



## MODELADO Y SIMULACIÓN DE SISTEMAS FARMACOCINÉTICOS

**Autor:** Br. Diana Patricia López Lozada.

**Tutor:** Prof. Luis Alfonso Dávila.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Proyecto de Grado presentado ante la ilustre Universidad de Los Andes como requisito final para optar al Título de Ingeniero de Sistemas.

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE INGENIERIA  
ESCUELA DE SISTEMAS**

Julio, 2005.



**PROYECTO DE GRADO**  
**CALIFICACIÓN FINAL**

Título del Proyecto de Grado: "MODELADO Y SIMULACIÓN DE SISTEMAS FARMACOCINÉTICOS".

Alumna: **DIANA PATRICIA LÓPEZ LOZADA** C.I.: 14.401.873

1) Calificación del (de la) Profesor(a) Tutor(a): 19 (20%)

2) Calificación del manuscrito final: 19 (40%)

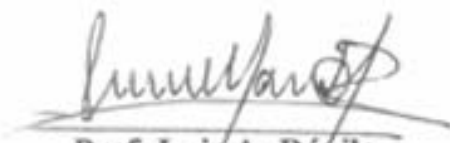
3) Calificación de la defensa oral: 19 (40%)

Calificación final: 19 puntos

Los suscritos miembros del Jurado asignan como calificación final del Proyecto de Grado la nota de:

19 (puntos)  
Números

Diecinueve (puntos)  
Letras

  
Prof. Luis A. Dávila  
Tutor

  
Prof. Dante Conti  
Jurado

  
Prof. Sebastián Medina  
Jurado

Mérida, 04 de Julio de 2005



## INDICE

Resumen	.....	v
Introducción	.....	1
<b>CAPÍTULO I. Identificación del proyecto</b>	.....	3
1.1 Antecedentes del proyecto	.....	4
1.2 Objetivos del proyecto	.....	7
1.2.1 Objetivo General	.....	7
1.2.2 Objetivos Específicos	.....	7
1.3 Objetivo del Sistema Automatizado	.....	7
1.4 Utilidad Práctica del Sistema Automatizado	.....	8
1.5 Delimitación del Sistema Automatizado	.....	8
<b>CAPÍTULO II. Introducción a la Farmacocinética / Farmacodinamia</b>	.....	9
2.1 Farmacocinética	.....	10
2.2 Farmacodinamia	.....	10
2.2.1 Selectividad de la acción farmacológica	.....	21
2.2.2 Receptores	.....	21
2.2.2.1 Enzimas	.....	24
2.2.2.2 Proteínas G	.....	25
2.2.2.3 Segundos mensajeros	.....	25
2.2.2.4 Canales iónicos	.....	26
2.2.2.5 Nucleares	.....	26
2.2.3 Factores que modifican la acción farmacológica de los medicamentos	.....	26
2.2.3.1 Factores intrínsecos del medicamento	.....	26
2.2.3.2 Factores intrínsecos (fisiológicos) del paciente	.....	27
2.2.3.3 Factores farmacológicos	.....	28
2.3 Utilidad Farmacocinética y Farmacodinamia	.....	29
<b>CAPÍTULO III. Identificación de Sistemas Farmacocinéticos</b>	.....	31
3.1 Modelos Farmacocinéticos	.....	32
3.1.1 Teoría Compartmental	.....	33
3.1.1.1 Modelado de Sistemas Compartimentales	.....	37
3.1.1.2 Formulación de Sistemas Compartimentales	.....	37
3.1.1.2.1 Sistema de dos compartimentos unidireccionales en serie	.....	42
3.1.1.2.2 Sistema Catenario unidireccional	.....	43
3.1.1.3 Solución General del Modelo Compartmental	.....	44
3.1.1.4 Métodos de resolución de Modelos Compartimentales	.....	47
3.1.2 Modelos Fisiológicos	.....	47
3.2 Regimenes de Dosificación	.....	48
3.3 Optimización de la posología	.....	50

<b>CAPÍTULO IV. Aplicaciones del modelado Farmacocinético</b>	.....	54
4.1 Administración del medicamento vía enteral	.....	55
4.2 Administración del medicamento vía parenteral	.....	56
4.2.1 Administración intravenosa dosis Simple	.....	56
4.2.1.1 Modelo Matemático	.....	57
4.2.1.2 Simulación y análisis de resultados	.....	58
4.2.2 Administración intravenosa dosis Múltiple	.....	60
4.2.2.1 Modelo Matemático	.....	61
4.2.2.2 Simulación y análisis de resultados	.....	62
4.2.3 Administración por medio de "Pellet"	.....	64
4.2.3.1 Modelo Matemático	.....	65
4.2.3.2 Simulación y análisis de resultados	.....	66
<b>CAPÍTULO V. Simulación del Sistema Farmacocinético</b>	.....	68
5.1 Enfoque metodológico para el desarrollo del sistema automatizado	.....	69
5.2 Sistema de soporte para la simulación	.....	69
5.2.1 Archivos generados por GUIDE	.....	70
5.2.2 Guide Control Panel	.....	71
5.2.2.1 Property Editor	.....	72
5.2.2.2 Callback Editor	.....	74
5.2.2.3 Alignment Tool	.....	74
5.2.2.4 Menu Editor	.....	75
5.3 Descripción funcional del sistema automatizado	.....	76
5.3.1 Opción: Identificación del estudio	.....	76
5.3.2 Opción: Simulación	.....	77
5.3.3 Opción: Modelo Matemático	.....	79
5.3.4 Opción: Ayuda	.....	79
Conclusiones	.....	81
Recomendaciones	.....	83
Referencias Bibliográficas	.....	84
Anexos	.....	86

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales vías de administración .....	12
Tabla 2. Métodos utilizados para la optimización Farmacocinética .....	50

