean los correctos. Además, las descripciones matemáticas que proveen los modelos farmacocinéticos no son explicaciones y en sí mismos nunca proveen de soluciones completas a los problemas farmacocinéticos. Adicionalmente, todas las técnicas para construcción de modelos matemáticos exhiben sus propias limitaciones inherentes. Esto también aplica a los métodos delineados en el presente minirepaso, aunque las limitaciones de los métodos mencionados no se discuten en este texto. Las razones son las siguientes: La discusión de las limitaciones matemáticas va más allá del enfoque de esta minirevisión, y la discusión de las limitaciones farmacocinéticas requeriría mayor experiencia farmacocinética con los métodos considerados que la que actualmente se tiene disponible.

Los métodos de modelación delineados arriba tienen las siguientes tres características comunes: i) han sido motivados por la intención de lograr avances en las técnicas de modelación y por el rápido crecimiento de la potencia de computadoras disponibles; ii) Están basados en un mapeo de un conjunto de datos de entrada a un grupo de datos de salida, sin importar que el procedimiento de mapeo sea diferente en cada uno de esos métodos; iii) no han sido ampliamente utilizados en el campo de la farmacocinética hasta ahora. Sin embargo, los métodos delineados en esta minirevisión junto con otros enfoques innovadores para la modelación matemática son muy importantes en el campo de la farmacocinética, debido a que tienen el potencial de incrementar continuamente la eficiencia de la modelación en el campo y por lo tanto obtener una comprensión cada vez mejor de la esencia del comportamiento de las drogas bajo condiciones *in vitro*, *in situ* e *in vivo*. Esto requiere de la experiencia de modeladores matemáticos que sean capaces de tomar ventaja de los poderosos métodos matemáticos, mientras que al mismo tiempo mantengan el modelo apegado a la realidad a través de colaboraciones cercanas con científicos que le den un sentido farmacocinético a partir de directrices farmacológicas y farmacéuticas. Por otra parte, los farmacólogos y los farmacéuticos necesitan expresar su propio sentir en la comprensión y apreciación de cuáles de las características de la modelación matemática encajan en el campo de la farmacocinética. Inevitablemente, una buena comunicación entre las partes interesadas en el campo dado es un prerequisite necesario para la introducción, aceptación y uso de los nuevos métodos para la construcción de modelos farmacéuticos matemáticos computacionales. Sin embargo, tal desarrollo innovador representa habitualmente un proceso complicado y consumidor de tiempo. Las razones principales de ello, son probablemente las siguientes: i) las fronteras tradicionales entre las ciencias farmacocinéticas/farmacológicas y las matemáticas, así como las diferencias estrictas entre los lenguajes y terminología utilizados en los diversos campos profesionales; ii) la complejidad de los conceptos matemáticos; iii) la carencia de experiencia en el uso de métodos de modelación, incertidumbre acerca de los métodos y la información inadecuada acerca del beneficio; iv) el deseo de no separarse de las técnicas de modelación tradicionales en farmacocinética. Dejando a un lado estos problemas creemos fervientemente que la aplicación

de nuevos métodos de modelación en el campo de la farmacocinética se incrementará definitivamente más y más en el futuro cercano, asegurando que reportes acerca del uso exitoso de estos métodos en la literatura farmacéutica se elevará y que se empezarán a desarrollar poderosos paquetes de software amigables al usuario, y que utilicen métodos de modelación innovadores que serán continuamente ofrecidos a los investigadores teóricos y experimentales en farmacocinética clínica.

Referencias Bibliográficas.

- Agatonovic-Kustrin, S. & R. Beresford:** Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2000, **22**, 717–727.
- Agoram, B., W. S. Woltoz & M. B. Bolger:** Predicting the impact of physiological and biochemical process on oral bioavailability. *Adv. Drug Del. Rev.* 2001, **50**, S41-S67.
- Babuska, R.:** *Fuzzy modeling for control.* Kluwer Academic Publishers, Boston, USA, 1998.
- Ben-Avraham, D. & S. Havlin:** *Diffusion and reactions in fractals and disordered systems.* Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2000. Boobis, A., U. Gundert-Remy, P. Kremers, P. Macheras & O. Pel342. In silico prediction of ADME and pharmacokinetics. Report of an expert meeting organized by COST B15. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2002, **17**, 183–193.
- Bourne, D. W. A.:** BOOMER, a simulation and modeling program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis. *Comput. Methods Programs Biomed.* 1989, **29**, 191–195.
- Catto, J. W., D. A. Linkens, M. F. Abbod, M. Chen, J. L. Burton, K. M. Feeley & F. C. Hamdy:** Artificial intelligence in predicting bladder cancer outcome: a comparison of neuro-fuzzy modeling and artificial neural networks. *Clin. Cancer Res.* 2003, **9**, 4172–4177.
- Chow, H. H., K. M. Tolle, D. J. Roe, V. Elsberry & H. Chen:** Application of neural networks to population pharmacokinetic data analysis. *J. Pharm. Sci.* 1997, **86**, 840–845.
- Debnath, L.:** *Integral transforms and their applications.* CRC Press, Boca Raton, New York, USA, 1995.
- Dedik, L. & M. Durisova:** Frequency response method in pharmacokinetics. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1994, **22**, 293–307.
- Dedik, L. & M. Durisova:** CXT – A programme for analysis of linear dynamic systems in the frequency domain. *Int. J. Bio-Med. Comput.* 1995, **39**, 231–41.
- Dedik, L. & M. Durisova:** CXT-MAIN: a software package for determination of the analytical form of the pharmacokinetic system weighting function. *Comput. Methods Programs Biomed.* 1996, **51**, 183–192.
- Dedik, L., M. Durisova & A. Batorova:** Weighting function used for adjustment of multiplebolus drug dosing. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2000, **22**, 543–549.
- Dedik, L. & M. Durisova:** System approach to modeling metabolite formation from parent drug: A working example with methotrexate. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002a, **24**, 481–486.
- Dedik, L. & M. Durisova:** System-approach methods for modeling and testing similarity of in vitro dissolutions of drug dosage formulations. *Comput. Meth. Programs Biomed.* 2002b, **69**, 49–55.
- Dedik, L., M. Durisova, V. Svreek, R. Vojtko, V. Kristova & M. Kriska:** Computer-based methods for measurement, recording, and modeling vessel responses in vitro: A pilot study with noradrenaline. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2003, **25**, 441–445.
- Dokoumetzidis, A. & P. Macheras:** A model for transport and dispersion in the circulatory system based on the vascular fractal tree. *Ann. Biomed. Eng.* 2003, **31**, 284–293.
- Dokoumetzidis, A., V. Karalis, A. Iliadis & P. Macheras:** The heterogeneous course of drug transit through the body. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004, **25**, 140–146.
- Durisova, M., L. Dedik & M. Balan:** Building a structured model of a complex pharmacokinetic system with time delays. *Bull. Math. Biol.* 1995, **57**, 787–808. Durisova, M. & L. Dedik: Modeling in frequency domain used for assessment of in vivo dissolution profile. *Pharm. Res.* 1997, **14**, 860–864.
- Durisova, M., L. Dedik, A. Batorova, A. Sakalova & J. Hedera:** Pharmacokinetics of factor VIII in hemophilia A patients assessed by frequency response method. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1998, **20**, 217–226.
- Durisova, M. & L. Dedik:** A system approach method for the adjustment of time-varying continuous drug infusion in individual patients: A simulation study. *J. Pharmacokin. Pharmacodyn.* 2002, **29**, 427–444.
- Fuite, J., R. Marsh & J. Tuszyoski:** Fractal pharmacokinetics of the drug mibefradil in the liver. *Phys. Rev. E* 2002, **66**, No. 021904, Part 1.

Heaviside, O.: On operators in mathematical physics. *Proc. Royal Soc. London.* 1893, **52**, 504–529.

Hirono, S., I. Nakagome, H. Hirano, Y. Matsushita, F. Yoshii & I. Moriguchi: Non-congeneric structure-pharmacokinetic property correlation studies using fuzzy adaptive least-squares: oral bioavailability. *Biol. Pharm. Bull.* 1994, **17**, 306–309.

Karalis, V., A. Dokoumetzidis & P. Macheras: A physiologically based approach for the estimation of recirculatory parameters. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 2004, **308**, 198–205.

Kilic, K., B. A. Sproule, I. B. Türksen & C. A. Naranjo: Fuzzy system modeling in pharmacology: an improved algorithm. *Fuzzy Sets Syst.* 2002, **130**, 253–264.

Koch, H. P.: The concept of fractals in the pharmaceutical sciences. *Pharmazie* 1993, **48**, 643–659.

Luenberger, D. G.: *Introduction to dynamic systems: theory, models, and applications.* John Wiley and Sons, Inc., New York, USA, 1979.

Lotfi, Z.: Fuzzy sets. *Inf. Control.* 1965, **8**, 338–353.

Macheras, P., P. Argyrakis & C. Polymilis: Fractal geometry, fractal kinetics and chaos en route to biopharmaceutical sciences. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 1996, **21**, 77–86.

Macheras, P. & P. Argyrakis: Gastrointestinal drug absorption: Is it time to consider heterogeneity as well as homogeneity? *Pharm. Res.* 1997, **14**, 842–847.

Mandelbrot, B. B.: Fractal geometry of turbulence – Housdorff dimension, dispersion, and nature of singularities of fluid motion. *Cr. Acad. Sci. A Math.* 1976, **282**, 119–120.

Mandelbrot, B. B.: *The fractal geometry of nature.* W. H. Freeman & Company, San Francisco, USA, 1982.

McCulloch, W.S. & W. Pitts: A logical calculus of the ideas imminent in nervous activity. *Bull. Math. Biophys.* 1943, **5**, 115–133.

Nauck, D. & R. Kruse: Obtaining interpretable fuzzy classification rules from medical data. *Artif. Intell. Med.* 1999, **16**, 149–169.

Nestorov, I.: Modelling and simulation of variability and uncertainty in toxicokinetics and pharmacokinetics. *Toxicol. Lett.* 2001, **120**, 411–420.

Pannier, A. K., R. M. Brand & D. D. Jones: Fuzzy modeling of skin permeability coefficients. *Pharm. Res.* 2003, **20**, 143–148.

Popovic, J.: Classical Michaelis-Menten and system theory approach to modeling metabolite formation kinetics. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 2004, **29**, 205–214.

Pintore, M., H. van de Waterbeemd, N. Piclin & J. R. Chretien: Prediction of oral bioavailability by adaptive fuzzy partitioning. *Eur. J. Med. Chem.* 2003, **38**, 427–431.

Sproule, B. A., C. A. Naranjo & I. B. Türksen: Fuzzy pharmacology: theory and applications. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002, **23**, 412–417.

Sproule, B. A., M. Bazoon, K. I. Shulman, I. B. Türksen & C. A. Naranjo: Fuzzy logic pharmacokinetic modeling: application to lithium concentration prediction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997, **62**, 29–40.

Sun, Y., Y. Peng, Y. Chen & A. J. Shukla: Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems. *Adv. Drug Del. Rev.* 2003, **55**, 1201–1215.

Turner, J. V., D. J. Maddalena & D. J. Cutler: Pharmacokinetic parameter prediction from drug structure using artificial neural networks. *Int. J. Pharm.* 2004, **270**, 209–219.

van de Waterbeemd, H. & E. Gifford: ADMET *in silico* modeling: towards prediction paradise? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, **2**, 192–204

Weiss, M.: The anomalous pharmacokinetics of amiodarone explained by nonexponential tissue trapping. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1999, **27**, 383–396.

Yamamura, S., K. Nishizawa, M. Hirano, Y. Momose & A. Kimura: Prediction of plasma levels of aminoglycoside antibiotic in patients with severe illness by means of an artificial neural network simulator. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 1998, **1**, 95–101.

Yamamura, S., R. Takehira, K. Kawada, K. Nishizawa, S. Katayama, M. Hirano & Y. Momose: Application of artificial neural network modeling to identify severely ill patients whose aminoglycoside concentrations are likely to fall below therapeutic concentrations. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2003a, **28**, 425–432.

Yamamura, S.: Clinical application of artificial neural network (ANN) modeling to predict pharmacokinetic parameters of severely ill patients. *Adv. Drug Del. Rev.* 2003b, **55**, 1233–1251.

8

Farmacocinética Fractal del Medicamento Mibefradil en el Hígado

J. Fuite, R. March, y J. Tuszynski

Department of Physics, University of Alberta, Edmonton AB, T6G 2J1, Canada. Physics E 66, 021904(2002)

Resumen: En este artículo se explora la influencia de la geometría fractal del hígado (órgano clave en la eliminación de fármacos) sobre el análisis de datos farmacocinéticos. Se desarrolla un formalismo para el uso de una combinación de compartimientos Euclidianos y fractales en el organismo. Se lleva a cabo un análisis de perturbación para obtener soluciones analíticas de la evolución temporal de la concentración de la droga. Estos resultados fueron posteriormente ajustados a datos experimentales colectados a partir de perros clínicamente instrumentados (véase, Skerjanec et. Al., J. Pharm. Sci. 85, 189 (1995)) utilizando mibefradil. La dimensión fractal espectral obtenida tiene un intervalo de valores consistente con el valor encontrado en forma independiente con experimentos de ultrasonido en el hígado.

8.1 Introducción.

La farmacocinética está interesada en la descripción matemática de la trayectoria de un medicamento en el organismo⁽¹⁾. Ella puede revelar información valiosa acerca del destino de un medicamento, su volumen de distribución, su metabolismo y eliminación⁽²⁾. Tradicionalmente los modelos farmacocinéticos comprendían sistemas compartimentales, donde la distribución y eliminación de un medicamento desde un compartimento en particular es modelada mediante una serie de funciones exponenciales sencillas debido a la suposición de cinéticas químicas gobernantes de primer orden en los procesos de transferencia de un compartimento a otro.

El problema fundamental de la farmacocinética es describir matemáticamente la trayectoria de un medicamento a través del organismo⁽⁴⁾. Convencionalmente, los espacios a través de los cuales viaja el medicamento se dividen en compartimentos, y la distribución y la eliminación del medicamento para cada compartimento es expresado en términos de los coeficientes cinéticos relevantes. Cualquier sustancia extraña introducida en el organismo invade el torrente sanguíneo y después pasa a otro tejido o fluido por difusión simple hasta ser metabolizada o eliminada. Los compartimentos extravasculares pueden incluir el tracto gastrointestinal, el hígado, la orina y el sudor. La farmacocinética convencional trata los espacios a través de los cuales fluye un fármaco como compartimentos individuales conectados en serie o en paralelo. Cada compartimento es visualizado como una entidad homogénea que representa un estado promedio⁽⁵⁾.

Para entender los mecanismos de un modelo compartimental, podemos recurrir al ejemplo de los tres compartimentos de la fig. 8.1, los cuales representan el movimiento de un medicamento inyectado al interior de un tejido intersticial muscular. Desde el músculo, la droga entra al torrente sanguíneo y desde ahí es transferido reversiblemente hacia el espacio extravascular. El coeficiente cinético k_{21} representa la eliminación desde el primer compartimento, k_{02} representa la excreción, mientras que k_{23} y k_{12} representan los coeficientes de rapidez de transferencia intercompartimentales. Los índices denotan la dirección de transferencia, de manera que k_{21} indica el flujo desde el interior del segundo compartimento hacia el primero, mientras que k_{23} indica el flujo hacia el compartimento tres proveniente del segundo compartimento, etc.

Generalmente los datos farmacológicos consisten de mediciones de concentración contra tiempo para cada compartimento. Las curvas típicas para la absorción y la eliminación puras después de la administración de una dosis D_0 en forma de bolo, se muestra esquemáticamente en la fig. 8.2(a). Cuando hay invasión y eliminación simultáneas, las curvas de la concentración combinada contra tiempo toma la forma dada en la figura 8.2(b). Inicialmente, la distribución es mucho más intensa que la eliminación, por lo que la curva asciende progresivamente hacia arriba. Luego la distribución disminuye mientras que la eliminación aumenta hasta que las dos llegan a ser iguales, dando lugar a la concentración máxima en el compartimento. Después de

llegar al máximo, tanto la absorción como la eliminación disminuyen y la pendiente de la curva cae. En la mayoría de los casos, la constante de absorción es más grande que la constante de eliminación, y la rapidez de absorción llega a ser despreciable después del pico⁽⁶⁾. Tal curva ha sido tradicionalmente modelada por medio de una suma de funciones exponenciales que ajusta bien para periodos de tiempo cortos a moderados⁽⁶⁾.]

Uno de los problemas con los modelos tradicionales es que se basan en la suposición de procesos cinéticos de primer orden, donde cada compartimento es considerado como homogéneo o “perfectamente agitado”. En otras palabras, hay un equilibrio instantáneamente alcanzado al entrar la droga al compartimento. Se han hecho numerosos intentos para mejorar esta simplificación, incluyendo el desarrollo de modelos de tubos paralelos, modelos de dispersión, la incorporación de atributos fisiológicos tales como la perfusión en los tejidos corporales y ajustes de funciones de potencia para la evolución de la concentración del fármaco en el tiempo^(7,8). Desafortunadamente, todos estos métodos todavía tienen limitaciones⁽⁹⁾. Sin embargo, recientemente, se ha propuesto que la teoría fractal pueda ser aplicada a la farmacocinética⁽⁹⁾. A pesar de que la cinética fractal ha sido estudiada durante algún tiempo y ha sido aplicada al flujo de sangre en el organismo⁽¹⁰⁻¹²⁾, no fue sino hasta 1996 que las técnicas de análisis fractal fueron aplicadas a la farmacocinética^(9,13). Por ejemplo, Macheras⁽⁹⁾ desarrolló lo que se conoce como modelo de distribución homogénea-heterogénea basándose en las propiedades fractales del flujo sanguíneo.

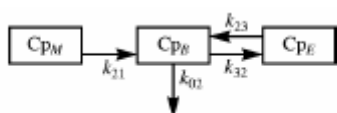


Fig. 8.1 Modelo farmacocinético básico para una droga que es absorbida hacia el interior del músculo, distribuida y eventualmente eliminada por la sangre, pero transferida reversiblemente hacia el espacio extravascular.

A partir de un sitio de administración de droga, la sangre es la vía de transporte predominante para el recorrido a través del organismo hacia el destino final. Convencionalmente, el flujo sanguíneo se toma como un compartimento individual, a pesar de que el sistema vascular es altamente complejo y consiste de un estimado de 96,000 km. en vesículas⁽¹⁴⁾. Sin embargo, recientemente se ha descrito la naturaleza fractal de la red vascular, dando lugar a una forma simple de tomar en cuenta la geometría compleja del sistema circulatorio⁽¹⁵⁾.

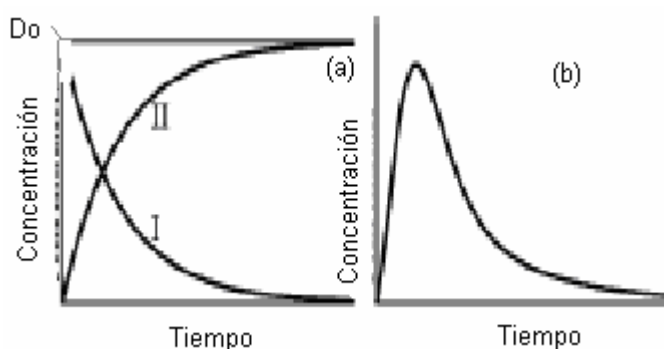


Figura 8.2. a) Curvas de Eliminación típica pura (I) e invasión típica pura (II).
b) Curvas de invasión y eliminación simultáneas.

Se han hecho numerosos estudios para aplicar los fractales a la teoría cinética general⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Pero sorprendentemente se ha hecho muy poco trabajo sobre teoría farmacocinética fractal^(20,21). Virtualmente ninguno de ellos es cuantitativo. Consecuentemente, el propósito de este artículo es investigar la aplicación de la teoría fractal a la farmacocinética. Además de proveer una propuesta para el tratamiento del hígado como un objeto fractal, en este artículo se desarrolla

una descripción cinética práctica del proceso de eliminación de la droga hacia el torrente sanguíneo. Para lograr que el argumento sea convincente, se ilustra el modelo con una aplicación a un conjunto particular de datos que fue colectado por **Skerjanec et al.**⁽²²⁾ utilizando como principio activo mibefradil en perros clínicamente instrumentados.