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Curva de concentraciones Plasmáticas - Tiempo	18
Figura 2. Receptor	23
Figura 3. Modelos Farmacocinéticos compartimentales	34
Figura 4. Sistema catenario	35
Figura 5. Sistema mamilar	36
Figura 6 Sistema Mamilar extendido	36
Figura 7. Sistema Compartimental	37
Figura 8. Sistema de dos compartimientos unidireccionales en serie	42
Figura 9. Sistema Catenario unidireccional	43
Figura 10. Identificación y Delimitación de variables. Administración vía intravenosa	57
Figura 11. Pantalla introducción de datos intravenosa simple en SimFarm	59
Figura 12. Resultado de Simulación de Sulfato de Morfina	59
Figura 13. Identificación y Delimitación de Variables. Administración vía intravenosa. Dosis Múltiple	61
Figura 14. Pantalla introducción de datos intravenosa múltiple en SimFarm	63
Figura 15. Resultados de Simulación Ciclofosfamida	63
Figura 16. Identificación y Delimitación de Variables. Administración vía Pellet	64
Figura 17. Pantalla introducción de datos de proceso de administración vía Pellet	66
Figura 18. Resultados de Simulación Disulfiram	67
Figura 19. Control panel	71
Figura 20. Property Editor	73
Figura 21. Callback Editor	74
Figura 22. Alignment Tool	75
Figura 23. Menu Editor	75
Figura 24. Pantalla inicial SimFarm	76
Figura 25. Opción: Identificación del Estudio	77
Figura 26. Opción: Simulación	78
Figura 27. Ejemplo de Resultado de un experimento de Simulación	78
Figura 28. Opción: Modelo matemático	79
Figura 29. Opción: Ayuda	80

## RESUMEN

En el presente trabajo se estudian modelos matemáticos aplicados a sistemas farmacocinéticos y simulados mediante la herramienta de simulación Matlab.

Inicialmente se hace un estudio de los principales conceptos y principios de la farmacocinética, a manera de poder entender y familiarizarse con esta ciencia, y tener claro como es el viaje del fármaco a través del organismo, así, de esta manera cuando se realice el planteamiento de las tres principales vías de administración intravenosa para su posterior estudio, modelado y simulación, ya se tenga un conocimiento previo del comportamiento del fármaco una vez suministrado. Es importante señalar, que para este proyecto el principal propósito es el de estudiar aquellos fármacos cuya ingestión es directa a la sangre como son los aplicados a través de vías intravenosas, el enfoque se hace en ellas porque el grado de absorción es del cien por ciento, es decir, que en el momento de entrar al torrente sanguíneo, su absorción es completa, a diferencia de los medicamentos por vía enteral, o tópica, cuyas vías de administración no permite que entre directamente a la sangre.

Luego se introduce el sistema compartimental, como un modelado que nos permite a través de el planteamiento de modelos compartimentales estudiar el paso del fármaco a través de los distintos órganos del organismo, por los cuales el debe realizar su función. Cada caja compartimental es un sistema homogéneo distinto al otro, y cada una de ellas representa una ecuación diferencial que permite el proceso que ocurre en ese exacto lugar y cada flecha es la tasa constante con la que pasa de un compartimiento a otro.

Por ultimo se hace la implementación del sistema automatizado SimFarm, a través de la herramienta GUIDE de MATLAB, la cual nos permite construir interfaces graficas y conectarlas a el sistema de resolución de ecuaciones diferenciales y simulación de Matlab a través de un archivo .m, en el cual se introducen todas las ecuaciones en estudio, y de los callbacks empleados en los botones de trabajo visibles en la interfaz de SimFarm.

Palabras claves: Farmacocinética, Sistemas compartimentales, Modelado y Simulación.

## INTRODUCCIÓN

A finales del siglo XIX, gracias a trabajos realizados en campos como Farmacología, Fisiología y Química, aparecen los primeros indicios de la Farmacocinética, y se comienzan a establecer los principios básicos de esta ciencia, se formularon teorías y se desarrollaron conceptos que resultaron decisivos en la evolución de la Farmacocinética.

Al transcurrir del tiempo, cada vez se fue estudiando más a fondo, se formulan distintas teorías en las que se afirma que “la razón por la cual las píldoras podían atravesar el estómago sin disolverse dependía del estado del paciente, de la composición de la píldora y de la naturaleza de la cubierta” (Proctor, 1862). Posteriormente después de muchos estudios se postula la ley de acción de masas, a partir de allí se comenzaron a publicar distintas teorías que ayudaban el estudio de la cinética en el organismo, estableciendo de esta forma las leyes sobre los factores que afectan a la velocidad de disolución y se sugiere que el hecho de que un comprimido contenga la dosis de fármaco apropiada no significa necesariamente que se vaya a producir el efecto terapéutico previsto. Para 1919, el científico Widmark intenta expresar en lenguaje matemático la relación concentración-actividad. En los años 20, este mismo autor desarrolla las primeras ideas sobre el análisis cinético de la eliminación de fármacos y de la cinética de dosis múltiples. Sin embargo, la más importante aportación para el estudio de la cinética de un fármaco en el organismo, en esa época, viene a ser dos artículos publicados de Teorell en los que desarrolla teorías básicas como las de los modelos compartimentales y la distribución tisular.

A partir de ese momento, el estudio de la farmacocinética se va a facilitando de forma tal que comienzan a aparecer diversas publicaciones sobre cinética de fármacos, principalmente sobre la excreción y apuntan la aplicación de los datos cinéticos a la terapéutica. Boxer y Jelinek deducen la ecuación que permite el cálculo de las concentraciones máximas y mínimas de fármaco para el modelo de un compartimento, cuando se administran por vía intramuscular dosis múltiples a intervalos de tiempo iguales.

Se comienzan a tratar relaciones matemáticas entre los regímenes de dosificación y la respuesta farmacológica, se desarrollan importantes conceptos básicos aplicados a la Farmacocinética.



En 1962, tiene lugar en Borstel (Alemania) el primer simposio que incorpora en su título el término “farmacocinética” y puede ser considerado como la primera reunión científica de interés en esta disciplina. En los años venideros con la amplia información que ya se tenía y en su medida se ha ido desarrollando sobre el tema, se ha ido facilitando mas el estudio de la farmacocinética ligada a modelos matemáticos para obtener mayor precisión del viaje que realiza un fármaco a través del cuerpo humano y de los compartimientos en los que éste hace efecto, hasta tal punto que para una mayor simplificación y exactitud en los resultados obtenidos para su análisis y toma de decisiones, el sistema automatizado conjuga de la mejor forma todos estos estudios realizados con anterioridad, facilitándole al especialista en el laboratorio de farmacia, estudiar los parámetros de su interés de un medicamento cualquiera, en este caso un fármaco de absorción cien por ciento como son los aplicados a través de la vía intravenosa, y poder de esta forma sacar conclusiones objetivas en lo que respecta el estudio que este haciendo.

El trabajo se encuentra conformado por cinco capítulos:

En el capítulo 1, se identifica el proyecto, sus antecedentes, los objetivos del estudio y la utilidad y delimitación del sistema.

En el capítulo 2, se da a conocer que es la farmacocinética, los procesos farmacocinéticos básicos, en el que por medio de la curva de concentraciones Plasmáticas – Tiempo, se explicara la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. La farmacodinamia, y los factores que alteran la acción del medicamento en el organismo del paciente.

En el capítulo 3, se expone brevemente los conceptos en el modelado farmacocinética, el modelado de sistemas compartimentales, en el que se desarrollara la formulación matemática de los modelos, y introduce conceptos sobre régimen de dosificación y la optimización de la posología, a través de parámetros y métodos estadísticos.

En el capítulo 4, se describe las vías de administración de un medicamento, junto con el modelado matemático y simulación de las tres vías de interés de este estudio.

En el capítulo 5, describirá el enfoque metodológico, la descripción breve de las principales funciones del programa utilizado para elaborar la interfaz grafica y la simulación.

## CAPÍTULO I

www.bdigital.ula.ve  
IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

## CAPÍTULO I

### IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

En este capítulo se identificara el presente proyecto, sus antecedentes, los objetivos a lograr en el, de igual forma se presentara el objetivo del sistema automatizado para dar soporte al personal usuario (especialmente farmaceutas) en la realización de estudios cinéticos en las vías de administración de un medicamento. A su vez se presenta en forma breve, la utilidad practica del sistema y su delimitación.

#### 1.1 Antecedentes del proyecto

Por farmacocinética se entiende la ciencia de acciones cuantitativas entre un organismo biológico y una sustancia farmacológica dentro de el. El área cualitativa de las acciones que produce una droga en un organismo, no constituye un asunto primordial en la farmacocinética.

El estudio de los fenómenos biológicos utilizando modelos matemáticos, ha adquirido gran importancia y aceptación en las últimas décadas. Entre estos estudios, la cinética de una sustancia en el interior del cuerpo humano o animal, ha sido de gran interés de investigadores farmacólogos para el estudio de la evolución temporal de las concentraciones y cantidades de fármacos y sus metabolitos en los diferentes fluidos, tejidos y emuntorios del organismo, así como el estudio de la evolución de la respuesta farmacológica y la construcción de modelos adecuados para interpretar los datos obtenidos.

El termino Farmacocinética como vocabulario científico, su estudio a fondo y entendimiento dentro del campo de la farmacia, fue introducido por primera vez por F.H. Dost, en 1953, a quien se le atribuye que tenia una idea del concepto de separación, el cual en el estudio de un fármaco en el cuerpo, se entiende como el retiro completo de un material ajeno a una cantidad dada de sangre en un tiempo determinado.

En sus estudios, el encontró numerosa curvas de tiempo-concentración que indicaban que las sustancias ingeridas, se eliminaban de acuerdo a funciones de primer orden. A partir de allí, el pudo medir el tiempo de eliminación y de vida de la sustancia en el

organismo en ratas constantes de tiempo.

Gracias a estos avances, presentados por Dost, el número de científicos que tomo esta nueva especialidad fue creciendo continuamente. Y cada uno de ellos aportando nuevos descubrimientos que han ido enriqueciendo esta ciencia, y ha recorrido un largo camino dejando atrás sus comienzos como solo una técnica de interpretación de curvas de las concentraciones de sangre sobre el tiempo.

La Farmacocinética se ha consolidado durante los últimos 30 años como una disciplina de gran interés sanitario. Su aplicación se centra, principalmente, en dos grandes áreas: el desarrollo de nuevos medicamentos y la optimización de regímenes de dosificación de los tratamientos farmacológicos.

Toda sustancia con actividad farmacológica se define por su configuración estructural y por sus propiedades físico-químicas y biológicas, entre las que se incluye el perfil farmacocinético, que cuantifica, mediante diversos parámetros, los procesos de absorción, distribución y eliminación.

La investigación de nuevos medicamentos se ha orientado, con frecuencia, a mejorar las características farmacocinéticas, especialmente en cuanto a la absorción gastrointestinal, la distribución tisular y la velocidad de eliminación. De esta forma se incrementa el potencial terapéutico al permitir, por ejemplo, la administración por vía oral, la dosificación una vez al día, la mejora del cumplimiento de la prescripción, etc. El desarrollo de formulaciones de liberación modificada y el uso de vectores para conseguir una distribución tisular selectiva, pretende modificar el perfil farmacocinético de algunos medicamentos para mejorar su rendimiento terapéutico.