El objetivo del primer estudio llevado a cabo por **Skerjanec et al.**⁽²²⁾ fue comprobar la factibilidad de utilizar el mibefradil como modelo para la farmacocinética en humanos. El mibefradil es un antagonista de calcio que ha sido desarrollado para reducir la fibrilación ventricular^(23,24). **Tam** y colaboradores encontraron que de manera similar que en los perros, la cinética del mibefradil en los humanos llega a ser lineal al incrementar la dosis oral. Sin embargo, Skerjanec et al⁽²²⁾ encontraron que no es posible cuantificar la contribución de los órganos involucrados en el metabolismo presistémico y su papel en el comportamiento cinético no lineal del mibefradil. Para explorar esta no linealidad, **Skerjanec et al.**⁽²²⁾ llevaron a cabo posteriormente un segundo estudio fisiológico utilizando cuatro perras instrumentadas crónicamente, **con peso de 19 a 24 kg**. A cada perra se le administraron, en orden aleatorio, con una semana de descanso entre tratamiento, tres dosis orales de 1, 3 y 6 mg/kg, cada una, un tratamiento de dosis múltiple oral de 1,5 mg/kg cada 12 horas durante ocho días, y una dosis intravenosa de 1 mg/kg, durante 10 minutos, al interior de la vena encefálica. Se tomaron muestras de sangre mediante catéteres colocados en la vena yugular, en la arteria coronaria, en la vena hepática y en la vena portal, obteniéndose una serie de datos de los perfiles de concentración del medicamento en el plasma como función del tiempo. La trayectoria hipotetizada de la trayectoria del mibefradil a través del organismo del perro es ilustrada en la figura 8.3. Nótese que hay un bucle de retroalimentación hacia el interior del hígado vía vena aorta.

Los resultados del estudio por Skerjanec et.al.⁽²²⁾ mostraron que el hígado es el sitio principal para la eliminación de la droga del cuerpo. Las conclusiones de este estudio fueron que la cinética no lineal del mibefradil en perros es principalmente debida a la dosis y a la reducción dependiente del tiempo en el aclaramiento hepático. El motivo principal de esta reducción no se conoce pero se han mencionado algunas posibilidades incluyendo la absorción y/o eliminación no lineal, y la inhibición del producto que puede conducir a cambios de la cinética de eliminación con la dosis y el tiempo. Los autores de este artículo suponen que la estructura fractal del hígado con efecto en las propiedades cinéticas de la eliminación del medicamento pueden ser responsables de algo del comportamiento no estándar.

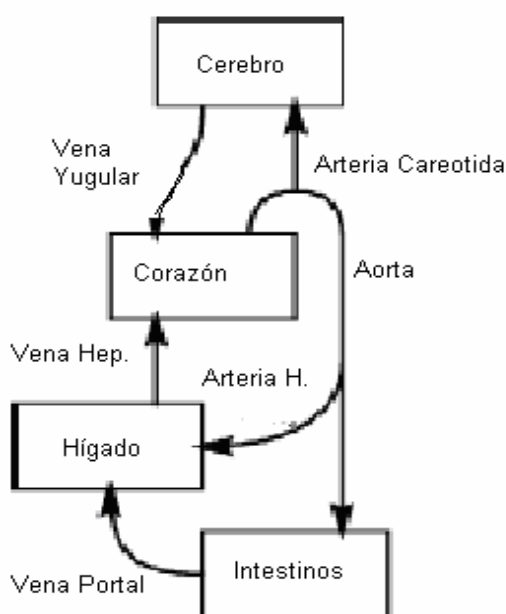


Figura 8.3. Diagrama simplificado de la trayectoria del mibefradil a través del organismo.

8.2 La estructura fractal del hígado

Como un intento de implementar algunos aspectos del análisis físico al estudio de la farmacocinética del mibefradil, se consideró selectivamente la estructura del hígado, el principal sitio del metabolismo de las drogas^(23,24). En el humano el hígado es el órgano visceral más grande que posee trayectorias microcirculatorias inusuales⁽²⁵⁾. El hígado es alimentado con sangre tanto por la arteria hepática como por la vena portal hepática, siendo entonces la primera estructura que recibe xenobióticamente cargas de sangre provenientes del intestino⁽²⁶⁾.

Elias⁽²⁷⁾ define al hígado como una masa continua de células paraenzimáticas acanalada por vesículas a través de las cuales fluye sangre venosa en su trayectoria desde el intestino hacia el corazón. La circulación del hígado puede ser dividida en macrocirculación y microcirculación. La primera de ellas esta constituida por la vena portal, la arteria hepática y las venas hepáticas, mientras que la última consiste de la vena portal, las arteriolas hepáticas y las sinusoides⁽²⁵⁾. Las sinusoides son capilares especializados del hígado que forman una red tridimensional ininterrumpida y que son completamente permeables a las sustancias.

Esta macrocirculación expande los ejes del hígado mientras se ramifica en vesículas progresivamente más pequeñas. A nivel anatómico, existen pequeñas unidades histológicas, denominadas lóbulos, conformados por una red de canales interenlazante de sinusoides que son alimentadas con sangre y droga por las terminales de las vénulas portales y por las arteriolas hepáticas. Entre las sinusoides individuales del interior de un lóbulo, se encuentran interdispersas membranas de hepatocitos de grosor unicelular^(28,29). En los espacios de guarnición sanguínea, la superficie externa de los hepatocitos expanden la interfase sangre-tejido mediante la presencia de numerosas microvellosidades. Separando a los hepatocitos y el espacio sanguíneo se encuentra un endotelio topológicamente complejo que define las trayectorias menudas de las sinusoides. El revestimiento de los endotelios permite acceso directo de la droga contenida en el plasma circulante a la superficie de los hepatocitos vía el espacio de Disse. El espacio de Disse es una región del hígado muy delgada pero funcional y extracelularmente diferente, ubicada en el exterior de las sinusoides y que contiene tanto fibras de colágeno como sustancias básicas, dentro de las cuales se extienden los microvellos de los hepatocitos. En resumen, las observaciones del hígado revelan una estructura anatómicamente única y complicada dentro de un intervalo de escalas de longitud que define el espacio en el que toma lugar el metabolismo del mibefradil.

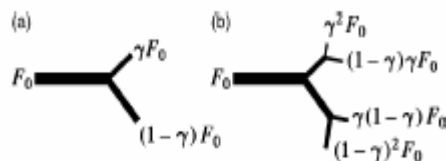


Figura 8.4. Modelo de ramificación fractal asimétrica donde las fracciones γ y $1-\gamma$ del flujo total F_0 , se distribuyen hacia las ramas hijas, mostrándose para a) una bifurcación, y b) dos bifurcaciones.

Es la geometría especial del sistema microvascular la que condujo a los investigadores a postular la naturaleza fractal de la red de flujo regional. Las vesículas de una generación se bifurcan para formar las vesículas de la siguiente generación en un proceso continuo hacia vesículas cada vez más y más pequeñas. Además, la geometría de las ramas hijas no es aleatoria. Investigación profunda de las vesículas que alimentan al riñón, pulmones y corazón han mostrado que se mantiene una regla de escalamiento para las longitudes de ramificación, los diámetros de ramificación, las proporciones de radio a longitud y las presiones intraarteriales⁽¹²⁾. Consecuentemente, el flujo hacia el interior de los tejidos no está aleatoriamente distribuido

entre las vesículas regionales. Una característica distintiva de la bifurcación vascular es que las dos hijas de cualquier generación son asimétricas, recibiendo una de ellas una fracción γ del flujo y la otra una fracción $1-\gamma$. La figura 8.4 muestra los resultados para una y dos bifurcaciones.

De esta manera, la fracción del flujo en una rama dada puede ser calculada como una fracción del flujo inicial F_0 , del número de generación n y del parámetro de flujo γ . En esta relación k toma valores enteros desde cero hasta n ⁽²⁸⁾ de manera que:

$$F = \gamma^k (1 - \gamma)^{n-k} F_0. \quad (1)$$

La frecuencia de cada valor es:

$$\frac{n!}{k!(n-k)!} \quad (2)$$

y el flujo promedio después de n generaciones es:

$$\frac{F_0}{2^n} \quad (3)$$

Simulaciones llevadas a cabo con el uso de n igual a 15 (el cual corresponde a 32 768 ramificaciones terminales) dieron como resultado distribuciones que fueron levemente desviadas hacia la derecha, lo cual es consistente con los datos experimentales⁽¹²⁾. El descubrimiento y cuantificación de la naturaleza fractal del flujo regional de sangre ha conducido a nuevas investigaciones y teorías en muchas áreas de anatomía, fisiología y mecánica corporal. Por ejemplo, la heterogeneidad espacial que existe dentro de los planos isogravitacionales ha sido tradicionalmente atribuida a la aleatoriedad. Sin embargo, el descubrimiento de la naturaleza fractal de las vesículas sanguíneas indicó que la distribución del flujo en el interior de un órgano puede ser más bien fractal. De hecho, este fenómeno ha sido observado en vesículas que alimentan de sangre a los pulmones, al corazón y al hígado^(12, 28, 29). Mediante las observaciones de que el hígado presenta una estructura jerárquica con complicaciones a muchas escalas de longitud, desde la escala de su diámetro macroscópico hasta la escala de la constitución macromolecular de la matriz dentro del espacio de Disse, se ha hipotetizado que el hígado es un objeto fractal. También se ha sugerido que la estructura y la heterogeneidad del flujo de sangre en el hígado y otros órganos viscerales es fractal, y en ocasiones se ha probado experimentalmente, especialmente en campos ajenos a la farmacología y la farmacocinética^(10-12, 30, 31). Por ejemplo, mediante un análisis de difracción de ondas ultrasónicas provenientes del tejido calf del hígado, Javanaud⁽³²⁾ determinó la dimensión fractal del hígado obteniendo un valor aproximado de $d_f \approx 2$ dentro de un dominio de longitud de onda de 0.15-1.5 mm. Correspondientemente, el hígado, a partir de los experimentos con mibefradil, es considerado por los autores de este artículo como un objeto fractal en el intervalo de escalas de longitud experimentalmente relevantes⁽²⁰⁾.

8.3 Implicaciones de la fractalidad del órgano sobre la farmacocinética.

Un análisis más profundo del metabolismo de mibefradil en el hígado requiere una descripción de los fenómenos de transporte junto con las reacciones químicas en medio complejo. Esto puede ser llevado a cabo por medio de geometría fractal, utilizando dos exponentes básicos: las dimensiones fractales y espectrales. Sin embargo, debe enfatizarse que la descripción apropiada de los fenómenos de reacción-difusión en medio complejo fractal es un problema abierto.

La aplicación de la heterogeneidad del flujo sanguíneo regional ha dado como resultado el modelo de distribución homogénea-heterogénea desarrollado por Macheras⁽⁹⁾, quien dividió

la distribución de los medicamentos en el organismo en dos categorías. La primera, que se espera que ocurra bajo condiciones homogéneas (“recipiente perfectamente agitado”) y la segunda que ocurre bajo condiciones heterogéneas (“subagitado”). El primer tipo de distribución toma lugar en la mitad superior del diagrama de la fig 8.5, donde la velocidad de flujo es simplemente F_0 . El segundo tipo de distribución toma lugar en la mitad inferior del diagrama, en los tejidos profundos, donde la ramificación vascular es abundante.

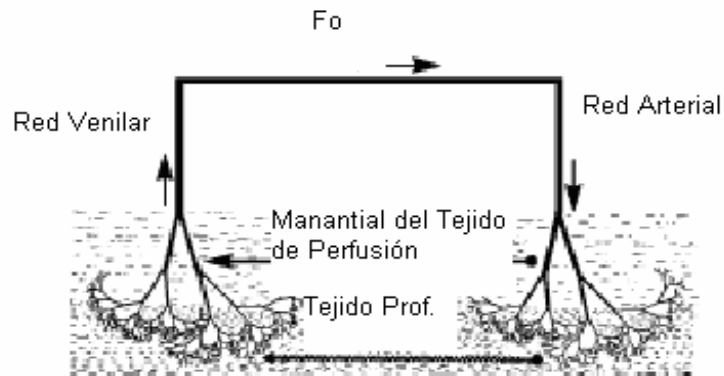


Fig. 8.5.- Red vascular completa, utilizada para describir la distribución de la droga en el organismo. (a) La distribución en un tejido bien perfusionado toma lugar bajo condiciones homogéneas. (b) La distribución en los tejidos profundos se lleva a cabo bajo distribución heterogénea^[9].

La descripción de la distribución bajo condiciones homogéneas puede hacerse utilizando cinética clásica, mientras que la cinética fractal deberá ser aplicada a la distribución bajo condiciones heterogéneas. De este modo, un modelo combinado de distribución de una droga debería involucrar ambos tipos de cinéticas. Antes de examinar la forma de este modelo es necesario investigar la naturaleza de la cinética fractal.

Las teorías clásicas de transporte, y la ley de acción de masas resultante, aplicable a estructuras Euclidianas no aplican a los fenómenos de transporte en medios complejos y desordenados. Las restricciones geométricas impuestas por la estructura cuasifractal del hígado modifican fuertemente la dinámica difusional⁽¹⁷⁾ las propiedades topológicas tales como la conectividad, la presencia de loops o extremos muertos, etc, juegan un papel importante, por lo que, es de esperarse que los medios que tienen diferentes dimensiones o aún las mismas dimensiones fractales, pero diferentes dimensiones espectrales, puedan exhibir desviación de comportamiento en la propagación difusional.

Además, debe considerarse la probabilidad estadística que tome en cuenta la existencia de parejas de reactivos adyacentes. Este factor de probabilidad es la función de distribución para las moléculas reaccionantes. Estas dos cantidades relacionadas tienen que ver con el concepto microscópico de volumen de exploración de un migrante al azar (la partícula de medicamento) dentro del órgano fractal (el hígado), o descrito de manera alternativa como el promedio numérico de distintos sitios S visitados sobre el fractal a algún grado de resolución. Puede introducirse una relación de escalamiento para la dimensión espectral que incluye S vía^{(17)*}:

$$S(t) \propto t^{-d_s/2}, \tag{4}$$

Donde el tiempo t es proporcional al número de pasos de la trayectoria aleatoria, tal que dicha difusión es monitoreada por la dimensión espectral. Nótese que para bajas dimensiones espectrales, la trayectoria aleatoria será compacta. Subsecuentemente, la rapidez de reacción

macroscópica, que está dada por la derivada del tiempo de $S(t)$, y que es algunas veces descrita como la eficiencia de la difusión del caminante al azar reaccionante, será:

$$k(t) \propto \frac{dS(t)}{dt} \propto t^{d_s/2-1} = t^{-(1-d_s/2)} \quad (5)$$

Para reacciones transitorias. Debido a que esta relación es estrictamente válida para bajas concentraciones ($C \rightarrow 0$) como un límite en tiempo asintótico, la ecuación (5) se ajusta rápidamente a reacciones reales⁽¹⁷⁾. Esta rapidez de velocidad dependiente del tiempo es la manifestación de la difusión macroscópica anómala en un ambiente dimensionalmente restringido que conduce a cinética macroscópica anómala. Consecuentemente, las leyes de rapidez de reacción química son un reflejo directo de la distribución espacial de las partículas^(18,19) (véase fig. 8.6). En particular, la ley de rapidez clásica refleja una distribución aleatoria Hertziana, en la cual la probabilidad de que los primeros vecinos más cercanos se encuentren a una distancia r en una dirección dada, tiene un máximo en $r = 0$.

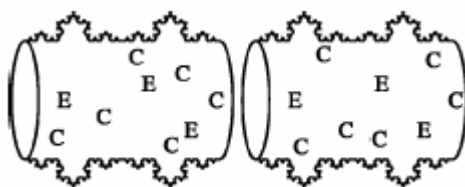


Fig. 8.6.- Dos contenedores fractales idénticos, con idénticas concentraciones macroscópicas de moléculas reaccionantes. La probabilidad de reacciones instantáneas es obviamente más alta en el contenedor de la izquierda que en el de la derecha debido a la diferencia en la distribución de las moléculas de sustrato.

Las reacciones heterogéneas tienen lugar en las interfaces, en las fronteras de las membranas, o dentro de un medio complejo tal como un fractal, cuando los reactivos que están espacialmente restringidos a nivel microscópico, culminan en una desviación de los coeficientes de rapidez de reacción, que le infiere un orden de memoria temporal. La compacticidad de la trayectoria aleatoria de baja dimensión implica difusión ineficiente y una vinculación a un coeficiente de rapidez de reacción aberrante. En un sistema de reacción cuasifractal la distribución de los reactivos llega a ser menos aleatoria en una escala mesoscópica debido a la formación de zonas de depleción alrededor de las trampas, dando como resultado un autoordenamiento o autodesmezclado de los reactivos alrededor de las trampas, es decir una segregación espontánea de los reactivos que ocurre tanto a altas como bajas concentraciones^(18,19).

El caso $d_s = 2$ corresponde a una dimensión crítica para el fenómeno de autoorganización de los reactivos. Para $d_s > 2$, la escala de autoorganización es microscópica e independiente del tiempo, tal que $S(t)^{\alpha t}$ (es lineal) y $k = \frac{dS}{dt}$ es una constante, de manera que la cinética de reacción es clásica. Debajo de la dimensión crítica, las fluctuaciones mesoscópicas de la densidad de la droga adquieren relevancia y dependencia con el coeficiente de velocidad de la reacción, siendo S sublineal de la forma dada en la ecuación (4).

Si d_s es baja (< 2), la trayectoria aleatoria es estable en su vecindad original y eventualmente recruzará su punto inicial (comportamiento microscópico que conduce a reproducir zonas de depleción mesoscópica alrededor de las trampas (enzimas). Por otra parte, a altas dimensiones espectrales (> 2), una trayectoria aleatoria tiene una probabilidad de escape finita (comportamiento microscópico que conduce a realeatorizar la distribución de los reactivos

alrededor de una trampa y saturar el suministro de parejas de reactivos) y por lo tanto una reactividad macroscópica estable como fue testificado por la constante de reacción clásica^(33,34).

El metabolismo del mibefradil será hipotetizado como una reacción alrededor de una trampa que sigue una aniquilación bimolecular dentro de un hígado fractal. Posteriormente, se supondrá una concentración constante de una enzima metabolizante, $E \rightarrow [E]$, que está presente en el hígado de manera que se espera que la reacción tenga cinética pseudomonomolecular donde solamente la concentración de la droga, C , varíe con el tiempo. Utilizando la ecuación (5), la forma del coeficiente de rapidez de pseudoprimer orden para el metabolismo del mibefradil se considerará como una forma de ley de potencia:

$$k(t) = kt^{-(1-d_s/2)=kt^{-\zeta}}, t > 1, d_s \leq 2, \quad (6)$$

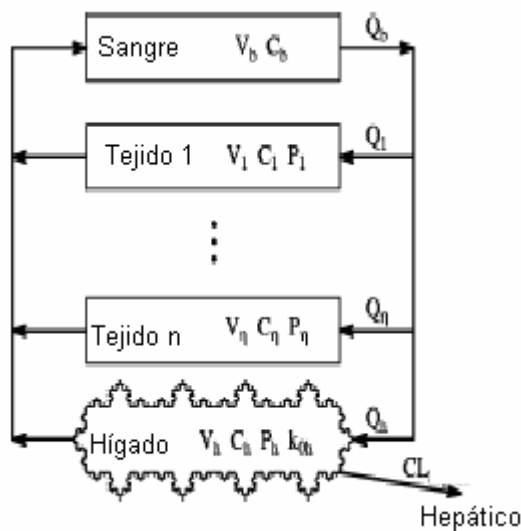


Figura 8.7.- Flujo simple limitado fisiológicamente, basado en el modelo farmacocinético PBPK, donde ocurre aclaramiento de la droga solamente en el hígado mediante cinética fractal.

Donde $k = f(E)$ es una constante proveniente de datos experimentales y $\zeta \in [0,1)$ es un parámetro desconocido que se ajustará a partir de datos empíricos.