Así, el objetivo general de la Farmacocinética puede resumirse en traducir los datos o cifras a parámetros significativos y usar los datos simplificados para realizar predicciones. Por tanto, para que pueda hablarse de Farmacocinética es precisa la aplicación de metodologías de modelado y simulación de los sistemas asociados a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco o droga en estudio.

El éxito de un tratamiento farmacológico depende en gran medida del régimen posológico utilizado, pero la selección del mismo se ve dificultada por las variaciones o diferencias interindividuales en el perfil, tanto farmacocinética como farmacodinámico,

del medicamento. En consecuencia, la respuesta observada tras la administración de una dosis fija de un medicamento a una población de pacientes es, con frecuencia, difícil de prever siendo posible obtener efectos terapéuticos, ineficacia e incluso respuestas tóxicas en un porcentaje variable de pacientes.

Para que la interpretación de las relaciones entre concentraciones y efecto sea correcta es necesario proponer un modelo farmacocinético que simplifique el complejo sistema biológico que es el organismo y los procesos que el fármaco experimenta en él. Los modelos se conciben mediante términos matemáticos que son una forma concisa de expresar relaciones cuantitativas.

Para simular los procesos de absorción, distribución y eliminación se pueden utilizar diferentes tipos de modelos matemáticos, a partir de los cuales se desarrollan las ecuaciones que describen la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de fármaco en el organismo.

El número de parámetros necesarios para describir un modelo dependerá de la complejidad de los procesos implicados y de la vía de administración y puesto que los parámetros no se determinan experimentalmente sino a partir de pares de datos concentración (variable dependiente) - tiempo (variable independiente), la limitación en el número de datos disponibles es una de las más importantes a la hora de estimar parámetros farmacocinéticos.

En cualquier caso los modelos farmacocinéticos son útiles para:

1. Predecir concentraciones plasmáticas, tisulares y urinarias con cualquier régimen de dosificación.
2. Calcular el régimen de dosificación óptimo para cada paciente.
3. Estimar la posible acumulación del fármaco o sus metabolitos.
4. Correlacionar concentraciones de fármaco con efecto farmacológico o toxicológico.
5. Evaluar diferencias en la biodisponibilidad y bioequivalencia de las formulaciones.
6. Describir el efecto de los cambios fisiológicos o patológicos en la absorción, distribución y eliminación de los fármacos.
7. Explicar interacciones entre fármacos.

## **1.2 Objetivos del Proyecto**

### **1.2.1 Objetivo General**

Desarrollar o adecuar modelos de simulación de sistemas dinámicos asociados a procesos farmacocinéticos de interés clínico, fundamentado en la experiencia de especialistas farmacólogos y toxicólogos para su implementación en un Sistema de Soporte a la evaluación temporal (por simulación) de las concentraciones plasmáticas de fármacos en el organismo para la determinación posológica de nuevos medicamentos.

### **1.2.2 Objetivos específicos**

- Familiarización con los principios de la farmacocinética, teoría compartimental y modelado de sistemas compartimentales.
- Aplicación de una metodología de simulación de sistemas dinámicos para el desarrollo de los modelos de simulación correspondientes.
- Dominio de técnicas numéricas para la solución de ecuaciones diferenciales inherentes en los modelos compartimentales.
- Desarrollo de la herramienta automatizada para la validación de los modelos y conducción de experimentos de simulación.

## **1.3 Objetivo del Sistema Automatizado**

- Implementar una aplicación software para utilizar los algoritmos de modelado matemático a través de ecuaciones diferenciales, por medio de una interfaz gráfica de usuario.
- Desarrollar una interfaz gráfica de usuario en lenguaje C++, integrado en MATLAB, para facilitar la utilización de los algoritmos y de fácil acceso para el especialista en farmacia.

#### **1.4 Utilidad Práctica del Sistema Automatizado**

Con el desarrollo del sistema automatizado se pretende crear una herramienta cuya utilidad central sea facilitar al especialista en Farmacia el modelaje y simulación de los sistemas compartimentales asociados a los estudios cinéticos realizables en el proceso del fármaco sobre el organismo. La interacción hombre-maquina permitirá al farmacéuta, mediante un dialogo, aportar sus conocimientos sobre la cinética del medicamento, y las variables que allí influyen en cada uno de los casos de administración de droga, planteados en el sistema. La base de conocimientos creada será interpretada automáticamente por el conocimiento sobre modelaje y simulación, implementado en forma de algoritmos sencillos y transparentes para el usuario, para la graficación automática del sistema compartimental con sus interrelaciones y sus ecuaciones diferenciales, y el código en un lenguaje de simulación seleccionado, en el cual se permite al usuario la realización de experimentos.

La realización de experimentos de simulación el usuario podrá realizar cambios en los valores de las variables, observando en cada caso el comportamiento dinámico de las curvas obtenidas en cada grafica, pudiendo de esta forma fijar criterios y realizar análisis de acuerdo a los resultados obtenidos y así hacer la toma de decisiones, correspondientes a su área de trabajo.

#### **1.5 Delimitación del Sistema Automatizado**

El sistema automatizado esta orientado a estudios de farmacocinética de un medicamento, por lo tanto su uso solamente se restringe a esta área.

Dentro de sus características como sistema, esta implementado para tres tipos de vía de administración de la droga, siendo estas las principales y las que conciernen a este proyecto, ya que como blanco de estudio, se tomo la administración vía intravenosa, por tener esta absorción cien por ciento del medicamento suministrado al paciente.

Debido a que es una aplicación del paquete computacional MATLAB, se debe disponer de este para poder trabajar dentro de la interfaz grafica y observar las simulaciones, para su posterior estudio.

## **CAPÍTULO II**

### **INTRODUCCION A LA FARMACOCINÉTICA/FARMACODINAMIA**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)



## CAPÍTULO II

### INTRODUCCIÓN A LA FARMACOCINÉTICA / FARMACODINAMIA

En este capítulo a manera introductoria, se dará a conocer que es la farmacocinética y los principales conceptos que se manejan dentro de ella, para poder entender el paso del fármaco dentro del organismo; así como también los procesos farmacocinéticos básicos, en el que por medio de la curva de concentraciones Plasmáticas – Tiempo, se explicara la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. Como segundo punto se introducirán algunos conceptos relacionados con la farmacodinamia, y los factores que alteran la acción del medicamento en el organismo del paciente. Finalizando con un tercer punto que desarrolla la utilidad de estas dos ciencias en el desarrollo de un nuevo medicamento.

#### 2.1 Farmacocinética

A principios de los años 70, la OMS definió la Farmacocinética como la rama de la Farmacología que estudia el paso de los fármacos a través del organismo en función del tiempo y de la dosis. Comprende los procesos de absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción de fármacos. Sin embargo, esta definición, no alcanza a recoger todo lo que supone y estudia esta disciplina y es preferible, de acuerdo con Wagner, considerar la Farmacocinética como el estudio de la evolución temporal de las concentraciones y cantidades de fármaco y sus metabolitos en los diferentes fluidos, tejidos y emuntorios del organismo, así como el estudio de la evolución de la respuesta farmacológica y la construcción de modelos adecuados para interpretar los datos obtenidos.

La aplicación de la farmacocinética se centra principalmente, en dos grandes áreas: el desarrollo de nuevos medicamentos y la optimización de regímenes de dosificación de los tratamientos farmacológicos. Teniendo esta ciencia como sus principales objetivos:

- Desarrollar nuevos medicamentos.
- Seleccionar la vía de administración.
- Diseñar la formulación farmacéutica.
- Conocer la capacidad de acceso a órganos y tejidos.

- Establecer las vías metabólicas.
- Caracterizar los procesos de eliminación.
- Diseñar los regímenes de dosificación.
- Establecer relaciones con la respuesta.
- Mejorar el resultado de los tratamientos farmacológicos.

Para que un fármaco actúe es necesario que llegue a su sitio de acción. Para ello, la sustancia tiene que absorberse, esto es, alcanzar el compartimiento acuoso del organismo. Excepto la piel y algunas mucosas, en todos estos mecanismos participa la sangre. Así, la distribución del fármaco dentro del cuerpo puede variar de acuerdo con el flujo sanguíneo o la vascularización regional de cada tejido u órgano, y la cantidad de droga que cada tejido reciba depende de la concentración del fármaco en la sangre. A su vez, la magnitud del efecto varía por la velocidad con la que el fármaco penetra al tejido hasta alcanzar niveles suficientes.

Un fármaco puede administrarse por vía enteral o por vía parenteral, inyectarse directamente al espacio intravascular o ser depositado en sitios fuera de este espacio, para su absorción gradual. El sistema gastrointestinal es el sitio habitual para ello, aunque las vías pulmonar (por inhalación), subcutánea e intramuscular son otras opciones.

En resumen, se pueden presentar las principales vías de administración de un fármaco, con sus ventajas y desventajas, en el siguiente cuadro:

<i>Vía</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>	<i>Ejemplos</i>
<b>ENTERAL</b>			
Oral	Fácil, Segura, Conveniente	Absorción limitada o errática de algunas drogas; posibilidad de inactivación hepática	Analgésicos, Sedantes, Hinópticos, etcétera
Sublingual	Inicio rápido del efecto. No se inactiva en el hígado	El fármaco debe absorberse en la mucosa oral	Nitroglicerina
Rectal	Opción de la vía oral. Efectos locales de la mucosa rectal	Absorción pobre o incompleta. Riesgo de irritación rectal	Laxantes, Supositorios y otros
<b>PARENTAL</b>			
Inhalación	Inicio rápido. Aplicación directa en alteraciones respiratorias. Gran superficie de absorción	Riesgo de irritación tisular. Problemas de dosificación	Anestésicos generales, agentes antiasmáticos
Inyección (SC, IV, IP, intratecal)	Administración a órganos blanco. Inicio rápido	Riesgo de infección. Dolor. Imposibilidad de recuperar la droga. Solo fármacos solubles	Insulina, antibióticos, drogas anticancerígenas, narcóticos
Tópica	Efectos locales sobre la superficie de la piel	Solo eficaz en capas superficiales de la piel	Ungüentos, cremas, gotas nasales y oculares, preparaciones vaginales

Tabla 1: Principales vías de administración

(Fuente: [10.http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/hm/toc.htm](http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/hm/toc.htm))

SC: subcutánea; IV: Intravenosa; IP: Intraperitoneal.

Finalmente, es necesario considerar la biodisponibilidad, entendida como la facilidad con la que un fármaco se incorpora a sus sitios de acción; aquí se incluye la presentación farmacéutica en la que se ofrece el medicamento, otra definición que se maneja de biodisponibilidad, es un termino empleado para indicar una medida de la cantidad relativa de un fármaco que llega a la circulación general y la velocidad a la cual esto ocurre. La absorción no es la misma para una tableta que para una cápsula, que para una preparación de liberación prolongada. En este último caso, la sustancia activa se halla incluida en una matriz de degradación lenta que va liberando gradualmente el principio activo, y como la dosis que se administra representa varias dosis únicas, existe el peligro potencial de una liberación masiva del fármaco contenido en la preparación y

los consecuentes efectos tóxicos por sobredosis. (23. Cárcamo Cid E.)