Hasta donde sabemos, aún no se han publicado artículos que expliquen los métodos matemáticos para implementar cinética fractal ni algún otro acerca de coeficientes cinéticos dependientes del tiempo para modelos farmacocinéticos multicompartimentales. Una aproximación sencilla que incluye, dentro de un modelo multicompartimental, la dependencia con el tiempo de los coeficientes de transferencia que varían continuamente con la edad de los pacientes humanos, fue descrito por Eckerman et al^[35], pero la dependencia temporal analizada fue a lo largo de periodos mucho más grandes que el de una dosis simple. Esto simplificó la matemática de manera que no había dependencia con el tiempo de los coeficientes durante el periodo de una dosis simple. Dentro de un modelo fisiológico, durante una escala de tiempo muy larga, de 98 días, Farris et al^[36] introdujeron cambios de volumen compartimentales dependientes del tiempo, debido al crecimiento en el sistema modelo de rata estudiado. Finalmente Macheras^[9] introdujo el uso explícito de disposición de droga dependiente del tiempo, motivado por las redes fractales microvasculares del organismo, dentro de lo que es ostensiblemente una aproximación no compartimental pero que es matemática y conceptualmente equivalente a un modelo unicompartimental.

En seguida se presenta un modelo farmacocinético simple basado fisiológicamente (PBPK)^[37,38] que contiene un compartimento de eliminación, con una rapidez de eliminación dependiente del tiempo basada en cinética fractal (figura 8.7).

El flujo total de sangre es definido como:

$$Q_b = Q_h + \sum_{i=1}^{\eta} Q_i, \quad (7)$$

Donde Q_h es el flujo de sangre al interior del hígado y Q_i es el flujo sanguíneo al interior del tejido no eliminante. El coeficiente de reparto sangre:tejido se toma como una constante para cada compartimiento, de manera tal que $P_i = C_i / C_b$, $i = h, 1, \dots, \eta$. Cualquier enlazamiento de droga que ocurre en la sangre o tejido se asume lineal e independiente del tiempo, de forma tal que $C_b = BC_f$, donde C_f es la concentración de la droga libre no enlazada.

La ecuación diferencial de balance de materia para la droga en el compartimiento sanguíneo es entonces:

$$\frac{dX_b}{dt} = -Q_b C_b + \sum_{i=1}^{\eta} \frac{Q_i}{R_i} C_i + \frac{Q_h}{R_h} C_h, \quad (8)$$

Donde X_b es la cantidad de droga en la sangre y C_i , $i=h, 1, \dots, \eta$ son las concentraciones de droga en el tejido. Las ecuaciones diferenciales del balance infinitesimal de materia para la droga en los compartimientos tisulares no eliminates son:

$$\frac{dX_i}{dt} = Q_i C_b - \frac{Q_i}{R_i} C_i, \quad (9)$$

Mientras que para el compartimiento hepático metabolizante (es decir el hígado) es:

$$\frac{dX_h}{dt} = Q_h C_b - \frac{Q_h}{R_h} C_h - CL_h C_h, \quad (10)$$

Donde CL_h es el aclaramiento hepático^[39,40].

Considérese la farmacocinética del modelo después de una inyección de bolo intravenoso en la sangre, tal que $X_b(0) = X_b^0 = \text{dosis}$, y en las que $X_i(0) = 0 \forall_i \neq b$, sean las condiciones iniciales del sistema. El aclaramiento hepático se describe como $CL_h C_h = k C_h$, previniendo que el metabolismo de la droga sea un proceso de primer orden en C_h como una reacción de aniquilación, siendo k el coeficiente cinético de primer orden. Se asume que el coeficiente cinético es dependiente del tiempo, de la forma $k = k(t) = kt^{-\zeta}$, como resultado del metabolismo que ocurre dentro del ambiente fractal, siendo k constante en el tiempo y $\zeta \in [0,1]$. Ahora el balance infinitesimal de materia para el hígado metabolizante adopta la forma:

$$\frac{dX_h}{dt} = Q_h C_b - \left(\frac{Q_h}{R_h} + kt^{-\zeta} \right) C_h \quad (11)$$

El conjunto de ecuaciones diferenciales homogéneas lineales de primer orden puede ser descrito en notación vectorial de manera concisa como:

$$\vec{X}' = A(t)\vec{X}, \dots, \vec{X}(0) = \hat{X}, \dots, \vec{C} = V^{-1} \vec{X}, \quad (12)$$

Donde $\vec{X} = [X_b, X_1, \dots, X_\eta, X_h]^T$ es un vector columna $(n+2)$ dimensional de las variables de estado dependientes, $X = [X_b^0, 0, \dots]$ es un vector columna $(\eta+2)$ dimensional de las constantes que describen las condiciones iniciales, $V = \delta_{ij}V_i$, $i = b, 1, \dots, \eta, h$, es una matriz constante de los volúmenes de los compartimientos, $A(t)$ es una matriz que describe la farmacocinética de la droga con al menos un componente variable con el tiempo, y $C_i = X_i/V$ son las concentraciones en los compartimientos.

Debido a que un sistema de $(\eta+2)$ ecuaciones de primer orden con al menos un coeficiente variable es equivalente a una ecuación diferencial de orden $(\eta+2)$, para la cual raramente existen soluciones exactas de forma cerrada, cuando el orden es mayor o igual a 2, las soluciones de la ecuación (12) son elusivas típicamente. Considerando que para el modelo PBPK puede haber cualquier número natural η de tejidos no eliminantes y que los parámetros desconocidos ζ pueden tener un intervalo de valores fraccionales, una solución general exacta de forma cerrada es imposible debido a que A será una matriz no constante de diferentes tamaños. Ahora, mientras los sistemas de ecuaciones diferenciales pueden ser resueltos numéricamente, por ejemplo mediante el método de Gear, para ecuaciones diferenciales inflexibles^[41], dichas técnicas dependen de los valores de entrada para todos los parámetros, algunos de los cuales no se pueden conocer.

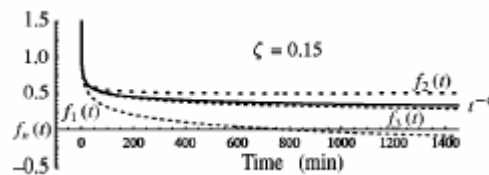


Figura 8.8.- Gráfica comparativa que indica que la expansión en serie (ecuación 15), converge rápidamente a los datos experimentales, cubriendo el dominio de expansión de t , denotado en la abscisa, para un valor experimentalmente relevante de ζ .

8.4 Una solución analítica aproximada por métodos de perturbación.

Si las influencias de la cinética fractal en el hígado son secundarias, como es de esperarse, entonces ζ será un parámetro pequeño, tal que en el límite, cuando $\zeta \rightarrow 0$, la familiar cinética de aniquilación clásica es restablecida debido a que $\kappa t^{-\zeta} \rightarrow \kappa$. Con esto en mente, la cinética fractal en el modelo de hígado de perro puede ser considerada como una perturbación de la cinética clásica y la solución del sistema farmacocinético puede ser supuesta como de la forma:

$$\vec{X}(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \zeta^n \vec{X}_n \quad (13)$$

Para las condiciones iniciales $X_0(0) = X$ y $X_n(0) = 0$; $\forall n \geq 1$, donde el término de orden cero X_0 cumple las condiciones iniciales originales y todos los términos deben remitirse a la condición de frontera física de $X_n(t \rightarrow \infty) = 0 \forall n$. debido a que ζ es un número pequeño, se espera que las más grandes potencias de ζ y los correspondientes términos de más alto orden de la sumatoria anterior, tengan magnitudes relativamente pequeñas.

Nótese que debido a que ζ es un parámetro independiente de t , después de sustituir la ecuación (13) en la ecuación (12), se obtiene:

$$\sum_{n=0}^{\infty} \zeta^n \vec{X}_n = A(t, \zeta) \sum_{n=0}^{\infty} \zeta^n \vec{X}_n, \quad (14)$$

Lo cual implica una equivalencia de términos de cada potencia de ζ entre los lados izquierdo y derecho de la ecuación (14). Pero con la matriz de coeficientes, $A(t, \zeta)$, que contiene un término proporcional a $t^{-\zeta}$, las equivalencias anteriormente mencionadas no son claras. Utilizando una aproximación donde el término recalcitrante implicado por la cinética fractal sea aproximado mediante una expansión en serie de Maclaurin sobre la variable ζ , se obtienen resultados útiles para los métodos perturbativos.

$$t^{-\zeta} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n!} (\ln t)^n \zeta^n = 1 - (\ln t)\zeta + \frac{1}{2} (\ln t)^2 \zeta^2 - \dots (15)$$

Esta expansión de t^{-z} es local en ζ (alrededor de $\zeta=0$), pero global en t (figura 8). Después de sustituir la expansión en serie de $t^{-\zeta}$, la matriz de coeficientes tienen la forma:

$$A(t, \zeta) = A_0 + \zeta^1 A_1(t) + \zeta^2 A_2(t) + \dots (16)$$

La sustitución de la expansión en serie de Maclaurin de la matriz de coeficientes (ecuación 16) en la ecuación (14) establece la equivalencia de términos para cada potencia de ζ entre los lados izquierdo y derecho, de manera que:

$$\sum_{n=0}^{\infty} \zeta^n X_n^t = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n!} (\ln t)^n A_n \zeta^n \sum_{n=0}^{\infty} \zeta^n \vec{X}_n, \dots (17)$$

La cual conduce a las siguientes identidades:

$$\begin{aligned} \zeta^0 : \vec{X}_0' &= A_0 \vec{X}_0, \\ \zeta^1 : \vec{X}_1' &= A_0 \vec{X}_1 + A_1 \vec{X}_0, \\ \zeta^2 : \vec{X}_2' &= A_0 \vec{X}_2 + A_1 \vec{X}_1 + A_2 \vec{X}_0, \\ \zeta^n : \vec{X}_n' &= \sum A_i \vec{X}_{n-i} \dots \dots \dots (18) \end{aligned}$$

La ecuación de perturbación de orden cero (ec. 18) que describe un sistema de ecuaciones diferenciales lineales homogéneas de primer orden, incorpora toda la información relevante del modelo PBPK si la cinética de la droga dentro del hígado fuera considerada como clásica. Debido a que A_0 es una matriz con coeficientes constantes y las condiciones iniciales son conocidas, se puede obtener una solución, análoga a una simple ecuación diferencial homogénea lineal de primer orden, de la forma:

$$\vec{X}_0^1 = A_0 \vec{X}_0 \wedge \vec{X}_0(0) = X \Rightarrow \vec{X}_0(t) = e^{A_0 t} \hat{X}. \quad (19)$$

Después de sustituir la expresión (19) en la ecuación de perturbación de primer orden (ec. 18), se obtiene una ecuación diferencial lineal no homogénea de primer orden, siendo $A_1 X_0$ la inhomogeneidad, y siendo factible resolverla mediante el método de variación de parámetros.

$$\vec{X}_1' = A_0 \vec{X}_1 + A_1 \vec{X}_0, \quad \vec{X}_1(0) = \hat{0} \quad \Rightarrow \vec{X}_1(t)$$

$$= e^{A_0 t} \int e^{-A_0 t} A_1(t) \hat{X}_0(t) dt. \quad (20)$$

El proceso iterativo de la teoría de perturbación reemplaza el sistema diferencial intratable original (Ec. 12) por una secuencia de ecuaciones diferenciales inhomogéneas tratables. Generalmente la ecuación de perturbación de n -ésimo orden tiene una solución basada en las soluciones de todas las ecuaciones de perturbación previas, de manera que:

$$\begin{aligned} \vec{X}_n^1 &= \sum_{i=0}^n A_i \vec{X}_{n-i}, \dots \vec{X}_n(0) = \hat{0} \\ &\Rightarrow \vec{X}_n(t) \\ &= e^{A_0 t} \int e^{-A_0 t} \left(\sum_{i=1}^n A_i(t) \vec{X}_{n-i}(t) \right) dt. \end{aligned} \quad (21)$$

La descripción analítica de forma cerrada final para el modelo PBPK propuesto queda establecido de manera que:

$$\vec{X}(t) \approx \vec{X}_0 + \zeta^2 \vec{X}_2 + \dots + \zeta^n \vec{X}_n. \quad (22)$$

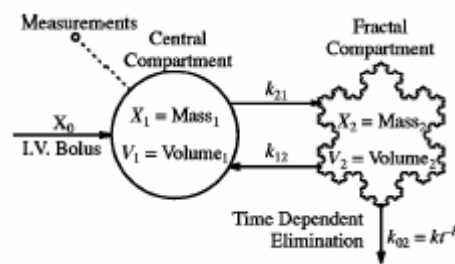


Figura 8.9.- Diagrama de un modelo bicompartmental donde el bolo es administrado por vía intravenosa y las mediciones son tomadas en el compartimiento central. El segundo compartimento es considerado fractal con una rapidez de eliminación dependiente del tiempo.

Por medio de una consideración de la incertidumbre de los datos experimentales, se puede alcanzar una decisión razonada que considere el orden máximo n de los términos de perturbación, garantizada por inclusión.

8.5 Predicciones del Modelo y comparación con los datos experimentales

Los autores de éste artículo intentaron someter el método descrito anteriormente a escrutinio, llevando a cabo una comparación directa con los datos experimentales. Ellos asumieron que el hígado es un compartimento fractal, siendo el sitio de eliminación del mibefradil, mientras que los compartimentos remanentes se consideraron como Euclidianos, como se muestra en la figura 8.9.

Aquí, la ecuación diferencial de balance de materia para el compartimiento central es considerada como:

$$\frac{dX_1}{dt} = -k_{21}X_1 + k_{12}X_2, \quad X_1(0) = X = \text{dosis}. \quad (23)$$

La ecuación diferencial de balance de materia que describe al compartimento fractal es:

$$\frac{dX_2}{dt} = +k_{21}X_1 - k_{12}X_2 - k_{02}X_2, \quad X_2(0) = 0, \quad (24)$$

Donde $C_i = X_i/V_i$, k_{21} y k_{12} son constantes de rapidez de transferencia positivos de primer orden, y k_{02} es un coeficiente de eliminación. Se consideró que el coeficiente de eliminación es dependiente del tiempo, como queda implícito al tomar en cuenta la cinética fractal, de manera que:

$$K_{02} = kt^{-\zeta}, \quad k > 0, \quad (25)$$

Donde $\zeta \in [0,1)$. Debido a que las medidas de concentración fueron llevadas a cabo a partir del compartimiento central, solamente se necesita elucidar una solución para tal espacio. Mediante despeje de X_2 de la ecuación (23), se obtiene la siguiente ecuación diferencial homogénea lineal de segundo orden con coeficientes variables que describe la concentración de la droga en el compartimiento central:

$$X_1'' + (k_{21} + k_{12} + kt^{-\zeta})X_1' + k_{21}kt^{-\zeta}X_1 = 0. \quad (26)$$

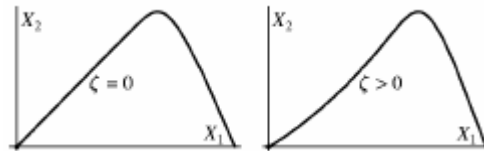


Fig. 8.10.- Gráfica correspondiente a la simulación numérica utilizando valores numéricos experimentalmente relevantes para los parámetros, y que sugiere cualitativamente los efectos perturbativos de la cinética fractal sobre la trayectoria en el espacio fase para el sistema modelo, utilizando las ecuaciones (23) y (24).

Las condiciones iniciales son $X_1(0) = X$ y mediante la sustitución de $X_1(0)$ y $X_2(0)$ en la ecuación (23), $X_1'(0) = -k_{21}X$, mientras que un requerimiento físico adicional es que $\lim_{t \rightarrow \infty} X_1(t) = 0$. Despreciando una singularidad potencial en la ecuación (26) a $t=0$, el diagrama de fase del correspondiente sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden (ecuaciones 23 y 24) indica una trayectoria estable para la solución en su ruta hacia un sumidero nodal a $t \rightarrow \infty$, como se obtiene a partir de las condiciones iniciales para este modelo (figura 8.10).

Por claridad se cambiará la notación, ahora utilizando ϕ en lugar de X_1 , a en lugar de k_{21} y b en vez de k_{12} , de manera que:

$$\phi'' + (a + b + kt^{-\zeta})\phi' + akt^{-\zeta}\phi = 0 \quad (27)$$

Debido a que se espera que las influencias de la cinética fractal en el compartimiento fractal sea correspondiente a correcciones menores, ζ es un parámetro pequeño y la solución del sistema farmacocinético puede ser considerada como de la forma

$$\phi(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \zeta^n \phi_n(t), \quad (28)$$

De manera que:

$$\phi'(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \zeta^n \phi_n'(t) \wedge \phi''(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \zeta^n \phi_n''(t), \quad (29)$$

Llevando a cabo las substituciones de los términos de la ecuación diferencial (27) con las expansiones obtenidas líneas arriba, se puede reorganizar una equivalencia de términos para cada potencia de ζ , lo cual conduce a las identidades:

$$\begin{aligned} \zeta^0 : \phi_0(0) &= X, & \phi_0'(0) &= -aX, \\ \phi_0'' + (a + b + k)\phi_0' + ak\phi_0 &= 0, \\ \zeta^1 : \phi_1(0) &= 0, & \phi_1'(0) &= 0, \\ \phi_1'' + (a + b + k)\phi_1' + ak\phi_1 &= k(\ln t)\phi_0' + ak(\ln t)\phi_0. & (30) \\ \zeta^n : \phi_n(0) &= 0, & \phi_n'(0) &= 0, \\ \phi_n'' + (a + b + k)\phi_n' + ak\phi_n &= \sum_{i=1}^n \frac{(-1)^{i+1}}{i!} k(\ln t)^i \left(\frac{d}{dt} + a \right) \phi_{n-i}. \end{aligned}$$

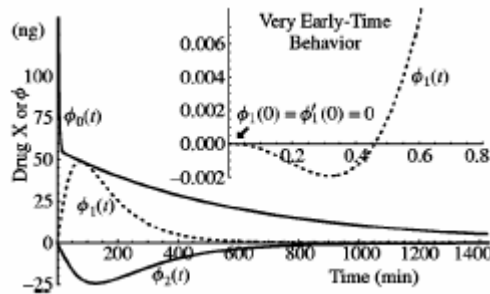


Figura 8.11.- Gráficas comparativas de los tres primeros términos empleados en la serie de igualdades en la ecuación (30) para el modelo farmacocinético, empleándose valores ilustrativos de a, b, k y X . Nótese que las condiciones iniciales para los términos de perturbación de más alto orden se encuentran en el origen. La solución implicada es: $\phi(t) = \phi_0(t)\zeta + \phi_1(t)\zeta^2 + \phi_2(t)\zeta^3$.

La perturbación de orden cero (ecuación 30) describe un modelo clásico bicompartimental abierto si la cinética de eliminación dentro del compartimiento secundario se supone clásica. La solución es de la forma de una sumatoria de exponenciales:

$$\phi_0(t) = \mathfrak{G}_1 e^{s_1 t} + \mathfrak{G}_2 e^{s_2 t}, \quad (31)$$

Donde s_1 y s_2 son coeficientes negativos que son función de a, b y k , mientras que \mathfrak{G}_1 y \mathfrak{G}_2 son coeficientes reales que son funciones de a, b, k y X .

Las contribuciones de la segunda y todas las ecuaciones de orden superior se calcularon en base a los resultados de la solución de la ecuación (31). El éxito del método de integración mediante variación de parámetros utilizado para los términos de orden distinto a cero, depende de integrales de la forma:

$$I_n = \int (\ln t)^n e^{\phi t} dt, \quad (32)$$

Donde $\phi(a,b,k)$ es alguna constante. Cuando estas soluciones y sus derivadas existen, se expresan en términos de funciones especiales^[42]. La función gamma de Euler $\Gamma(\theta t)$, la función integral exponencial $Ei(\theta t)$ y la función hipergeométrica generalizada ${}_pF_q(\alpha, \beta, \theta t)$.

Es de hacer énfasis en que la solución analítica al modelo compartimental fractal, ensamblado con términos de perturbación, rápidamente se hace muy complicada debido a sus bruscas alteraciones, una desventaja de esta aproximación. Los comportamientos de los tres primeros términos de la perturbación se muestran en la figura 11. También, la variable ϕ introducida en la ecuación (27) puede ser interpretada como una concentración de la droga en el compartimiento central para el resto de este artículo, debido a que $C_1 = X_1/V_1$.