La distribución es el proceso mediante el cual el fármaco se incorpora desde la circulación sanguínea a los diferentes órganos y tejidos corporales. Los procesos de distribución son, en consecuencia, procesos cinéticos en los que se realiza una transferencia, en general reversible, del fármaco entre distintos compartimientos corporales. Este proceso tiene especial importancia en fármacos que ejercen su acción en localizaciones específicas como citotóxicos, antimicrobianos y psicofármacos.

En relación con la distribución del fármaco, una vez que alcanza el espacio intravascular, es necesario tomar en cuenta su volumen aparente de distribución (Vd), o sea, el volumen fluido en el que el fármaco se distribuye, puesto que es un índice de la compartimentalización de la sustancia. Un fármaco con Vd elevado es una sustancia que se almacena o secuestra en algún compartimiento del organismo, por lo que tendrá un potencial de toxicidad por acumulación. El Vd es diferente entre niños y adultos, y entre sujetos sanos y enfermos. (23. Cárcamo Cid E.)

El volumen aparente de distribución constituye un parámetro utilizado para poder expresar las características de distribución de un fármaco. Es un parámetro que debe ser tomado en cuenta a la hora de interpretar las concentraciones de fármaco en el organismo en relación con la dosis administrada, puesto que se trata del factor que relaciona la cantidad de fármaco en el organismo ( $Q_t$ ) con la concentración ( $C_t$ ) determinada a un tiempo dado (t).

$$V_d = \frac{Q_t}{C_t}$$

Se trata de un parámetro sin un significado fisiológico en términos de espacio real, es decir, no se refiere necesariamente a ningún compartimiento identificable del cuerpo. Es simplemente el tamaño de un compartimiento hipotético necesario para contener la cantidad de fármaco existente en el organismo si todo él presentase la misma concentración que se encuentra en plasma.

Así, la distribución de un fármaco determinará en parte la latencia, intensidad y duración de la actividad biológica del fármaco. Existen varios factores que pueden afectar el Vd:

la afinidad del fármaco por las moléculas transportadas por la sangre, el flujo sanguíneo regional, la afinidad por los componentes de los tejidos, las barreras especiales (por ejemplo, placenta, cerebro), factores fisiológicos (por ejemplo, ritmos biológicos, pH, glicemia, etc.), patológicos (por ejemplo, inflamación o edema, diarrea, fiebre, etc.) y farmacológicos (por ejemplo, interacción con otras sustancias).

El paso del fármaco por el sistema nervioso, se demuestra cuando es el caso del cerebro y médula espinal, muchas sustancias pasan de la sangre al líquido cefalorraquídeo (LCR) de los ventrículos cerebrales. El LCR se forma cuando la sangre pasa a través de los plexos coroideos donde células especializadas filtran y cambian su composición. Así, el LCR transporta sustancias alimenticias, hormonas o productos de desecho a los sitios más profundos de Sistema Nervioso Central (SNC), allí donde los vasos sanguíneos son demasiados pequeños o insuficientes para mantener la función de esas estructuras.

En cuanto al feto, la distribución de todo tipo de sustancias es a través de los vasos umbilicales formados por tejido placentario. La placenta es un órgano en sí: tiene una estructura anatómica definida, con capacidad de filtrar y metabolizar sustancias provenientes de la sangre materna (incluyendo fármacos), así como de producir hormonas necesarias para el proceso de la gestación, además, sirve de barrera entre el ambiente de la madre y el feto; y las drogas que atraviesan la barrera placentaria pueden afectar al feto a veces en forma irreversible.

El metabolismo (biotransformación) de fármacos se realiza, en gran parte, en el hígado. En este órgano (sistema microsomal) hay reacciones químicas que convierten el fármaco en una sustancia menos soluble y más ionizada, por lo tanto, menos absorbible y menos reutilizable (por ejemplo, por reabsorción intestinal a partir de la bilis) aunque puede darse el caso de una transformación metabólica necesaria para que ocurra el efecto biológico. Se habla entonces de un proceso de bioactivación. El metabolismo medicamentoso puede inhibirse o estimularse debido a enfermedades sistémicas y locales, malformaciones o exposición previa a otros fármacos. Por ejemplo, en las fases iniciales del alcoholismo existe mayor resistencia al fármaco por inducción enzimática y aumento del metabolismo, mientras que en las fases cirróticas hay mayor sensibilidad al alcohol por pérdida de unidades funcionales hepáticas.

En cuanto a la eliminación de un fármaco, se efectúa por medio del metabolismo, el almacenamiento y la excreción. Todos estos procesos tienden a disminuir los niveles extracelulares del fármaco. El proceso más frecuente es el de la excreción a través de los riñones, sistema biliar, intestino y, en ocasiones, los pulmones.

La excreción renal de fármacos representa el mecanismo predominante de eliminación. Las diferentes porciones de la nefrona, unidad funcional del riñón, realizan funciones de filtración, secreción y excreción diferencial de las cuales pueden alterarse por cambios fisiológicos o patológicos. Así, la acidificación de la orina tiene como consecuencia una mayor ionización del fármaco y aumento en la eliminación de sustancias con pH – grado de acidez – elevado (bases débiles). Una paliación de este principio sería administrar bicarbonato (es decir, un álcali) para acelerar la eliminación de barbitúricos (que son ácidos) en casos de intoxicación. En otras palabras, restablecer el equilibrio ácido-básico.