Para una comparación con los datos experimentales de la referencia^[22] se adoptó una aproximación hasta tercer término de la solución de la ecuación diferencial (27), de la siguiente forma:

$$\phi(t) \approx \phi_0(t) + \zeta\phi_1(t) + \zeta^2\phi_2(t), \quad \zeta < 1, \quad (33)$$

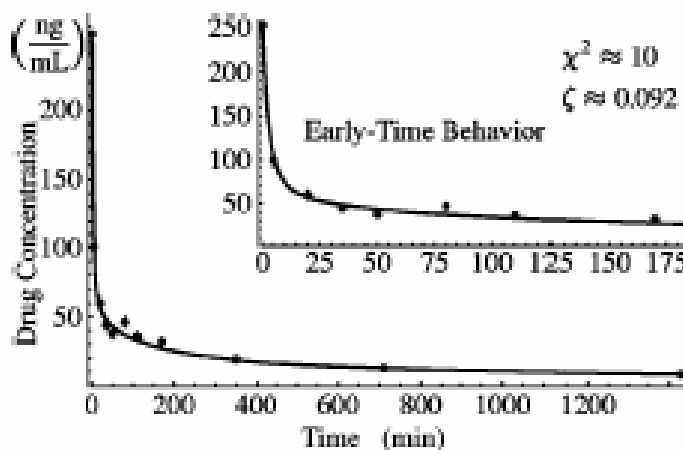


Figura 8.12.- Ajuste de datos de la evolución del mibefradil con una serie de perturbación de tres términos implicada mediante un modelo bicompartimental con cinética fractal en el compartimiento de eliminación para el ensayo IV-PV-D2 (dosis intravenosa, sitio muestra: vena portal, perro 2)

Y comparado a los datos farmacocinéticos obtenidos utilizando técnicas de ajustes no lineales con un método de optimización global (figura 12). Los mejores valores de ajuste para los parámetros pequeños ζ fueron: $\zeta_{01} = 0.084$, $\zeta_{02} = 0.092$, $\zeta_{03} = 0.111$, $\zeta_{04} = 0.043$, para perros numerados de 1 a 4, respectivamente. Las discrepancias absolutas estimadas mediante la función chi cuadrada son: $X_{D1}^2 = 17$, $X_{D2}^2 = 10$, $X_{D3}^2 = 14$, $X_{D4}^2 = 23$.

Debido a que el modelo farmacocinético (Ec. 28) es no lineal con respecto a los parámetros desconocidos, para establecer la varianza del pequeño parámetro ajustado, ζ , se fabricaron conjuntos de datos sintéticos vía métodos de Monte Carlo. Mientras que una formulación estándar atrapabotas^[43] está basada en métodos de remuestreo, un conjunto de N datos puntuales son aleatoriamente seleccionados para reemplazo del conjunto original de datos, 0Z , esta técnica es algo problemática para los datos farmacocinéticos estudiados aquí. Debido a que el conjunto de datos (figura 8.13) son más bien escasos y presentan una carencia particular de muestreo en tiempos tempranos cuando ocurren cambios rápidos de concentración, y además debido a que la pérdida de datos puntuales de gran influencia podrían perjudicar seriamente a los cálculos, se seleccionó un conjunto de datos confiables. Una distribución gaussiana centrada en cada punto

en 0Z , con una desviación estándar, $s_i = 0.09C_i$, $i = 1, \dots, N$, permite que un nuevo conjunto de datos aún posea las incertidumbres inherentes pero sin duplicaciones u omisiones.

Un número práctico a manejar de $N = 300$ datos sintéticos, $({}^i_s z, i = 1, \dots, N)$, fueron pseudoaleatoriamente generados por computadora para cada perro y posteriormente ajustados. Pudo observarse una distribución M-dimensional de parámetros de ajuste, $({}^i_s a, i = 1, \dots, N)$, correspondiente a diferentes valores de chi cuadrada, sobre un plano de intersección, tal como se muestra en la figura 14. Los intervalos de confianza unidimensionales para los parámetros se indican mediante proyecciones apropiadas de la región sobre los ejes.

Los mejores valores de ajuste para el pequeño parámetro, ζ , incluyendo incertidumbres, fueron: $\zeta_{D1} = 0.084 \pm 0.020$, $\zeta_{D2} = 0.092 \pm 0.014$, $\zeta_{D3} = 0.111 \pm 0.016$, y $\zeta_{D4} = 0.043 \pm 0.028$, para los perros de 1 a 4, respectivamente. Esto implica, por la ecuación (6) que los valores calculados de la dimensión espectral para cada uno de los hígados de perro son: $d_s^{D1} = 1.832 \pm 0.040$, $d_s^{D2} = 1.816 \pm 0.028$, $d_s^{D3} = 1.778 \pm 0.032$, $d_s^{D4} = 1.914 \pm 0.056$. Una rápida comparación indica que hay una cercana concordancia entre todos los resultados dentro de la incertidumbre experimental y teórica.

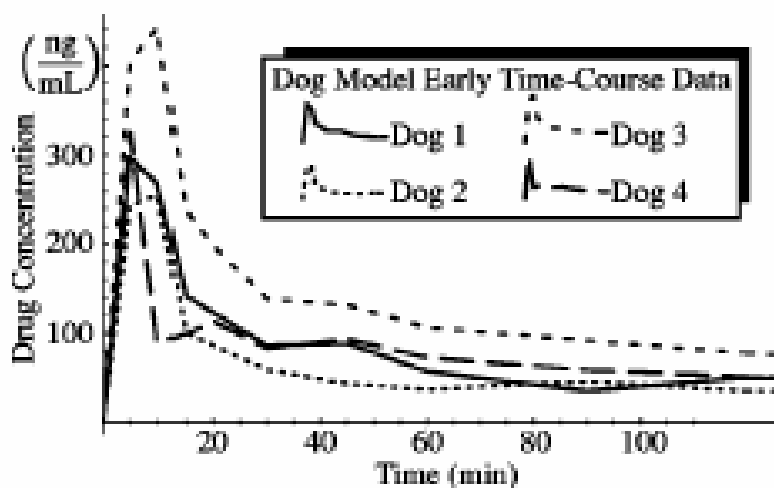


Figura 8.13.- Una inspección en el comportamiento muy temprano de la evolución de la concentración de la droga en cada perro, que indica que el incremento inicial en la concentración de la droga ocurre a lo largo de un tiempo más corto que la resolución del experimento.

8.6 Discusión y conclusiones

En este artículo se presentó una aproximación de las bases farmacocinéticas en un sistema multicompartimental mediante la inclusión de la presencia de un órgano fractal. Se ha argumentado que el hígado, donde se presentan la mayoría de procesos enzimáticos de eliminación de las drogas, tiene una estructura fractal. En base a esta suposición se espera que los procesos de transporte así como las reacciones químicas que tienen lugar en el hígado acarreen huellas de dicha fractalidad.

Se propuso un modelo general PBPK y se elucidó incorporando al menos un componente heterogéneo que sigue cinética fractal. Después de una expansión local en serie de la constante de rapidez de reacción dependiente del tiempo alrededor de $\zeta = 0$, y asumiendo que los efectos

fractales sobre las constantes de velocidad dependientes del tiempo fueran pequeñas, se derivaron ecuaciones diferenciales de balance de materia por medio de técnicas de perturbación, como soluciones analíticas aproximadas del modelo. Como una aplicación concreta de esta metodología, se escrutinó la farmacocinética del mibefradil en un perro modelo.

Debido a que la fisiología del hígado soportó la hipótesis de que el mibefradil puede experimentar un ambiente cuasifractal en el ambiente hepático, la teoría cinética fractal sugirió la adopción de una constante de velocidad dependiente del tiempo, con forma de ley de potencia, determinada por la dimensión espectral.

Los datos de la evolución en el tiempo de la concentración del mibefradil fueron analizados con un modelo multicompartmental matemáticamente análogo, con la finalidad de medir la dimensión espectral efectiva del hígado de perro. Las estimaciones fueron: $d_s^{D1} = 1.832 \pm 0.040$, $d_s^{D2} = 1.816 \pm 0.028$, $d_s^{D3} = 1.778 \pm 0.032$, $d_s^{D4} = 1.914 \pm 0.056$, para los cuatro conjuntos de datos con perros, a pesar de que estos resultados no son entusiastamente confirmados por la prueba chi cuadrada estática para la incertidumbre experimental adoptada. A pesar de ello, se puede profetizar que los procesos heterogéneos de la distribución y reacción del medicamento en el hígado puede obedecer principios de cinética fractal. Los valores de las dimensiones fractales obtenidas a través de este análisis son consistentes con los resultados de experimentos de ultrasonido de $d_f = 2.0$.

Para tomar en cuenta las desviaciones experimentales observadas, se comentó que la incertidumbre experimental adoptada de 9% fue algo conservativa o que no fue normalmente distribuida. De hecho, una consideración posterior de las incertidumbres de los datos está garantizada. Por ejemplo, debido a que la pendiente crece a pasos durante la fase de pico inicial del experimento, $t < 25$ min, aún pequeñas incertidumbres en los tiempos medidos, las cuales se asumieron como cero, podrían producir grandes incertidumbres en las medidas de las concentraciones. Adicionalmente, las incertidumbres intrínsecas del sistema modelo biológico parecen producir datos puntuales que conspiran contra un buen ajuste. Esta carencia de predictibilidad puede surgir por diferentes causas que incluyen: inestabilidad del sistema, fluctuaciones ambientales debido a efectos externos a los sistemas modelados, e incertidumbre en las mediciones.

Además de las señales mundanas y del ruido estadístico, las series de tiempo irregulares pueden ser caóticas, dichas irregularidades serían producidas por la dinámica determinista intrínseca de un sistema biológico no lineal^[44]. El ajuste por mínimos cuadrados, lineal o no lineal, es una estimación adecuada de los parámetros de ajuste, si los errores en las mediciones son independientes y si se encuentran distribuidos gaussianamente, lo cual pueden no haber ocurrido idealmente con el conjunto de datos utilizado. Quizá un reanálisis de los datos se justifique, dentro del contexto de estadística robusta, es decir estadística menos sensible al ruido estadístico dentro de los datos^[45-48].

Considerando que este artículo favorece la interpretación de que la cinética del mibefradil es afectada por la estructura fractal del hígado, la cual reduce consecuentemente la rapidez de metabolización y el aclaramiento de la droga, la cuestión que queda por resolver es por qué la naturaleza diseñaría al hígado en la manera en que surgió. Ahora, mientras no haya el comportamiento promedio de un tanque bien agitado, el compartimiento clásico imaginado con rapidez constante debido a una distribución uniformemente aleatoria de la droga y de la enzima, tal compartimiento puede ser imposible de alcanzar bajo diseños biológicos y la comparación indicada puede carecer de sentido^[49]. Puede ser que el diseño fractal del hígado es el mejor diseño posible, de manera tal que las comparaciones contra los modelos teóricos no ideales, como una esfera pobremente agitada con enzimas adheridas a lo largo de la pared interior, sean favorables. Por ejemplo, la estructura fractal, con muchas capas de membrana en su interface, permite al órgano poseer un alto número (concentración) de enzimas, dando por lo tanto una alta rapidez de reacción independientemente de la cinética fractal dependiente del tiempo. De hecho,

el entrelazamiento intrincado de una fase catalítica estacionaria de hepatocitos con una fase líquida de sangre a lo largo de un borde fractal es lo que reduce las distancias difusionales requeridas para que las reacciones tengan lugar con una aceleración apreciable. Además, la estructura complicada del hígado, que provee de una amplia interface entre la droga y los hepatocitos, puede ser generada simplemente durante el crecimiento del hígado. La forma fractal puede ser parsimoniosamente codificada en el DNA, indirectamente especificada por medio de un algoritmo recurrente que instruye a la maquinaria biológica como construir el hígado. De esta forma, un sistema vascular hecho de capilares finos con una dimensión topológica efectiva de uno puede llenar el espacio tridimensional embebido del hígado. Estas posibilidades revelan que la estructura del hígado puede ser necesariamente fractal.

Esta posibilidad podría no estar fuera de línea con otros ejemplos de optimización en sistemas biológicos. De hecho, se ha establecido la hipótesis denominada de simorfismo que establece que sistemas biológicos alcanzan un estado de diseño estructural conmensurado a necesidades funcionales que son resultado de morfogénesis regulada, tales que la formación de los elementos estructurales satisfacen, pero no exceden, los requerimientos del sistema funcional^[50, 51]. Se han discutido ejemplos que soportan esta hipótesis, los cuales varían desde sistemas enzimáticos y células musculares, hasta el sistema nervioso y el aparato respiratorio^[52,53]. Es bastante probable que el diseño del hígado esté optimizado para la eliminación de sustancias tóxicas a través de una acción enzimática eficiente en un objeto fractal.

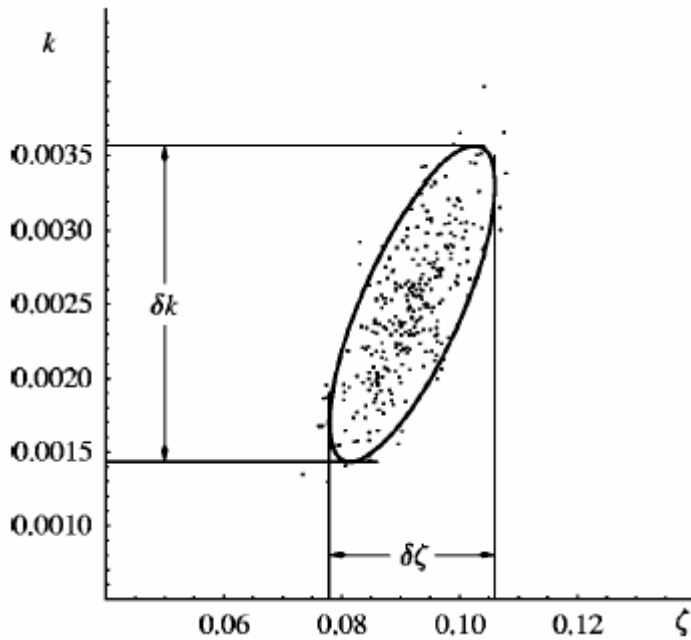


Figura 8.14. Región de confianza que interseca el plano κ - ζ en el espacio de parámetros para el ensayo IV-PV-D2, que indica una elipse de 90% de confianza.

Referencias Bibliográficas

- Agutter, P., P. Malone, and D. Wheatley.** 1995. Intracellular transport mechanism: a critique of diffusion theory. *J. Theor. Biol.* 176:261–272.
- Argyris, P., R. Kopelman, and K. Lindenberg.** 1993. Diffusion-limited binary reactions: the hierarchy of nonclassical regimes for random initial conditions. *Chem. Phys.* 177:85032–85034.
- Berry, H.** 2002. Monte Carlo simulations of enzyme reactions in two dimensions: fractal kinetics and spatial segregation. *Biophys. J.* 83:1891–1901.
- Bonny, J. D., and H. Leuenberger.** 1991. Matrix type controlled release systems. I. Effect of percolation on drug dissolution kinetics. *Pharm. Acta Helv.* 66:160–164.
- Bonny, J. D., and H. Leuenberger.** 1993. Matrix type controlled release systems. II. Percolation effects in non-swelling matrices. *Pharm. Acta Helv.* 68:25–33.
- Frauenfelder, H., P. Wolynes, and R. Austin.** 1999. Biological physics. *Rev. Mod. Phys.* 71:S419–S430.
- Fuite, J., R. Marsh, and J. Tuszynski.** 2002. Fractal pharmacokinetics of the drug mibefradil in the liver. *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys.* 66:021904.
- Gabrielsson, J., and D. Weiner.** 1997. *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications.* Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, Sweden.
- Hoshen, J., and R. Kopelman.** 1976. Percolation and cluster distribution. I. Cluster multiple labeling technique and critical concentration algorithm. *Phys. Rev. B.* 1:3438–3445.
- Javanaud, C.** 1989. The application of a fractal model to the scattering of ultrasound in biological media. *J. Acoust. Soc. Am.* 86:493–496.
- Koo, Y.-E. L., and R. Kopelman.** 1991. Space- and time-resolved diffusionlimited binary reaction kinetics in capillaries. Experimental observation of segregation, anomalous exponents and depletion zone. *J. Stat. Phys.* 65:893–918.
- Kopelman, R.** 1988. Fractal reaction kinetics. *Science.* 241:1620–1626.
- Köpf, M., C. Corinth, O. Haferkamp, and T. F. Nonnenmacher.** 1996. Anomalous diffusion of water in biological tissues. *Biophys. J.* 70:2950–2958.
- Kosmidis, K., P. Argyris, and P. Macheras.** 2003a. A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: the prevalence of the Weibull function. *Pharm. Res.* 20:988–995.
- Kosmidis, K., P. Argyris, and P. Macheras.** 2003b. Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices. *J. Chem. Phys.* 119:6373–6377.
- López-Quintela, M., and J. Casado.** 1989. Revision of the methodology in enzyme kinetics: a fractal approach. *J. Theor. Biol.* 139:129–139.
- Luby-Phelps, K., P. Castle, D. Taylor, and F. Lanni.** 1987. Hindered diffusion of inert tracer particles in the cytoplasm of mouse 3T3 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 84:4910–4913.
- Macheras, P.** 1995. Carrier-mediated transport can obey fractal kinetics. *Pharm. Res.* 12:541–548.
- Michaelis, L., and M. L. Menten.** 1913. Die kinetik der invertinwirkung. *Biochem. Z.* 49:333–369.
- Minton, A. P.** 1993. Macromolecular crowding and molecular recognition. *J. Mol. Recognit.* 6:211–214.
- Minton, A. P.** 1998. Molecular crowding: analysis of effects of high concentrations of inert cosolutes on biochemical equilibria and rates in terms of volume exclusion. *Methods Enzymol.* 295:127–149.
- Montroll, E. W., and G. H. Weiss.** 1965. Random walks on lattices. II. *J. Math. Phys.* 6:167–181.
- Murray, J. D.** 1993. *Mathematical Biology.* Springer-Verlag, New York.
- Ogihara, T., I. Tamai, and A. Tsuji.** 1998. Application of fractal kinetics for carrier-mediated transport of drugs across intestinal epithelial membrane. *Pharm. Res.* 15:620–625.
- Press, W., B. Flannery, S. Teukolsky and W. Vetterling.** 1988. *Numerical Recipes,* Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- Ramakrishnan, A., and A. Sadana.** 2002. A mathematical analysis using fractals for binding interactions of nuclear estrogen receptors occurring on biosensor surfaces. *Anal. Biochem.* 303:78–92.
- Sadana, A.** 2001. A kinetic study of analyte-receptor binding and dissociation, and dissociation alone, for biosensor applications: a fractal analysis. *Anal. Biochem.* 291:34–47.
- Savageau, M.** 1998. Development of fractal kinetic theory for enzymecatalysed reactions and implications for the design of biochemical pathways. *Biosystems.* 47:9–36.
- Scalettar, B., J. Abney, and C. Hackenbrock.** 1991. Dynamics, structure, and functions are coupled in the mitochondrial matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 88:8057–8061.
- Schwille, P., J. Korfach, and W. Webb.** 1999. Fluorescence correlation spectroscopy with single-molecule sensitivity on cell and model membranes. *Cytometry.* 36:176–182.
- Skerjanec, A., S. Tawfik, and Y. Tam.** 1996. Nonlinear pharmacokinetics of mibefradil in the dog. *J. Pharm. Sci.* 85:189–192.
- Wachsmuth, M., W. Waldeck, and J. Langowski.** 2000. Anomalous diffusion of fluorescent probes inside living cell nuclei investigated by spatially-resolved fluorescence correlation spectroscopy. *J. Mol. Biol.* 298:677–689.
- Wagner, J. G.** 1993. *Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist,* Technomic Publishing Company, Lancaster, PA.
- Welker, H.** 1998. Single- and multiple-dose mibefradil pharmacokinetics in normal and hypertensive subjects. *J. Pharm. Pharmacol.* 50:983–987.
- Wolf, A., C. F. Trendelenburg, C. Diez-Fernandez, P. Prieto, S. Houy, W. E. Trommer, and A. Cordier.** 1997. Cyclosporine A-induced oxidative stress in rat hepatocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 280:1328–1334.