El ritmo de absorción y eliminación de un fármaco depende de los procesos citados anteriormente y determina la frecuencia de administración del medicamento. La farmacocinética integral utiliza el concepto de vida media (el tiempo necesario para que la concentración sanguínea del fármaco se reduzca a la mitad). Cuando se administra un fármaco se trata de establecer una concentración terapéutica en los fluidos biológicos. Esta concentración eficaz es una propiedad característica del fármaco sobre el cual no se tiene control. Si el nivel de la droga en el suero es insuficiente, la respuesta deseada no ocurre. Si el nivel es más elevado, aparecen signos de toxicidad. Los horarios de dosificación comprenden dos variables: la magnitud de la dosis única y la frecuencia con que se administra (intervalo entre las dosis). Las fluctuaciones de los niveles séricos que pueden observarse en cada una de las administraciones son determinadas por varios factores: para un ritmo dado de eliminación, mientras más rápida es la absorción, más grande es la fluctuación. Si la absorción es rápida, los niveles sanguíneos se elevan al principio, pero disminuyen también relativamente rápido y viceversa.

Los resultados obtenidos en los estudios farmacocinéticos, con los procedentes de los ensayos clínicos de eficacia y seguridad, son los que configuran el perfil farmacológico de un nuevo medicamento, permitiendo establecer las directrices para su correcta

utilización en la práctica clínica. Unas propiedades farmacocinéticas desfavorables, como baja biodisponibilidad, escasa distribución tisular, intensa inactivación metabólica, etc., pueden llegar a comprometer el potencial terapéutico de un fármaco y aconsejar la interrupción de los ensayos clínicos programados. Actualmente se considera, por muchos laboratorios investigadores que una farmacocinética desfavorable es la causa más frecuente de interrupción de los ensayos clínicos en las fases iniciales de desarrollo.

Distintas situaciones fisiopatológicas, especialmente los extremos de edad y ciertas patologías como la insuficiencia renal, determinan modificaciones farmacocinéticas y, en ocasiones, farmacodinámicas, tan significativas, que justifican desde hace décadas los distintos esquemas posológicos utilizados en este tipo de pacientes. De igual modo, las variaciones genéticas, sobre todo a nivel del metabolismo, o las interacciones por administración concurrente de varios fármacos explican muchas de las diferencias observadas en la respuesta. En ocasiones el paciente muestra una respuesta anómala debida a otros factores como la no adherencia al tratamiento, determinados hábitos como el tabaco o las drogas, la ingestión de ciertos alimentos o bebidas e incluso por problemas relacionados con la formulación o vía de administración utilizada (1)

### **Procesos farmacocinéticos básicos**

Toda sustancia con actividad farmacológica se define por su configuración estructural y por sus propiedades físico-químicas y biológicas, entre las que se incluye el perfil farmacocinético, que cuantifica: mediante diversos parámetros, los procesos de absorción, distribución y eliminación.

Así, el objetivo general de la Farmacocinética puede resumirse en traducir los datos o cifras a parámetros significativos y usar los datos simplificados para realizar predicciones. Por tanto, para que pueda hablarse de Farmacocinética es precisa la aplicación de modelos y ecuaciones matemáticas a los resultados obtenidos en los estudios de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Es generalmente aceptado que, para fármacos que actúan de forma reversible, la intensidad y la duración del efecto farmacológico están condicionadas por la concentración de fármaco en el lugar de acción, también denominado biofase. Puesto

que, de forma habitual, la biofase no es un lugar fácilmente accesible, suele recurrirse a la determinación de las concentraciones de fármaco en sangre, suero o plasma, como alternativa razonable, ya que éstos fluidos están en contacto directo con los receptores y, por tanto, cualquier cambio que se produzca en las concentraciones será un reflejo de las modificaciones en el efecto farmacológico. La evolución temporal de las concentraciones está determinada por el conjunto de procesos que sufre el fármaco en el organismo, designados mediante el acrónimo LADME: Liberación a partir de la forma farmacéutica; acceso del fármaco inalterado a la circulación sistémica (absorción), distribución a distintos lugares del organismo, incluyendo la biofase; y eliminación del fármaco del organismo por biotransformación de la molécula original a uno o varios metabolitos, que suelen ser menos tóxicos y menos efectivos que aquella (metabolismo) o excreción del fármaco o los metabolitos del organismo por cualquier vía (renal, biliar, salivar, etc.).

La medida de la concentración del fármaco en el organismo, generalmente en plasma, a diferentes tiempos tras su administración, origina una curva de concentraciones plasmáticas-tiempo que, cuando la administración es extravasal, presenta la forma recogida en la figura 1. Aunque los procesos cinéticos experimentados por un fármaco en el organismo concurren en el tiempo, al principio (parte ascendente de la curva) predomina la absorción y posteriormente el predominio corresponde a los procesos de distribución y eliminación (metabolismo y excreción) que en conjunto reciben el nombre de disposición.



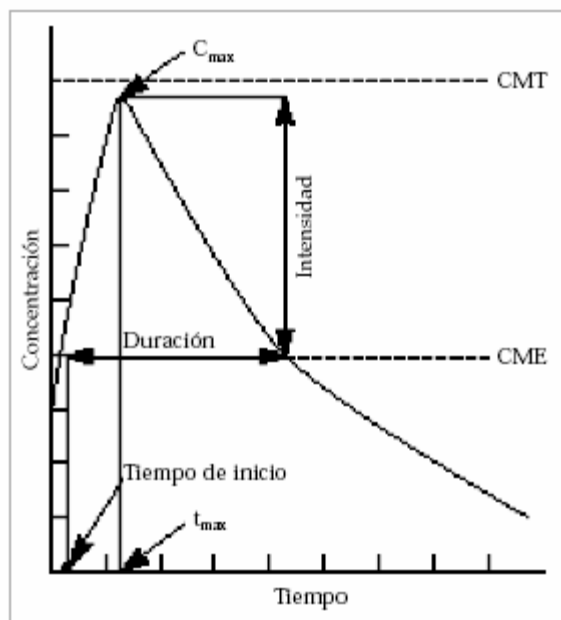


Figura 1: Curva de Concentraciones Plasmáticas – Tiempo

Fuente: 1. [http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/ffe914c0cc1e81cac1256b500036a778/c698c164664e7622c1256bc8003fc3ba/\\$FILE/ensayo2.pdf](http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/ffe914c0cc1e81cac1256b500036a778/c698c164664e7622c1256bc8003fc3ba/$FILE/ensayo2.pdf)