9

Cinética de Michaelis-Menten Bajo Condiciones Espacialmente Restringidas. Aplicaciones Farmacocinéticas al Mibefradil

Kosmas Kosmidis, *Vangelis karalis, †Panos Argirakis, & *Panos Macheras[†].
Departamento de Física, Universidad de Tesaloniki, Grecia, †laboratorio de Farmacocinética y Biofarmacéutica,
Escuela de Farmacia, Universidad de Atenas, Atenas, Grecia.
Physical Review E. 66. 021904. 2002

Resumen: Se utilizaron dos diferentes formulaciones para estudiar la cinética de la reacción enzimática, bajo condiciones heterogéneas para interpretar la farmacocinética no lineal inusual del mibefradil. Primeramente se propuso un modelo detallado basado en ecuaciones diferenciales cinéticas para estudiar la reacción enzimática bajo restricciones espaciales y condiciones in vivo. En segunda instancia se aplicaron simulaciones de Monte Carlo de la reacción enzimática en una red cuadrada bidimensional, poniendo especial énfasis en las entradas y salidas de los sustratos para imitar condiciones in vivo. Tanto el modelo matemático como las simulaciones de Monte Carlo para la reacción enzimática reprodujeron la cinética clásica de Michaelis-Menten en medios homogéneos y cinética inusual en medios fractales. Basándose en estos hallazgos, se desarrolló una versión dependiente del tiempo de la ecuación clásica de Michaelis-Menten para la rapidez de cambio de la concentración del sustrato en medios desordenados, y fue exitosamente utilizada para describir los datos experimentales de concentración en el plasma contra tiempo del mibefradil y para estimar los parámetros del modelo. La farmacocinética no lineal inusual del mibefradil se origina a partir de las condiciones heterogéneas en el espacio de reacción enzimática. La ecuación modificada de Michaelis-Menten puede describir la farmacocinética del mibefradil y es capaz de capturar la heterogeneidad de la reacción enzimática en medios desordenados.

9.1 Introducción:

La cinética de Michaelis-Menten es un esquema cinético enzimático básico (Michaelis-Menten, 1913), utilizada extensamente en química y biología para estudiar la catálisis enzimática debido a que es un modelo relativamente sencillo desde el punto de vista matemático. Es de importancia central en el campo de la biotransformación de medicamentos y es el núcleo de la farmacocinética no lineal (Wagner, 1993). El fundamento del formalismo de la ecuación de Michaelis-Menten descansa en la ley de acción de masas aplicada a reacciones enzimáticas. Sin embargo tanto la aplicación de la ley de acción de masas como la derivación de la cinética de Michaelis-Menten asumen que la reacción enzima-sustrato toman lugar en un medio homogéneo, por ejemplo, un espacio tridimensional bien mezclado a condiciones diluidas. A pesar de que esta suposición es generalmente satisfecha bajo condiciones in vitro, la complejidad del medio biológico la hace cuestionable cuando la cinética de Michaelis-Menten se considera bajo condiciones in vivo. De hecho, varios reportes indican que los medios celulares son estructuralmente heterogéneos (Scalettar et al, 1991; Minton, 1993, 1998; Luby-Phelps, et al, 1987; Frauenfelder et al, 1999) y esto tiene un impacto sobre la ley de Fick de la difusión en células vivas (Agutter et al, 1995). La razón es que la difusión depende de la dimensión euclidiana del medio, d , en el cual ocurre (Berry, 2002). Para un medio con $d > 2$, una molécula que se difunde explora solamente una fracción pequeña del volumen accesible y por lo tanto se escapa siempre de su posición inicial (difusión no compacta). Para un medio con $d < 2$ la molécula regresa eventualmente a su posición original con probabilidad 1 (difusión compacta) y por lo tanto la difusión no es un proceso de mezclado perfecto a bajas dimensiones (Montroll y Weiss, 1965). Esto tiene consecuencias importantes sobre el desplazamiento medio cuadrático de la molécula, la cual escala con el tiempo de acuerdo a $\langle R^2 \rangle \propto t^n$. El exponente $n = 1$ denota la difusión Fickiana mientras que $n < 1$, observada en muchos medios de baja dimensión, denota difusión anómala. La difusión no clásica ha sido observada en medios celulares para el agua (Köpf et al, 1996) y ensayos de fluorescencia (Schwille et al, 1999; Waschmuth et al, 2000). En general muchas reacciones celulares toman lugar bajo condiciones de dimensionalidad

restringida, por ejemplo, membranas bidimensionales, tubos *cuasi* unidimensionales u otros medios desordenados. Se ha encontrado que este tipo de reacción exhiben órdenes cinéticos no enteros en estudios experimentales *in vitro* (Sadana, 2001; Ramakrishnan y Sadana, 2002) y en simulaciones (Koo y Kopelman, 1991), en lugar de los usuales ordenes enteros de reacción derivados a partir de la cinética de acción de masas.

Estos órdenes cinéticos no enteros están relacionados a la dimensión fractal del espacio en que ocurren las reacciones; por lo tanto, la cinética no convencional ha sido usualmente referida como “cinética fractal” (Kopelman, 1988). El comportamiento de ley de potencia se manifiesta como una línea recta en una gráfica bilogarítmica. A cortos tiempos el sistema no está todavía lo suficientemente equilibrado y como este régimen es amplificado por la gráfica bilogarítmica, la línea recta no se observa. Esto sucede solamente cuando el sistema ya ha tenido la oportunidad de alcanzar algún efecto del equilibrio y habitualmente ocurre a grandes lapsos de tiempo.

En este contexto, se han usado formulaciones teóricas basadas en principios fractales para describir la cinéticas enzimáticas en medios desordenados a bajas dimensiones (López-Quintela y Casado, 1989; Savageau, 1998). Una de estas formulaciones (López-Quintela y Casado, 1989) ha sido también utilizada para interpretar datos experimentales de transporte asistido por acarreadores (Macheras, 1995; Ogihara et al., 1998). Se ha propuesto que el hígado es parecido a un objeto fractal. De hecho, Javanaud (1989), utilizando difracción de ondas ultrasónicas, midió la dimensión fractal del hígado como aproximadamente $d_f \approx 2$ cubriendo un dominio amplio de longitud de onda 0.15-1.5mm. Recientemente, Fute et al. (2002) propusieron que la estructura fractal del hígado con propiedades cinéticas relacionadas a la eliminación de la droga puede explicar la farmacocinética no lineal inusual del mibefradil (Skerjanec et al., 1996; Welter, 1998). En este trabajo se estudia el efecto de la segregación de las especies sobre la cinética de la reacción enzimática, primeramente mediante el uso de un modelo farmacocinético microscópico, y en segundo término llevando a cabo simulaciones de Monte Carlo simulando la administración vía intravenosa (i.v.) del sustrato para la reacción enzimática que toma lugar en medio fractal. Se encontró que los perfiles de sustrato generados a partir de ambos enfoques estaban en buena concordancia con las observaciones experimentales del mibefradil. Basado sobre aquellas encontrando el desarrollo modificado de la ecuación de Michaelis Menten (MM) incorporando la dependencia del tiempo en la Michaelian “constante,” y utilizamos el uso del interprete en la inusual en la farmacocinética no lineal del mibefradil (Fuite et al., 2002; Skerjanec et al., 1996; Welter, 1998) para el nivel macroscópico. Nosotros queremos enfatizar que lo presentado por los modelos se sigan representando solamente en una explicación posible para reacciones ocurridas en medios desordenados y no son solamente las posibles aproximaciones.

9.2 Métodos

El modelo de Michaelis Menten en la cinética enzimática consiste de tres reacciones químicas elementales:



Donde E, S, P y C representan a la enzima, el sustrato, el producto y el complejo enzima-sustrato, respectivamente, mientras que k_1 es el coeficiente cinético asociado con el paso elemental i.

Debido a que después de un período inicial preestablecido, la concentración del complejo (C) en la ecuación (1) permanece prácticamente constante, se utiliza la consideración de estado

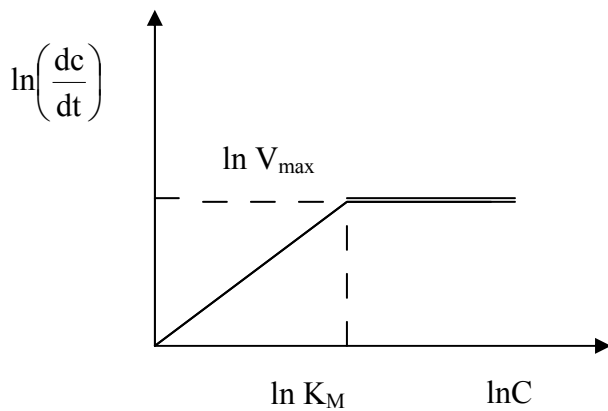
cuasiestacionario para propósitos de simplificación. Dicha simplificación (Wagner 1993) permite obtener la ecuación clásica en Michaelis Menten:

$$v = \frac{v_{\max} P_s}{K_M + P_s}$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_{\max} C}{K_M + C} \text{ si } K_M > C \text{ esto implica que } \frac{dC}{dt} = \frac{V_{\max}}{K} C \text{ cinética de 1er orden (2)}$$

$$\ln\left(\frac{dC}{dt}\right) = \ln \frac{V_{\max}}{K} + \ln C$$

$$\text{si } K_M < C \text{ esto implica } \frac{dC}{dt} = V_{\max} \text{ orden cero } \ln \frac{dC}{dt} = \ln V_{\max} = \text{Cte.}$$



donde v y v_{\max} se refieren a la velocidad de reacción y a la velocidad máxima, respectivamente, P_s es la concentración del sustrato, mientras que el término K_M representa la constante de Michaelis Menten que está relacionada a las constantes cinéticas del esquema de reacción como sigue:

$$K_M = \frac{(k_2 + k_{-1})}{k_1}$$

9.3 Formulación Matemática de un Modelo Microscópico de la Reacción de Michaelis Menten Bajo Condiciones *in vivo*.

Consideramos que E y C se mantienen al lado posterior del hígado y que solamente P y S consiguen salir y retornar a través del sistema circulatorio. Entonces, el modelo matemático para la reacción de MM en vivo toma la forma:

$$\frac{dp_C}{dt} = \frac{dp_E}{dt} = k_1 p_E p_S - (k_{-1} + k_2) p_C \quad (3)$$

$$\frac{dp_s}{dt} = -k_1 p_E p_S + k_{-1} p_C + RS_{\text{ext}}(t)$$

$$- a_1 p_S + \int_{u=0}^{u=t} a_2 p_S(u) \frac{e^{-\left\{\left\{t-(u+T)\right\}\right\}^2}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} du \quad (4)$$

$$\frac{dp_p}{dt} = k_2 p_C - a_1 p_P + \int_{u=0}^{u=t} a_3 p_P(u) e^{-\frac{\left\{\left\{t-(u+T)\right\}\right\}^2}{2\sigma^2}} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} du \quad (5)$$

Donde p_i es la concentración de las especies i a tiempo t . Ecuaciones (4) y (5) representan las modificaciones del sistema clásico de las ecuaciones diferenciales ordinarias utilizadas para describir la cinética de Michaelis Menten. Los términos extra que han sido añadidos a las ecuaciones (4) y (5) se listan abajo con su significado físico.

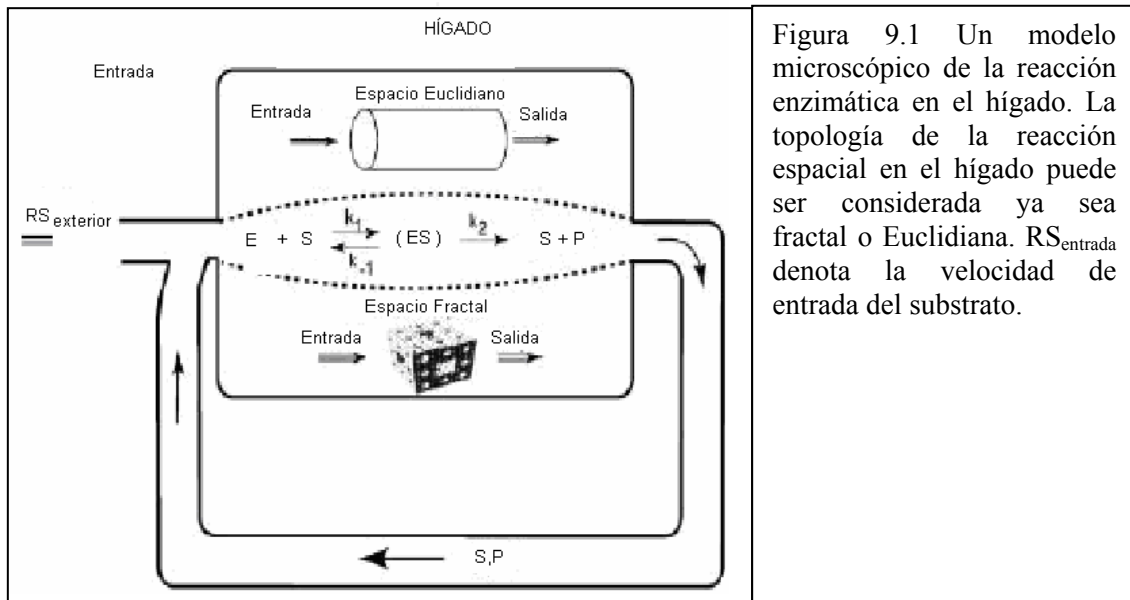


Figura 9.1 Un modelo microscópico de la reacción enzimática en el hígado. La topología de la reacción espacial en el hígado puede ser considerada ya sea fractal o Euclidiana. RS_{entrada} denota la velocidad de entrada del sustrato.

1.- $RS_{\text{ext}}(t)$ en la ecuación (4) es la velocidad de entrada de S al hígado, proveniente del tracto gastro intestinal. Depende de la forma en que la droga entra al sistema circulatorio en el área del hígado y puede tener las siguientes formas:

- Inyección bolo intra-venoso: $RS_{\text{ext}}(t)=0$ y el sistema de ecuaciones 3-5 tiene también que ser resuelto con la condición inicial para $p_S(t=0)=S_0>0$.
 - Entrada de orden cero: $RS_{\text{ext}}(t)=k_0$ para $t \leq T_a$ y 0 para $t > T_a$, adonde k_0 es una constante y T_a es la duración de entrada desde el tracto gastro-intestinal (GI). El sistema de ecuaciones 3-5 tiene que ser resuelto con la condición inicial de $p_S(t=0)=0$.
 - La entrada de primer orden: $RS_{\text{ext}}(t)=K \alpha x X_0 e^{-k\alpha \cdot t}$ donde X_0 es una constante cuantitativa (la concentración inicial de la droga en el tracto gastro intestinal GI) y k_a es la constante de velocidad de primer orden. Nuevamente el sistema de ecuaciones 3-5 tendría que ser resuelto con la condición inicial de $p_S(t=0)=0$.
2. $-a_1 p_S$ en la ecuación (4) es la velocidad de salida de las moléculas en la droga.

3. $\int_{u=0}^{u=t} a_2 p_s(u) (e^{-((t-(u+T))^2 / 2\sigma^2) / \sqrt{2\pi\sigma}} du$ en la ecuación (4) modela la reentrada de la droga debido a la circulación. El término $a_2 p_s(u)$ es el número de moléculas de la droga que salen al tiempo u y el otro términos es la probabilidad de que una molécula de la droga que sale en u retornando en el hígado a un tiempo t . Se integra para tomar en cuenta la contribución para todo intervalo de tiempo $0 < u < t$.
4. $-a_1 p$ en la ecuación (5) es la velocidad de salida de las moléculas en el producto.
5. $\int_{u=0}^{u=t} a_3 p_p(u) (e^{-((t-(u+T))^2 / 2\pi\sigma)} du$ en la ecuación (5) modela la reentrada del producto debido a la circulación.

El sistema anterior de ecuaciones integrodiferenciales se complica aún más cuando se toma en cuenta los efectos de segregación que surgen si se considera algún grado de desorden en el medio. La suposición de cinética fractal básica que es soportada por simuladores de Monte Carlo (Kopelman, 1988; Berry, Berry 2002; Kosmidis et al, 2003b), es que los efectos de segregación que surgen debido a la estructura fractal del hígado, pueden ser incorporados en el modelo si se asume que k_1 , a_1 y a_2 no son constantes pero siguen una ley de potencia. Por lo tanto en el modelo anterior:

$$k_1 \rightarrow \frac{k_1}{t^b}, a_1 \rightarrow \frac{a_1}{t^m}, a_2 \rightarrow \frac{a_2}{t^m}. \quad (6)$$

En todos los resultados presentados abajo, se supone, por simplicidad, que $a_3=0$, es decir, que las moléculas de producto que salen del área del hígado no regresan a él. Debido a que la cantidad de mayor interés es la concentración del sustrato en la sangre, p_s , en la región del hígado, esto no cambiará los resultados de las soluciones numéricas. Sin embargo, ello puede hacer diferencia en los resultados de las simulaciones de Monte Carlo de p_s a largos intervalos de tiempo.

Los autores de este artículo simularon la reacción de Michaelis Menten descrita en la ecuación (1) usando una retícula cuadrada bidimensional y el algoritmo de Monte Carlo descrito abajo.



Figura 9.2. Una percolación fractal de 50x50 sitios. Solamente se muestra el cluster más largo. Los sitios negros son obstáculos de restricción de área. Las moléculas de sustrato entran a la retícula desde sitios blancos elegidos al azar etiquetados como entradas.

La figura 9.2 representa una gráfica de percolación fractal de 50x50 sitios de retícula. Cada tipo de molécula lleva a cabo una trayectoria aleatoria en la retícula excluyendo interacciones volumétricas. Para modelar la complejidad del ambiente se tienen dos opciones, ambas muy bien conocidas en la teoría de percolación. La primera consiste en que simplemente se introduzcan obstáculos móviles a una concentración fija C_b , y se fuerce a que las partículas se muevan hacia cualquier lugar de la retícula pero no en los sitios de obstáculos; por otra parte, se pueden introducir obstáculos inmóviles a una concentración dada, C_b , y después usar una

técnica de etiquetado del cluster (como por ejemplo, la propuesta por Hoshen y Kopelman, 1976) para identificar el cluster más grande y permitir que la reacción ocurra solamente en el Cluster más grande. Al cluster más largo en el umbral de percolación se le conoce como el fractal de percolación. Más abajo se hace referencia al primer modelo como el “modelo de todos los clusters” y al segundo como el “modelo del cluster más grande”. Ambos modelos, producirán estadísticamente los mismos resultados a bajas concentraciones de los obstáculos, pero diferirán a largos tiempos si la concentración de obstáculos es alta y la concentración de enzima es baja. La razón es que cada sitio del clúster más grande está conectado a otro sitio, mientras que en el modelo de todos los clusters hay varias islas pequeñas donde puede haber algunas moléculas de sustrato pero no moléculas de enzima que tengan acceso a ellos. Por supuesto, estas pequeñas islas pueden ser interpretadas como áreas donde es más difícil que ocurra la reacción de Michaelis Menten, y ambos modelos pueden conducir a resultados útiles. Obviamente, cuando no se usan obstáculos entonces la matriz representa un espacio euclidiano con dimensionalidad igual a 2. Debe hacerse notar que el modelo del más grande cluster ha sido utilizado en el pasado en problemas relacionados a la liberación de drogas provenientes de dispositivos poliméricos (Bonny y Luenberger, 1991,1993; Kosmidis et al, 2003 a,b). Por otra parte, el modelo de todos los clusters fue recientemente utilizado por Berry (2002) para simular reacciones enzimáticas en geometrías restringidas.

A pesar de que en el hígado es un órgano tridimensional, se utiliza aquí un modelo bidimensional. Esto es principalmente debido a la simplicidad, especialmente por el hecho de que tanto los clusters de percolación tanto bidimensionales como tridimensionales tienen en sus puntos críticos la misma dimensión espectral. Este exponente d_s caracteriza el área visitada por un caminante al azar en un medio. Una red tridimensional tiene una dimensión espectral $d_s=2$, mientras que una red desordenada (percolación fractal) tiene una dimensión espectral $d_s=1.34$, tanto en redes bidimensionales como tridimensionales (Argyris et al, 1993). Al insertar obstáculos inmóviles en una red bidimensional y variar sus concentraciones, es posible controlar la dimensión espectral del medio de manera continua desde 2 hasta 1.34. El valor de la dimensión espectral del hígado obtenido por Fuite et al (2002) es de $d_s=1.84$, el cual está dentro del intervalo de 1.34 a 2.50 y en concordancia con el esquema propuesto por los autores de este artículo. Por lo tanto, la utilización de un modelo bidimensional no es erróneo o cuestionable.

Para imitar la reacción enzimática bajo condiciones in vivo, se pone énfasis especial a la entrada y salida del sustrato y a la salida del producto. Con este fin se introducen sitios que funcionan como salidas con concentración c_{out} y sitios que funcionan como entradas con concentración c_{in} (figura 2). En todos los casos presentados abajo se utiliza una red de 100 x 100 sitios nodales, a menos que se especifique lo contrario, con $c_{in}=0.3$ y $c_{out}=0.1$

Los procesos de reacción –difusión habitualmente se simulan utilizando modelos de caminatas al azar. Para modelar una reacción del tipo de Michaelis Menten que es realmente un conjunto de tres reacciones elementales (ecuación 1), se tienen que introducir tres probabilidades de reacción f , r y g . Dichas probabilidades son proporcionales a los coeficientes cinéticos k_1 , k_{-1} , y k_2 (Berry, 2002). Para imitar inyección tipo intravenosa para la liberación de la droga, al principio de cada simulación, las moléculas E y S son ubicadas aleatoriamente en los clusters permisibles de la red.

Para imitar cinéticas de liberación de la droga de primer orden se calcula el número de moléculas de sustrato N_{ext} que entran al hígado a través del tracto gastro intestinal, desde el tiempo t hasta $t+1$, utilizando la relación $N_{sal}(t)=\int_t^{t+1} k_a x_0 \text{Exp}(-k_a t) dt$, donde X_0 es la cantidad inicial de la droga en el tracto gastro intestinal y k_a es el coeficiente cinético de primer orden. En las simulaciones que utilizan el modelo del cluster mas largo se establece la concentración del sustrato como un valor constante y se especifica $X_0 =c_s I_f$ es la dimensión de la percolación

fractal. Para una retícula de 100x100 la dimensión promedio de la percolación fractal. En cada paso de Monte Carlo se colocan N_{ext} moléculas de sustrato alrededor de los sitios etiquetados como entradas.

En cada paso del método de Monte Carlo, se elige al azar un sitio de retícula ocupado (excluyendo los sitios obstáculo). Las reglas de movimiento y reacción dependen de la naturaleza de la molécula seleccionada:

1. Si las moléculas seleccionadas son una S, un sitio de destino esta señalado en la memoria de acceso directo desde sus cuatro vecinos más cercanos. Si el sitio del destinatario no es ocupado por una molécula E, un número random es escogido entre 0 y 1. Si este número esta debajo de la probabilidad de la reacción f , el sitio destinado es turnado a la molécula C y el sitio inicial S se desocupa. En todos los otros casos, la molécula sobrante S en esta posición. Nota que esta es también valida si el sitio del destino elegido es un obstáculo.

2. Si la molécula seleccionada esta en E, el proceso es similar al caso 1, ejemplo., dependiendo de los estados ocupados en la memoria de acceso directo directamente en el destino del sitio señalado. Si hay un movimiento desocupado, quizá allá una reacción con una probabilidad f si se ocupo por S, o no hay cambios en los otros casos.

3. Si la molécula seleccionada es una molécula de complejo C, se selecciona un número aleatorio entre 0 y 1. Si dicho número es menor que la probabilidad de reacción r , entonces la molécula C disociadas en E y en S. La nueva molécula E esta colocada en el sitio inicial C, mientras que para la nueva molécula S se elige un sitio al azar. Si el sitio esta ocupado se aborta el proceso de descomposición. La molécula inicial C se disocia en E y P de manera similar, si el número aleatorio es mayor que r pero menor a $r+g$. Finalmente el número aleatorio es mayor que $r+g$, la molécula C se mueve hacia un sitio vecino desocupado más cercano elegido al azar.

4. Si la molécula seleccionada es una molécula P, se mueve hacia un sitio vecino más cercano desocupado elegido al azar.

5. Los sitios marcados como salidas funcionan como sitios de bloqueo para las moléculas E y C. Esto es debido al hecho de que no se permite que las moléculas de la enzima y sustrato abandonen el área del hígado. Por otra parte, una molécula de P que alcanza un sitio de salida es removida del sistema de manera permanente.

6. Si una molécula S se mueve hacia un sitio de salida en el tiempo t , se sorteja un número aleatorio equis proveniente de una distribución Gaussiana con media t y desviación estandar S. Dicha partícula regresará al sistema en el tiempo $t+x$, colocandose al azar en un sitio vecino más cercano de un sitio de entrada.

Después de que cada partícula se mueve, el tiempo se incrementa en $1/N$, siendo N número actual de moléculas en la retícula. Entonces, un tiempo unitario estadísticamente representa el tiempo necesario para que cada molécula se mueva una sola vez. La simulación procede hasta que se alcance un tiempo total preestablecido. Los autores de este artículo promediaron sus resultados después de 50 pasos de tiempo para propósitos estadísticos. Como parte de este trabajo de tesis profesional se construyó un algoritmo de computo en lenguaje Qbasic, con base en los pasos 1 a 6 descritos anteriormente. Dicho algoritmo es el que se presenta a continuación:

9.4 Simulaciones de Monte Carlo de la Reacción Enzimática en Medios Fractales.

```
RANDOMIZE TIMER
SCREEN 12
ENZ = 1: SUS = 14: OBS = 4: VAC = 15: COMP = 3: PRO = 9: tam = 100
CLS
DIM SITIO(tam, tam)
ce0 = 20
cs0 = 20
cc0 = 10
cp0 = 10
co0 = 20
cv0 = 20
lim1 = ce0
lim2 = ce0 + cs0
lim3 = lim2 + cc0
lim4 = lim3 + cp0
lim5 = lim4 + co0
lim6 = lim5 + cv0
FOR i = 1 TO tam
    FOR j = 1 TO tam
        aleat = INT(RND * 100) + 1
        SELECT CASE aleat
            CASE IS < ce0: color1 = ENZ ' enzima
            CASE lim1 TO lim2: color1 = SUS ' sustrato
            CASE lim2 TO lim3: color1 = COMP ' complejo
            CASE lim3 TO lim4: color1 = PRO ' producto
            CASE lim4 TO lim5: color1 = OBS ' obst culo
            CASE lim5 TO lim6: color1 = VAC ' vacio
        END SELECT
        SITIO(i, j) = color1
    NEXT j
NEXT i
FOR j = 1 TO tam
    SITIO(j, 1) = OBS
    SITIO(j, tam) = OBS
NEXT j
tam1 = tam * .4
FOR j = 1 TO tam1
    SITIO(1, j) = OBS
    SITIO(tam, j) = OBS
    SITIO(1, tam - j + 1) = OBS
    SITIO(tam, tam - j + 1) = OBS
NEXT j
FOR i = 1 TO tam
    FOR j = 1 TO tam
        LINE (4 * i, 4 * j)-(4 * i + 3, 4 * j + 3), SITIO(i, j),
BF
    NEXT j
NEXT i
FOR TIEMPO = 1 TO 100
FOR k = 1 TO tam
    ALEAT1 = INT(RND * tam) + 1
    ALEAT2 = INT(RND * tam) + 1
    SELECT CASE SITIO(ALEAT1, ALEAT2)
        CASE IS = SUS:
            aleator = INT(RND * 4) + 1
            SELECT CASE aleator
```

```

CASE IS = 1:
  SELECT CASE SITIO(ALEAT1 + 1, ALEAT2)
    CASE IS = VAC: SITIO(ALEAT1 + 1, ALEAT2) = SUS:
      SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = VAC
    CASE IS = ENZ: ale1 = INT(RND * 100) + 1:
      SELECT CASE ale1
        CASE IS >= probf: SITIO(ALEAT1 + 1,
ALEAT2) = COMP:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
VAC
          CASE IS < probf: SITIO(ALEAT1 + 1,
ALEAT2) = ENZ:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
SUS:
          END SELECT
        CASE IS = OBS: SITIO(ALEAT1 + 1, ALEAT2) = OBS:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
        CASE IS = PRO: SITIO(ALEAT1 + 1, ALEAT2) = PRO:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
        CASE IS = COMP: SITIO(ALEAT1 + 1, ALEAT2) =
COMP:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
      END SELECT
  END SELECT
CASE IS = 2:
  SELECT CASE SITIO(ALEAT1, ALEAT2 + 1)
    CASE IS = VAC: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 + 1) = SUS:
      SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = VAC
    CASE IS = ENZ: ale1 = INT(RND * 100) + 1:
      SELECT CASE ale1
        CASE IS >= probf: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 +
1) = COMP:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
VAC
          CASE IS < probf: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 +
1) = ENZ:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
SUS:
          END SELECT
        CASE IS = OBS: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 + 1) = OBS:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
        CASE IS = PRO: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 + 1) = PRO:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
        CASE IS = COMP: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 + 1) =
COMP:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
      END SELECT
  END SELECT
CASE IS = 3:
  SELECT CASE SITIO(ALEAT1 - 1, ALEAT2)
    CASE IS = VAC: SITIO(ALEAT1 - 1, ALEAT2) = SUS:
      SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = VAC
    CASE IS = ENZ: ale1 = INT(RND * 100) + 1:
      SELECT CASE ale1
        CASE IS >= probf: SITIO(ALEAT1 - 1,
ALEAT2) = COMP:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
VAC
          CASE IS < probf: SITIO(ALEAT1 - 1,
ALEAT2) = ENZ:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
SUS:
          END SELECT
        CASE IS = OBS: SITIO(ALEAT1 - 1, ALEAT2) = OBS:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
        CASE IS = PRO: SITIO(ALEAT1 - 1, ALEAT2) = PRO:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
        CASE IS = COMP: SITIO(ALEAT1 - 1, ALEAT2) =
COMP:
          SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
      END SELECT
  END SELECT

```

```

CASE IS = OBS: SITIO(ALEAT1 - 1, ALEAT2) = OBS:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
CASE IS = PRO: SITIO(ALEAT1 - 1, ALEAT2) = PRO:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
CASE IS = COMP: SITIO(ALEAT1 - 1, ALEAT2) =
COMP:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
END SELECT
CASE IS = 4:
SELECT CASE SITIO(ALEAT1, ALEAT2 - 1)
CASE IS = VAC: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 - 1) = SUS:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = VAC
CASE IS = ENZ: ale1 = INT(RND * 100) + 1:
                SELECT CASE ale1
CASE IS >= probf: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 -
1) = COMP:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
VAC
CASE IS < probf: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 -
1) = ENZ:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
SUS:
END SELECT
CASE IS = OBS: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 - 1) = OBS:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
CASE IS = PRO: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 - 1) = PRO:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
CASE IS = COMP: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 - 1) =
COMP:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = SUS:
END SELECT
END SELECT
CASE IS = ENZ
aleator = INT(RND * 4) + 1
SELECT CASE aleator
CASE IS = 1:
SELECT CASE SITIO(ALEAT1 + 1, ALEAT2)
CASE IS = VAC: SITIO(ALEAT1 + 1, ALEAT2) = ENZ:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = VAC
CASE IS = SUS: ale1 = INT(RND * 100) + 1:
                SELECT CASE ale1
ALEAT2) = COMP:
                SITIO(ALEAT1 + 1,
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
VAC
CASE IS < probf: SITIO(ALEAT1 + 1,
ALEAT2) = SUS:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
ENZ:
END SELECT
CASE IS = OBS: SITIO(ALEAT1 + 1, ALEAT2) = OBS:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ:
CASE IS = PRO: SITIO(ALEAT1 + 1, ALEAT2) = PRO:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ:
CASE IS = COMP: SITIO(ALEAT1 + 1, ALEAT2) =
COMP:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ:
END SELECT
CASE IS = 2:
SELECT CASE SITIO(ALEAT1, ALEAT2 + 1)

```

```

CASE IS = VAC: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 + 1) = ENZ:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = VAC
CASE IS = SUS: ale1 = INT(RND * 100) + 1:
                SELECT CASE ale1
                    CASE IS >= probf: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 +
1) = COMP:
                                                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
VAC
                    CASE IS < probf: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 +
1) = SUS:
                                                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
ENZ:
                END SELECT
CASE IS = OBS: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 + 1) = OBS:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ:
CASE IS = PRO: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 + 1) = PRO:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ:
CASE IS = COMP: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 + 1) =
COMP:
                                                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ:
                END SELECT
CASE IS = 3:
                SELECT CASE SITIO(ALEAT1 - 1, ALEAT2)
                    CASE IS = VAC: SITIO(ALEAT1 - 1, ALEAT2) = ENZ:
                    SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = VAC
                    CASE IS = SUS: ale1 = INT(RND * 100) + 1:
                    SELECT CASE ale1
                        CASE IS >= probf: SITIO(ALEAT1 - 1,
ALEAT2) = COMP:
                                                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
VAC
                        CASE IS < probf: SITIO(ALEAT1 - 1,
ALEAT2) = SUS:
                                                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
ENZ:
                    END SELECT
                    CASE IS = OBS: SITIO(ALEAT1 - 1, ALEAT2) = OBS:
                    SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ:
                    CASE IS = PRO: SITIO(ALEAT1 - 1, ALEAT2) = PRO:
                    SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ:
                    CASE IS = COMP: SITIO(ALEAT1 - 1, ALEAT2) =
COMP:
                                                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ:
                    END SELECT
CASE IS = 4:
                SELECT CASE SITIO(ALEAT1, ALEAT2 - 1)
                    CASE IS = VAC: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 - 1) = ENZ:
                    SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = VAC
                    CASE IS = SUS: ale1 = INT(RND * 100) + 1:
                    SELECT CASE ale1
                        CASE IS >= probf: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 -
1) = COMP:
                                                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
VAC
                        CASE IS < probf: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 -
1) = SUS:
                                                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) =
ENZ:
                    END SELECT
                    CASE IS = OBS: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 - 1) = OBS:
                    SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ:

```



```

CASE IS = PRO: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 - 1) = PRO:
                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ:
CASE IS = COMP: SITIO(ALEAT1, ALEAT2 - 1) =
COMP:                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ:
                END SELECT
            END SELECT
CASE IS = COMP
    ALEATO1 = INT(RND * 100) + 1
    SELECT CASE ALEATO1
        CASE IS <= R:
            SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ
            ALEATO2 = INT(RND * 4) + 1
            SELECT CASE ALEATO2
                CASE IS = 1:
                    MOVX = -1: MOVY = 0
                CASE IS = 2
                    MOVX = 0: MOVY = 1
                CASE IS = 3
                    MOVX = 1: MOVY = 0
                CASE IS = 4
                    MOVX = -1: MOVY = 0
            END SELECT
        SELECT CASE SITIO(ALEAT1 + MOVX, ALEAT2 +
MOVY)
                CASE IS = VAC:
                    SITIO(ALEAT1 + MOVX, ALEAT2 +
MOVY) = SUS
                CASE IS <> VAC:
                    SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = COMP
            END SELECT
        CASE IS > R:
            SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = ENZ
            ALEATO2 = INT(RND * 4 + 1)
            SELECT CASE ALEATO2
                CASE IS = 1:
                    MOVX = -1: MOVY = 0
                CASE IS = 2
                    MOVX = 0: MOVY = 1
                CASE IS = 3
                    MOVX = 1: MOVY = 0
                CASE IS = 4
                    MOVX = -1: MOVY = 0
            END SELECT
        SELECT CASE SITIO(ALEAT1 + MOVX, ALEAT2 +
MOVY)
                CASE IS = VAC:
                    SITIO(ALEAT1 + MOVX, ALEAT2 +
MOVY) = PRO
                CASE IS <> VAC:
                    SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = COMP
            END SELECT
        CASE IS > R + G
        ALEATO3 = INT(RND * 4) + 1
        SELECT CASE ALEATO3
            CASE IS = 1:
                MOVX = -1: MOVY = 0
            CASE IS = 2
                MOVX = 0: MOVY = 1
            CASE IS = 3

```

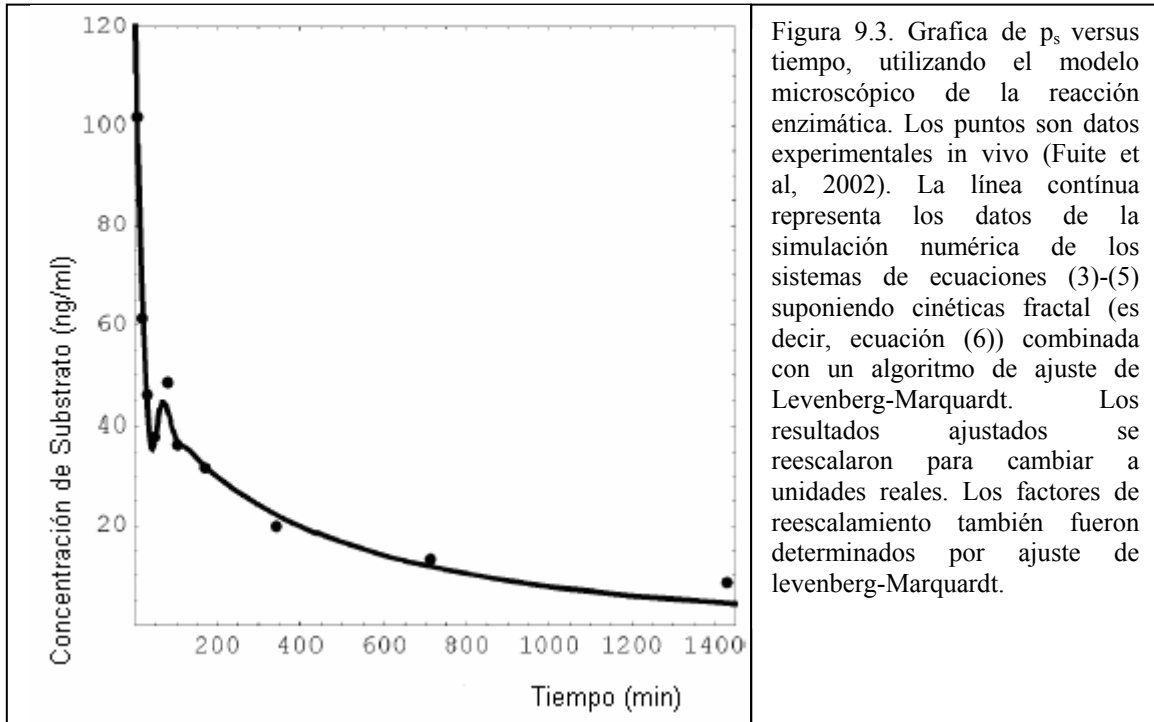
```

                                MOVX = 1: MOVY = 0
                                CASE IS = 4
                                MOVX = -1: MOVY = 0
                                END SELECT
                                SELECT CASE SITIO(ALEAT1 + MOVX,
ALEAT2 + MOVY)
                                CASE IS = VAC:
                                SITIO(ALEAT1 + MOVX, ALEAT2 +
MOVY) = COMP
                                CASE IS <> VAC:
                                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = COMP
                                END SELECT
                                END SELECT
                                CASE IS = PRO
                                ALEATO4 = INT(RND * 4 + 1)
                                SELECT CASE ALEAT4
                                CASE IS = 1:
                                MOVX = -1: MOVY = 0
                                CASE IS = 2
                                MOVX = 0: MOVY = 1
                                CASE IS = 3
                                MOVX = 1: MOVY = 0
                                CASE IS = 4
                                MOVX = -1: MOVY = 0
                                END SELECT
                                SELECT CASE SITIO(ALEAT1 + MOVX, ALEAT2 + MOVY)
                                CASE IS = VAC:
                                SITIO(ALEAT1 + MOVX, ALEAT2 + MOVY) = PRO
                                CASE IS <> VAC:
                                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = PRO
                                END SELECT
                                CASE IS = OBS:
                                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = OBS
                                CASE IS = VAC:
                                SITIO(ALEAT1, ALEAT2) = VAC
                                END SELECT
                                END SELECT
                                NEXT k
                                FOR i = 1 TO tam
                                FOR j = 1 TO tam
                                LINE (4 * i, 4 * j)-(4 * i + 3, 4 * j + 3), SITIO(i, j),
                                BF
                                NEXT j
                                NEXT i
                                NEXT TIEMPO

```

9.5 Resultados y Comentarios.

9.5.1 Modelación microscópica y simulación en MC



En la figura 9.3 se presenta un gráfico de p_s contra tiempo basada en la solución numérica del modelo de reacción microscópica y el subsecuente ajuste a los datos experimentales in vivo (que se presenta también en la gráfica) utilizando un algoritmo de ajuste no lineal de Levenberg-Marquardt (Press et al, 1988). Las líneas de ajuste concuerdan con los datos experimentales satisfactoriamente. Notese la joroba alrededor de $t=50$ min, la cual es predicha por el modelo y también observado experimentalmente. Dicha joroba se debe al hecho de que las moléculas de droga que salen del hígado regresan a él después de algún tiempo, incrementando consecuentemente de manera temporal el valor de p_s , el cual decrece subsecuentemente otra vez debido a la salida continua de partículas de sustrato del sistema. Los valores estimados de los parámetros del sistema de ecuaciones (3.6) son:

$$P_s(0) = .03, P_c(0) = 0.05, k_1 = 1, k_{-1} = 0.02, k_2 = 0.0900, a_1 = 0.0302, a_2 = 0.0305, t = 48, s = 10, b = 0.39, m = 0.07.$$

La correspondencia entre las unidades arbitrarias de tiempo y densidad con las unidades reales también se determina mediante el ajuste de Levenberg-Marquardt y se encuentra que una unidad arbitraria de densidad corresponde a 1.07 minutos. Debe ponerse atención especial al valor estimado de $b=0.39$, para el exponente de la ley de potencia del término de agregación k_1/t^b de la ecuación (6) ya que indica una reacción que toma lugar en un ambiente altamente desordenado. Este resultado concuerda bien con los resultados de (Berry, 2002) quien también encontró que k_1 es, en esencia, un coeficiente dependiente del tiempo en medios topológicamente restringidos. También es interesante hacer notar que se encontró que el valor estimado de m es cercano a cero ($m=0.07$) lo cual indica que tanto la salida como la entrada son gobernadas por constantes de velocidad típicas a_1 y a_2 , respectivamente. (ecuación 6).

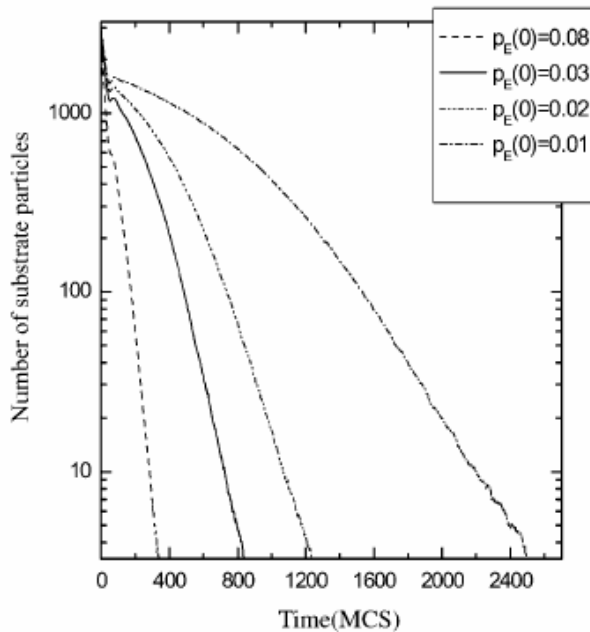


Figura 9.4. Gráfica semilogarítmica de p_s versus tiempo para varios valores iniciales de la concentración de la enzima, p_E , en un espacio Euclidiano (densidad de obstáculos cero) utilizando simulaciones de Monte Carlo.

Se asume liberación de la droga por vía intravenosa; es decir, en $t=0$, se supone que todas las moléculas de la droga se encuentran en la retícula distribuidas al azar.

Los valores considerados para las probabilidades de reacción son: $f = 1$, $r = 0.02$ y $g = 0.04$.

Para checar la validez de las simulaciones de Monte Carlo en la figura 9.4 se grafica p_s versus tiempo, para varias concentraciones diferentes de la enzima (p_E), asumiendo ausencia de obstáculos, el cual es un caso normal de espacio Euclidiano. Se asume inyección intravenosa. Las moléculas de la droga se colocan aleatoriamente en las posiciones de una matriz bidimensional al tiempo $t=0$. Los valores asumidos para las probabilidades de reacción son $f=1$, $r=0.02$ y $g=0.04$, mientras que $p_s(0)=0.2$. Los resultados indican que la concentración del sustrato decrece exponencialmente a largos tiempos, lo cual es el comportamiento clásicamente esperado a partir del esquema de reacción de Michaelis Menten en condiciones de saturación (Wagner 1993). La condición para este decrecimiento exponencial es $K_m \gg p_s$, es decir, cuando la concentración del sustrato llega a ser mucho menor que la constante de Michaelis (Murray, 1993).

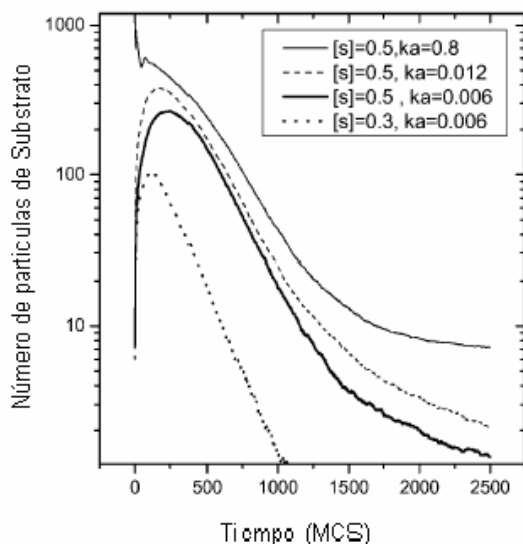


Figura 9.5 Simulaciones de Monte Carlo utilizando el "modelo del clúster más largo" Gráfica semilogarítmica de p_s contra tiempo suponiendo liberación de la droga a través de una cinética de primer orden para varios valores de la constante cinética de primer orden, k_a , y dos niveles de la concentración inicial del sustrato. Los valores considerados para las velocidades de reacción son:

$f = 1$, $r = 0.02$, y $g = 0.04$, mientras que la concentración inicial de la enzima es $p_E = 0.06$

La fig 9.5 es una gráfica semilogarítmica de los datos de la simulación de Monte Carlo de p_s versus tiempo, considerando liberación de la droga a través de una cinética de primer orden. Se ha contemplado una estructura fractal utilizando un modelo del clúster más largo. Los valores supuestos para las probabilidades de reacción fueron $f = 1$, $r = 0.02$ y $g = 0.04$, mientras que la concentración inicial de la enzima fue establecida como $p_E = 0.06$. Todas las líneas representan resultados de la simulación. Nótese que la reacción se ralentiza (cambia de pendiente) a largos

tiempos, en contraste al comportamiento clásico presentado en la figura 9.4. Esto puede ser interpretado como un indicativo de cinética fractal en vez de cinética clásica. Altos valores de la constante cinética de primer orden k_a se aproximan a la liberación por inyección, mientras que valores pequeños de k_a imitan la lenta entrada de la droga por administración oral. Los resultados experimentales (ver discusión de la fig.9.7) demuestran que a un valor alto de k_a exhibe una desviación del comportamiento clásico esperado de Michaelis Menten, pero esto no se observa en la administración oral de la droga. Los resultados de la simulación mostrados en la fig.9.5 indican que altos valores de k_a conducen a más altas concentración inicial de la droga y a cinética fractal (Berry, 2002), mientras que este efecto no es tan obvio para bajos valores de k_a . De hecho la cinética fractal queda completamente enmascarada en las simulaciones cuando se utilizan bajas concentraciones iniciales de sustrato y valores bajos de k_a .

En todas las simulaciones de Monte Carlo en las que se monitorea la evolución temporal de un sistema, la unidad de tiempo de la simulación es un paso de tiempo de Monte Carlo (MCS). La correspondencia entre esta unidad de tiempo con la unidad de tiempo real utilizada en las mediciones experimentales se determina mediante un ajuste no lineal y se encuentra que un paso de Monte Carlo equivale a 0.88 minutos.

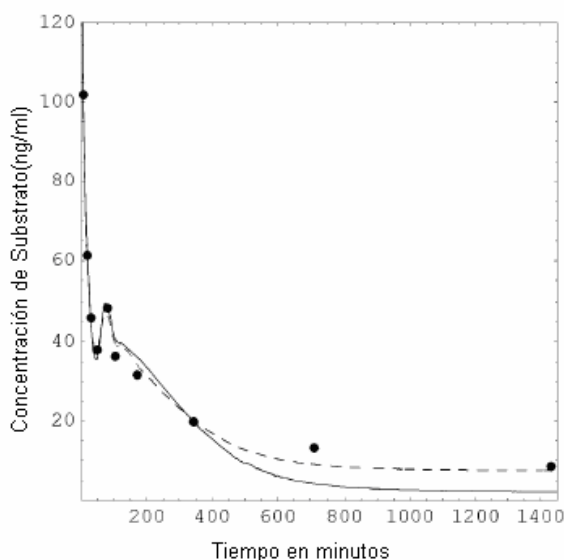


Figura 9.6. Gráfica de p_s versus tiempo. Los puntos son datos experimentales *in vivo* (Fuite et al, 2002). Las líneas discontinuas representan los resultados de la simulación de Monte Carlo utilizando el “ modelo de todos los clusters”. Los valores considerados para las probabilidades de reacción son $f=1$, $r=0.02$ y $g = 0.04$, los parámetros siguientes han dado los mejores resultados en el ajuste: $p_s(0)=0.2$, $p_e(0)=0.2$, $T=48$, $\sigma = 12$. La línea continua delgada representa el resultado de la simulación de Monte Carlo utilizando el “modelo del cluster más largo”. Los siguientes parámetros han dado los mejores resultados de ajuste: $f=1$, $r=0.015$, $g = 0.02$, $p_s(0)=0.6$, $p_e(0)=0.2$, $T=48$, $\sigma = 10$. Se reescala para cambiar las unidades de Monte Carlo a unidades de tiempo real. Los factores de reescalamiento se determinaron mediante ajuste de Levenberg-Marquardt. Enambos casos se cambio 1 minuto por 0.88 pasos de Monte Carlo.

En la fig. 9.6 se representa un gráfico de p_s versus tiempo basada en el método de Monte Carlo. Los puntos representan los datos experimentales *in vivo* reportados por (Fuite et al, 2002) al igual que en la figura 9.3. La línea discontinua es el resultado de la simulación de Monte Carlo utilizando el modelo de “todos los clústers” y la línea sólida es el resultado de Monte Carlo utilizando el modelo del clúster más largo. El autor llevó a cabo varias simulaciones bajo diferentes condiciones. En todos los casos, para alcanzar el mejor ajuste posible, se tuvo que asumir una estructura fractal para el hígado ya sea considerando una concentración de obstáculos cerca del umbral de percolación en las simulaciones de Monte Carlo o considerando una forma de ley de potencia para las “constantes” como en la ecuación (6) del modelo matemático. La inspección visual de la figura 6 revela que los mejores resultados de Monte Carlo derivados del modelo de todos los clústers, describen mejor los datos experimentales que el modelo del clúster más largo. Cualquier intento de tratar de explicar los resultados experimentales utilizando el modelo clásico de Michaelis Menten fue completamente insatisfactorio.

9.5.2 Desarrollo y Aplicación de la ecuación de Michaelis Menten con K_m variante en el tiempo.

Además del modelo matemático detallado que se ha presentado líneas arriba, se desea proveer de un tratamiento más simple del problema el cual sería mucho más práctico de usar en aplicaciones prácticas.

Una manipulación algebraica del sistema de ecuaciones (3-6), utilizando la consideración clásica cuasiestacionaria de que a_1 y a_2 son pequeñas en comparación a k_1 y que en la mayoría de los casos $RS_{ext}(0)$ es también pequeña, implica que una constante de Michaelis-Menten, K_m variante en el tiempo sería una aproximación factible. De hecho, el análisis anterior indica que una forma de ley de potencia es probablemente la más apropiada para la constante K_M variante en el tiempo como sigue en K_M como sigue: $K_M=K_{M0}$. Donde t^h , es un exponente adimensional y K_{M0} es una constante expresada en unidades de concentración (tiempo)^{-h}. Bajo condiciones homogéneas, los términos K_M y K_{M0} , llegan a ser idénticos y expresan la constante clásica de Michaelis debido a que $h=0$. Utilizando la expresión variante en el tiempo de K_M , la versión de la cinética de Michaelis-Menten dependiente del tiempo puede ser formulada como:

$$v = \frac{V_{max} p_s}{K_{M0} I^h + p_s} \quad (7)$$

La ecuación (7) revela que la velocidad de la reacción enzimática depende de p_s y de t . Esta dependencia de K_M con el tiempo ($K_M=K_{M0} t^h$) da lugar a un incremento de este término con el tiempo (dependiendo también del valor del exponente (h), esta característica constituye el caso subyacente para la aplicación exitosa de la ecuación (7) a los datos del mibefradil.

Suponiendo un modelo unicompartimental (Wagner 1993), la ecuación (7) se utilizó para analizar los datos de concentración versus tiempo, de la administración per os del mibefradil (Fuite et al, 2002; Skerjanec et al, 1996; Welter, 1998). Para propósitos de comparación, también se utilizó la ecuación clásica (2) para analizar los mismos datos. Debido a que las ecuaciones (2) y (7) se aplicaron a datos de concentración versus tiempo (Fuite et al, 2002), el término V_{MAX} fue substituido por V_{MAX} , que denota la velocidad máxima normalizada en términos del volumen de distribución del compartimento. Estas ecuaciones (2) y (7) modificadas fueron ajustadas a los datos experimentales (Fuite et al, 2002; Skerjanec et al, 1996; Welter, 1998) utilizando un programa desarrollado en Fortran para la solución numérica de las ecuaciones diferenciales. Se utilizó un algoritmo de Levenberg-Marquardt para el proceso de optimización. Para comparar los modelos utilizados así como su habilidad para describir exitosamente los datos experimentales, se utilizaron los criterios de información de Akaike y de Schwarz (Gabrielsson y Weiner, 1997).

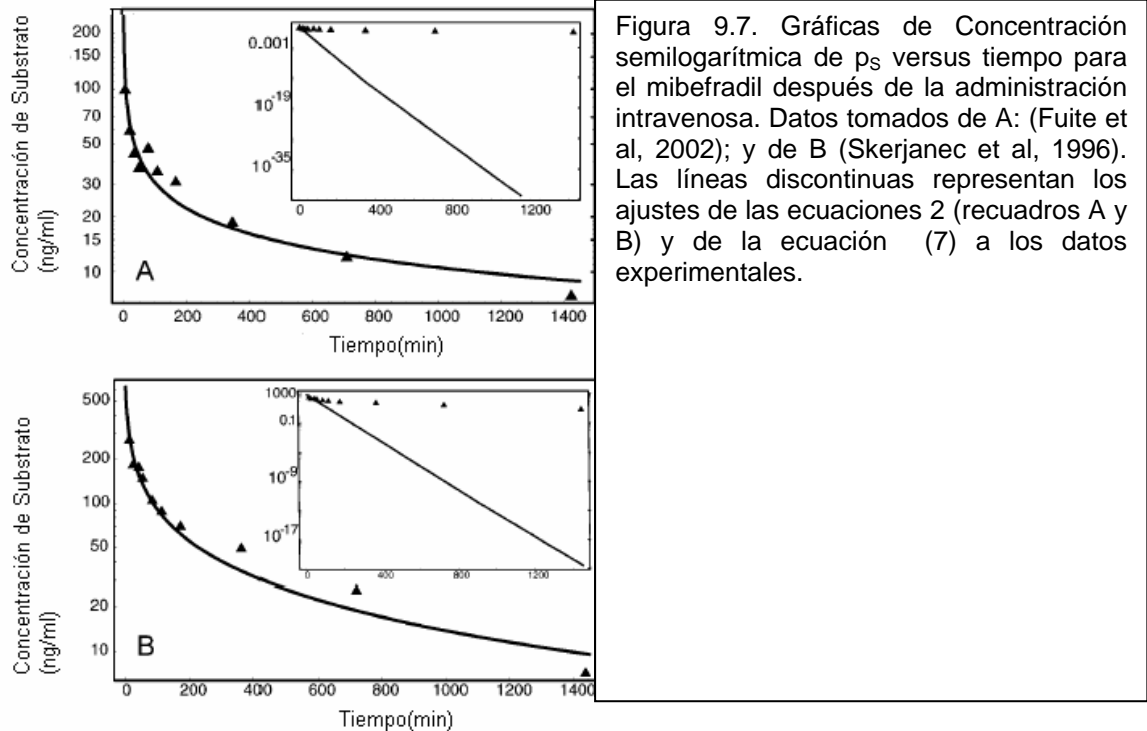


Figura 9.7. Gráficas de Concentración semilogarítmica de p_s versus tiempo para el mibefradil después de la administración intravenosa. Datos tomados de A: (Fuite et al, 2002); y de B (Skerjanec et al, 1996). Las líneas discontinuas representan los ajustes de las ecuaciones 2 (recuadros A y B) y de la ecuación (7) a los datos experimentales.

La figura 9.7A muestra una gráfica semilogarítmica de los resultados derivados del ajuste de la ecuación 7 al primer conjunto de datos experimentales de la aplicación intravenosa a humanos (Fuite et al, 2002). El recuadro de la figura 9.7A representa los resultados de ajuste de la ecuación 2 a los mismos datos. Los valores de los parámetros optimizados están acotados en la tabla 1. La inspección visual de la figura 9.7A y su recuadro revela que la ecuación (7) puede describir exitosamente esos datos, mientras que la ecuación (2) clásica de Michaelis Menten, no. Las mismas conclusiones se pueden derivar del análisis del segundo conjunto de datos de administración intravenosa (Skerjanec et al, 1996), los cuales se muestran en la figura 9.7B para la ecuación (7) en el recuadro de la figura 9.7B para la ecuación (2). Nuevamente, la ecuación (7) muestra un buen ajuste a los datos experimentales, mientras que el modelo clásico de Michaelis Menten falla en la descripción de los datos. Los parámetros estimados para el segundo conjunto de datos de administración intravenosa derivados después de la optimización, junto con los valores obtenidos por criterios estadísticos se listan en la tabla 1. Debe hacerse notar que dichas observaciones concuerdan bien con los criterios estadísticos correspondientes de Akaike y Schwarz.

La versatilidad analítica de las ecuaciones (2) y (7) también se probaron utilizando los datos de mibefradil obtenidos después de la administración oral (Skerjanec et al, 1996, Welter, 1998). Con este fin, se aplicó el ajuste de las ecuaciones (2) y (7) solamente a los datos del limbo declinante de la curva de concentración versus tiempo. Para los dos conjuntos de datos orales examinados, los dos modelos describieron correctamente los datos. Las estimaciones de los parámetros del modelo y los valores de los criterios estadísticos para los ajustes de los datos de la administración oral se listan en la tabla 1 bajo las columnas con el signo p.o.

La discrepancia de los resultados de los ajustes entre los datos intravenosos y orales está asociada con las características cinéticas específicas de los dos tipos de administración. Después de la administración del bolo intravenoso toda la cantidad de la droga alcanza el hígado como un bolo a través de la arteria hepática. Por el contrario, cuando se lleva a cabo la administración oral, el sustrato (el principio activo) alcanza el hígado gradualmente vía vena portal. El mibefradil gradualmente absorbido es considerablemente menor que las concentraciones en el plasma de la administración vía bolo intravenoso. Todas estas observaciones sustentan la visión

de que solamente la administración intravenosa crea condiciones favorables para la manifestación de cinéticas fractales de la reacción enzimática.

Para verificar la interpretación física respecto a las diferencias observadas en el análisis de los datos experimentales de las vías de administración intravenosa y oral, se realizó una simulación farmacocinética. Se utilizó un modelo unicompartimental de primer orden con corrientes de entrada y eliminación (7). Dos conjuntos de datos orales fueron generalizados utilizando un alto valor del coeficiente de velocidad de absorción, $k_a=1.0$ (unidades de tiempo arbitrario)⁻¹ para imitar una rápida administración de la droga, semejante a la intravenosa y un bajo valor de $k_a=0.01$ para implementar una baja velocidad de entrada. Nuevamente las ecuaciones (2) y (7) se utilizaron para el análisis de los datos en la fase de declinación. Los resultados del ajuste de los datos de simulación con los datos experimentales, concuerdan bien, con la figura (8). El modelo de Michaelis Menten dependiente del tiempo (ecuación 7) describe adecuadamente el conjunto de datos (figura 9.8A y 9.8B). En contraste, la ecuación (2) se ajusta correctamente a los datos para los valores pequeños de la constante de velocidad de absorción pero diverge de los datos experimentales cuando se utilizan altos valores de dicha constante (recuadro figura 9.8A).

El decrecimiento del aclaramiento metabólico con el tiempo para ciertas drogas se atribuye habitualmente a la autoinhibición (Wolf et al, 1997). Sin embargo, la manifestación de la autoinhibición requiere de la administración repetitiva de la droga que inhibe su propio metabolismo. En este estudio el mecanismo que provocó la dependencia con el tiempo de la K_M para el mibefradil, se atribuyó a la restricción espacial de las reacciones *in vivo* debido a que la reducción en el aclaramiento se observó durante el curso del tiempo en una administración de bolo intravenoso. Este es el primer mecanismo basado físicamente para la reducción del aclaramiento metabólico con el tiempo. Sin embargo, una explicación singular para el incremento de la constante de Michaelis de la Ciclosporina (Wolf et al., 1997) durante los primeros 4 meses después de un trasplante, aún no ha sido elucidada. Este mecanismo podría ser propuesto debido a que la simulación (Berry,2002) y los datos experimentales arriba indican que la escala de tiempo para la manifestación de la reducción de K_M dependen de las condiciones de reacción (sustrato, enzima, densidad de sustrato, ruta de administración, repidez de entrada). Además, debe comentarse que la Ciclosporina provoca toxicidad hepática que conduce a cambios histológicos que pueden afectar progresivamente las restricciones topológicas del espacio de reacción debido a que las reacciones *in vivo* ocurren en membranas o canales de las células hepáticas (Savagueau, 1998)

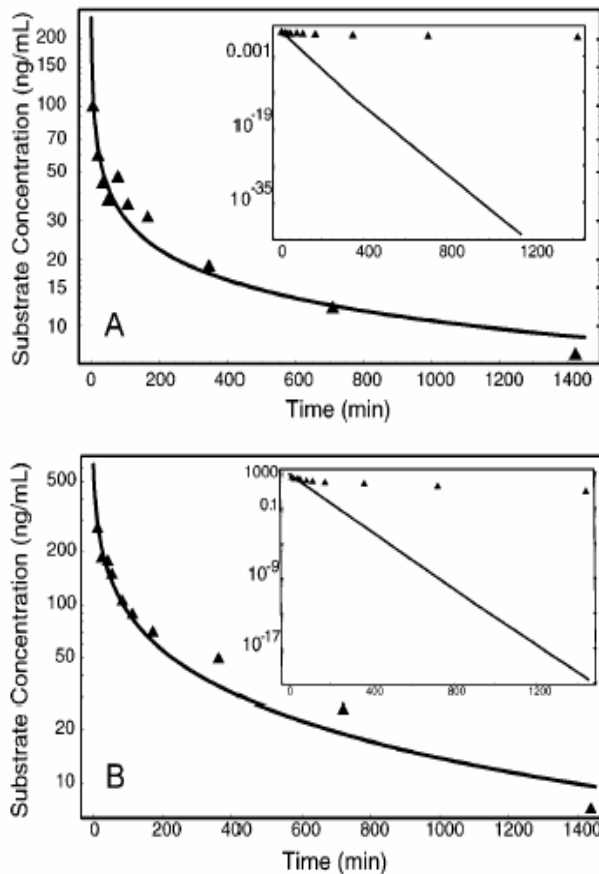


Figura 9.8. La concentración semilogarítmica (p_s) contra tiempo en los cuadros gráficos de los datos generales partiendo de un modelo compartimental de primer orden de entrada y la eliminación basada en la ecuación (7). Los valores del parámetro (en unidades arbitrarias) utilizadas para la generación de datos son $V_m=0.4$, $K_{mo}=0.2$, $h=1.0$ dosis $X_0=100$, y todavía una máxima 1.0 (A) y una baja de 0.01 (B) los valores para la constante de absorción. Las líneas representan los resultados correctos de los dos modelos: clásico de Michaelis Menten (A y B) y el modelo fractal (A y B) para los datos.

Anteriormente se demostró que el modelo microscópico y las simulaciones de Monte Carlo para la reacción enzimática que toma lugar en un medio desordenado, pueden explicar la farmacocinética no lineal inusual del mibefradil. Estos hallazgos permiten inferir que la cinética fractal gobierna la biotransformación del mibefradil a nivel microscópico y es realmente observada a nivel macroscópico. Basándose en lo anterior, se propuso un modelo farmacocinético novedoso que provee una aproximación más realista que el modelo convencional clásico de Michaelis Menten, y es mucho más simple de implementar que el tratamiento matemático completo de las ecuaciones (3) – (6). Es de enfatizar, una vez más, que no se supone que el modelo macroscópico descrito por la ecuación (7) represente la formulación única para la descripción de la cinética anómala de Michaelis Menten. Sin embargo, la ecuación (7) no fue derivada empíricamente, sino basándose en simulaciones de Monte Carlo.

9.6 Algoritmo computacional basado en el método de Monte Carlo.

Nota: Ver páginas arriba, algoritmo en pseudocódigo referido en la sección 9.4 Simulación de Monte Carlo de la reacción Enzimática en Modelo Fractal.

Referencias Bibliográficas

- [1] E. Gladtko and H.M. von Hattingberg, *Pharmacokinetics: An Introduction* ~Springer-Verlag, Berlin, 1979.
- [2] M.E. Winters, *Basic Clinical Pharmacokinetics* ~Applied Therapeutics, Vancouver, Washington, 1994.
- [3] M. Gibaldi and D. Perrier, *Pharmacokinetics*, 2nd ed. Dekker, New York, 1982.
- [4] T.L. Schwinghammer and P.D. Kroboth, *J. Clin. Pharmacol.* **28**, 388.1988.
- [5] R.H. Levy and L.A. Bauer, *Ther. Drug Monit* **8**, 47 .1986.
- [6] J.J. DiStefano and E.M. Landaw, *Am. J. Physiol.* **246**, R651 .1984.
- [7] W.A. Colburn *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.* **28**, 879 .1988.

- [8] W.R. Gillespie, Clin. Pharmacokinet **20**, 243 .1991.
- [9] P. Macheras, Pharm. Res. **13**, 663 .1996.
- [10] J. B. Bassingthwaighe, L. Liebovitch, and B. West, *Fractal Physiology* .Oxford University Press, New York, 1994.
- [11] *Fractals in Biology and Medicine*, edited by T. Nonnenmacher, G. Losa, and E. Weibel .Birkhauser Verlag, Basel, 1994.
- [12] J.B. Bassingthwaighe, R.B. King, and S.A. Roger, Circ. Res. **65**, 578 .1989.
- [13] M.A. Weiss, J. Theor. Biol. **184**, 1 .1997.
- [14] K.M. van der Graff and S.I. Fox, *Concepts of Human Anatomy and Physiology*, 2nd ed. .W. M. C. Brown, Iowa, 1988.
- [15] B.J. West and A.L. Goldberger, Am. Sci. **75**, 354 .1987.
- [16] M. Giona, Chem. Eng. Sci. **47**, 1503 .1992.
- [17] S. Havlin and D. Ben-Avraham, Adv. Phys. **36**, 695 .1987.
- [18] R. Kopelman, J. Stat. Phys. **42**, 185 .1986.
- [19] R. Kopelman, Science **241**, 1620 .1988.
- [20] H. Koch, Pharmazie **48**, 643 .1993.
- [21] E. Ragazzi, Pharmazie **50**, 66 .1995.
- [22] A. Skerjanec, S. Tawfik, and Y.K. Tam, J. Pharm. Sci. **85**, 189 .1995.
- [23] H. Wiltshire, B. Sutton, G. Heeps, A. Betty, D. Angus, S. Harris, E. Worth, and H. Welker, Xenobiotica **27**, 557 .1997.
- [24] H.A. Welker, J. Pharm. Pharmacol. **50**, 983 .1998.
- [25] J.L. Campra and T.B. Reynolds, in *The Liver: Biology and Pathobiology*, edited by I.M. Arias, H. Popper, D. Schachter, and D.A. Shafritz, 1st ed. .Raven Press, New York, 1982.
- [26] W.W. Loutt and M.P. Macedo, Drug Metab. Rev. **29**, 369 .1997.
- [27] H. Elias, in *The Liver: Morphology, Biochemistry, Physiology*, edited by C. Rouiller .Academic Press, New York, 1963, Vol. I.
- [28] R.W. Glenny and H.T. Robertson, J. Appl. Physiol. **69**, 532 .1990.
- [29] R.W. Glenny and H.T. Robertson, J. Appl. Physiol. **70**, 1024 .1991.
- [30] M. Sernetz, J. Wubbeke, and P. Wlczek, Physica A **191**, 13 .1992.
- [31] B. B. Mandelbrot, *The Fractal Geometry of Nature* .Freenan, San Francisco, 1977.
- [32] C. Javanaugh, J. Acoust. Soc. Am. **86**, 493 .1989.
- [33] Y.-E. Koo and R. Kopelman, J. Stat. Phys. **65**, 185 .1986.
- [34] R. Kopelman, A. Lin, and P. Argyrakakis, Phys. Lett. A **232**, 34 .1997.
- [35] K.F. Eckerman, R.W. Leggett, and L.R. Williams, Radiat. Prot. Dosim. **41**, 257 .1992.
- [36] F. Farris, R. Dedrick, P. Allen, and J. Smith, Toxicol. Appl. Pharmacol. **119**, 74 .1993.
- J. FUITE, R. MARSH, AND J. TUSZYN' SKI PHYSICAL REVIEW E **66**, 021904 .2002 021904-10
- [37] M.R. Rowland and A.M. Evans, in *New Trends in Pharmacokinetics*, Vol. 221 of *NATO Advanced Study Institute, Series A: Life Sciences*, edited by Aldo Resagno and Ajit K. Thakur .Plenum Press, London, 1992, pp. 83–115.
- [38] K.-C.T. Hoang, Toxicol. Lett. **79**, 99 .1995.
- [39] H. Boxenbaum, Drug Metab. Rev. **24**, 89 .1992.
- [40] L. Gerlowski and R. Jain, J. Pharm. Sci. **72**, 1103 .1983.
- [41] R. Redheffer, *Differential Equations: Theory and Applications* .Jones & Barlett, Boston, 1991, Chap. 17.
- [42] I. Gradshteyn and I. Ryzhik, *Table of Integrals, Series, and Products*, 5th ed. .Academic Press, New York, 1994.
- [43] J.R. Taylor, *An Introduction to Error Analysis: The Study of Uncertainties in Physical Measurements* .University Science Book, Mill Valley, 1982.
- [44] D.W.A. Bourne, *Mathematical Modeling of Pharmacokinetic Data* .Technomic Publishing Company, Lancaster, Pennsylvania, 1995.
- [45] G.A. Milliken and D.E. Johnson, *Analysis of Messy Data*, .Chapman and Hall, London, 1992, Vol. I.
- [46] D.C. Hoaglin, F.M. Mosteller, and J.W. Tukey, *Understanding Robust and Exploratory Data Analysis* .Wiley, New York, 1983.
- [47] P.J. Rousseeuw and A.M. Leroy, *Robust Regression and Outlier Detection* .Wiley, New York, 1987.
- [48] A. Atkinson and M. Riani, *Robust Diagnostic Regression Analysis* .Springer-Verlag, New York, 2000.
- [49] E. Liang and H. Derendorf, J. Pharmacokinet Biopharm. **26**, 247 .1998.
- [50] B.J. West and B. Deering, in *The Lure of Modern Science*, edited by B.J. West, B. Deering, Bill Deering, and W. Deering, Studies of Nonlinear Phenomena in Life Science Vol. 3 .World Scientific, New Jersey, 1995.
- [51] E.R. Weibel, C.R. Taylor, and H. Hoppeler, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **88**, 10357 .1991.
- [52] E.R. Weibel, *The Pathway for Oxygen* .Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1984.
- [53] E.R. Weibel, *Symmorphosis* .Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 2000.

10

Experiencia Laboral

A) Actividad en la Industria Farmacéutica

En la industria Farmacéutica se presenta un panorama muy amplio en relación a la práctica y aplicación de conocimientos adquiridos durante la formación profesional del Químico Farmacéutico Biólogo; obteniéndose experiencia, con el paso del tiempo, en las áreas corporativas, administrativas, productivas,...etc, dentro de las labores de recepción, procesamiento y postprocesamiento del producto terminado.

De igual manera, el químico farmacéutico biólogo se relaciona con un personal quizá afín a su criterio y forma de pensar, llevando a cabo trabajo en equipo. Colabora en el procesamiento y elaboración de cualquier producto farmacéutico registrado y con ello se obtienen resultados que permiten determinar el fallo respecto a la aprobación o rechazo de un lote de fármacos.

Es el responsable de laboratorio quien atiende a los representantes gubernamentales como: la Secretaría de Salud (S.S)–Secretaria de Comercio y Fomento Industrial (SECOFIN)– la Secretaría del Trabajo y Previsión Social (STPS)– Secretaría de Bomberos (SB).

Labor del químico farmacéutico para con la Secretaria de Salud (SS)

Cuando llegan los representantes al domicilio de la empresa el responsable del laboratorio (QFB) les recibe y les solicita identificación de la dependencia que representan, para dar fe ante un superior inmediato de la persona que ordenó la atención de la visita.

A continuación se da inicio a la visita del departamento de control de calidad, mostrando los planos de la empresa, previo sello y lacre con fecha en relación al año en curso; recorriendo las instalaciones y mostrando el área que conforma el **Departamento de Control de Calidad**, principalmente:

- Los cubículos en los cuales se encuentran, bien identificados y etiquetados, los solventes de grado reactivo con sus certificados de origen en base a la casa que los provee periódicamente.
- Los manuales de control de calidad.
- Las fórmulas maestras utilizadas en la fabricación de los productos registrados.
- La biblioteca con libros para referencia actualizada: USP – Nacional, USP Estados Unidos Americanos, USP Británica, National Formulary (NF), INDEX MERCK,...etc.,
- La Vitrina para museo de muestras de materias primas y principios activos.
- Los equipos: Campana de Flujo Laminar, Mufla, Refrigerador, Bioterio,...etc.

Luego se da inicio el recorrido a toda la **Planta Industrial**, mostrando cada una de las áreas que conforman la misma: recepción de materias primas, producción y almacenamiento. En cada área se cuenta con producto en tarimas con etiqueta correspondiente a cuarentena y la documentación solicitada por el visitante, aunque en caso caso de no contarse *in situ* se puede acudir al departamento de Control de Calidad y mostrar los registros de los productos que trabaja dicha empresa acordes a los escritos en dicho padrón (Tabletas, Cápsulas de Gelatina Dura y Blanda, Jarabes, Soluciones, Suspensiones, Supositorios, Polvos, Inyectables,...etc.), así

como las fórmulas maestras de cada producto, también los planos de la empresa avalados por la SS del año en curso, describiendo claramente cada una de las áreas. El responsable deberá mostrar los manuales de procedimientos tanto para el control de materia prima como de producto terminado, mostrará sus estándares primarios, no secundarios, representativos de materias primas y de sobremanera los de control de Psicotrópicos y Psicodislépticos (en libreta por separado). Luego debe mostrar sus áreas y equipos que sirven para lograr el control total en la calidad de producto en la etapa terminal.

El responsable de laboratorio debe tener por escrito documentos en el que justifique la serie de actividades que se presentan día tras día en dicha área con el apoyo de bitácoras de control de calidad tanto en proceso como de producto terminado. Se necesita para el uso apropiado del equipo de medición, la verificación y comprobación de la Secretaria de Control de Pesas y Medidas.

La Secretaria de Comercio y Fomento Industrial y la Secretaria de Salud se encargan de mantener el Padrón Oficial vigente, aplicado inspecciones periódicas (supervisión/comprobación) que se llevan a cabo anualmente en la empresa.

En relación a la forma farmacéutica permitida, SECOFIN ofrece un fallo de carácter aprobatorio o de rechazo. Para ello se basa en lo siguiente: fórmulas maestras, manuales y procedimientos, bitácoras de control estadístico apegados a la normatividad en las tablas del Millitar Estándar cuyo objetivo es la aplicación y determinación de cantidades obtenidas, en ellas se obtiene un solo resultado: aprobación o rechazo, en relación a un determinado lote, materia prima o principio activo.

El objetivo principal de mantener un estricto control total es el de mantener vigente la certificación bajo las normas ISO-9001-2000.

B) Actividad Profesional Académica:

En referencia a las actividades académicas he llegado a la conclusión de: “Si quieres aprender, enseña”. Tomando de base los siguientes puntos referidos a un determinado tema:

- ❖ Dominio del tema.
- ❖ A quién lo voy a tener que transferir la información y formación.
- ❖ Con que material psicopedagógico cuento; cañón, transparencias, gis , rotafolios,.etc.
- ❖ En que lugar lo pretendo ofrecer.
- ❖ Tiempo que voy a utilizar.
- ❖ Cómo lo voy a enseñar.
- ❖ Cuando lo voy a tener que presentar.

Lo anterior permite incrementar la seguridad de obtener una respuesta positiva y exitosa ya que se tiene como materia prima, en la mayoría de los casos, de un ser humano.

11

Conclusiones

Con la elaboración de este trabajo de tesis profesional se espera haber cubierto el objetivo planeado originalmente:

- Se presentó un breve panorama respecto a la evolución de los modelos matemáticos en farmacocinética y farmacodinamia, poniendo especial énfasis en aquellos que han aparecido más recientemente en la literatura científica.
- Se explicaron las bases teóricas de modelos farmacocinéticos multicompartimentales, tanto deterministas como estocásticos. Remarcando en los deterministas la relevancia de los balances de materia infinitesimales, y en los estocásticos, la importancia de los mismos balances infinitesimales y el uso tanto de variables estocásticas como de la función generadora de momentos.
- Se aplicaron balances de materia infinitesimales para obtener, con base a modelos multicompartimentales deterministas, un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que al ser resuelto permite obtener la evolución temporal de las concentraciones de los fármacos en los diversos órganos (compartimientos) del paciente. Presentando algoritmos computacionales tanto en Qbasic como Matlab para el cálculo de dichas concentraciones de los fármacos en los compartimientos, así como para el diseño de regímenes de dosificación.
- Se explicaron las bases teóricas de los modelos basados en mecanismos fisiológicos para farmacocinética y farmacodinamia.
- Se presentó un pequeño resumen respecto a los métodos más modernos en modelación matemática aplicada a la farmacocinética y farmacodinamia, explicando las bases teóricas de las técnicas basadas en redes neuronales, lógica difusa y geometría fractal.
- Se elaboró un algoritmo de cómputo para la modelación, mediante métodos de Monte Carlo, de la farmacocinética fractal en el hígado.

Es de hacer notar que la Modelación Matemática en Farmacocinética y Farmacodinamia es un proceso dinámico que ha llamado la atención de matemáticos (como Jacinta den Haag, cuyo trabajo fue la base para el desarrollo del capítulo 6 de esta tesis), varios físicos, ingenieros químicos y, cada vez en mayor proporción de profesionales de la química farmacéutica. Dicha dinámica ha llevado en los últimos meses a la aparición en la literatura científica de nuevos métodos de modelación que requieren de conocimientos avanzados de física, química y matemáticas, y de habilidades de programación por parte del profesional dedicado a la farmacología.