La relación de la curva de concentraciones plasmáticas con algunos parámetros farmacodinámicos se recoge en dicha figura, donde CME y CMT representan la concentración mínima eficaz y la concentración máxima tolerada, respectivamente. Puesto que, realmente, el efecto farmacológico está en relación con las concentraciones en el lugar de acción y la concentración plasmática está en equilibrio con la concentración en tejidos, la CME representa a la concentración mínima necesaria en los receptores para que se produzca el efecto farmacológico deseado; de forma similar, la CMT representa la concentración a la cual se comienzan a manifestar los efectos indeseables. El tiempo de inicio corresponde al tiempo necesario para que se alcance la CME. La intensidad del efecto farmacológico es proporcional al número de receptores ocupados, lo cual queda reflejado en el hecho de que cuanto mayor es la concentración plasmática mayor es la respuesta farmacológica observada (hasta alcanzar un máximo). La duración de la acción farmacológica es la diferencia entre el tiempo de inicio de la actividad y el tiempo necesario para que la concentración plasmática descienda por debajo de la CME.

Asimismo, las curvas de concentraciones plasmáticas muestran directamente los valores de dos parámetros cinéticos. La concentración máxima ( $C_{max}$ ), que depende

de la dosis administrada y de la relación entre las constantes de velocidad de absorción ( $K_a$ ) y eliminación ( $K_e$ ) y el tiempo necesario para que se alcance  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) que es proporcional a la velocidad media de absorción. Al visualizar las curvas de concentraciones plasmáticas frente al tiempo también se adquiere información sobre el área bajo la curva (ABC), relacionada con la cantidad de fármaco que accede inalterada a la circulación sistémica, y la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ), que es el tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse a la mitad.

Para que un fármaco ejerza una acción sistémica debe absorberse una vez que ha sido liberado de su forma de dosificación cuando se administra por vía extravascular. Cuando un fármaco se administra por vía intravenosa, ya sea en bolus o perfusión, no existe proceso de absorción, pues el fármaco se deposita directamente en el torrente circulatorio.

La absorción gastrointestinal de los fármacos es variable y está condicionada por sus propiedades fisicoquímicas por las características de la formulación y por la situación clínica del paciente. La elevada polaridad que presentan algunos fármacos limita su paso a través de las membranas biológicas de carácter lipídico restringiendo su uso a la vía parenteral. En algunos casos, la absorción gastrointestinal puede incrementarse mediante la introducción de grupos hidrófobos que enmascaren uno o más grupos funcionales polares de la molécula del fármaco de biodisponibilidad por vía oral de algunos medicamentos. (1)

La disolución es, con frecuencia, un factor limitante de la absorción de los medicamentos. Los factores que afectan a la velocidad de disolución y que deben ser tomados en consideración en el desarrollo galénico de una formulación farmacéutica, son los siguientes:

#### I) Factores relacionados con el principio activo

##### A) Factores que afectan a la solubilidad

Polimorfismo.

Estado amorfo y solvatación.

Acido libre, base o sal.

Complejos, disoluciones sólidas, eutécticos.

Tamaño de partícula.

**B) Factores que afectan a la superficie disponible para disolución**

Tamaño de partícula.

Variables de preparación.

**II ) Factores relacionados con la formulación**

Cantidad y tipo de excipientes.

Características de los granulados.

Fuerza de compactación o compresión.

Características de las cápsulas.

**III ) Otros factores**

Humedad durante la preparación.

Condiciones de almacenamiento.

Envejecimiento.

**2.2 Farmacodinamia**

La farmacocinética hace relación específicamente a las diferentes acciones que el organismo ejerce sobre un fármaco, como su desintegración, disolución, absorción, distribución, metabolismo y excreción; es decir, el organismo transforma el medicamento. Esto tiene como finalidad, hacer que una fracción del mismo llegue a estar disponible para ejercer su efecto sobre estructuras celulares específicas de los diferentes órganos blanco, para producir en ellos regulación o modificación de sus funciones. En esta última etapa, es el fármaco el que produce transformaciones en el organismo y se conoce como farmacodinamia o farmacodinámica. (7)

Por lo tanto, se puede afirmar que la farmacodinamia es el estudio de la acción de los medicamentos en el organismo. La mayoría de los fármacos se incorporan a la sangre una vez administrados por vía oral, intravenosa o subcutánea, y circulan a través del cuerpo, al tiempo que tienen una interacción con un determinado número de dianas (órganos y tejidos).

Sin embargo, en función de sus propiedades o de la vía de administración, un fármaco

puede actuar solamente en un área específica del cuerpo (por ejemplo, la acción de los antiácidos se da sobre todo en el estómago). La interacción con la diana generalmente produce el efecto terapéutico deseado, mientras que la interacción con otras células, tejidos u órganos puede causar efectos secundarios (reacciones adversas a los fármacos). (9)

Es importante resaltar para entender a cabalidad el concepto de farmacodinamia que se denomina acción a la condición previa que da origen al efecto; y efecto a las alteraciones de las funciones de una estructura ó un sistema sobre el que actúa una droga. Muchas veces el efecto se produce en un lugar distante del sitio de acción.

### **2.2.1 Selectividad de la acción farmacológica**

La selectividad de un fármaco se puede definir como la mayor respuesta ó afinidad de una droga por determinada célula o tejido donde se produce un efecto mayor.

Algunos fármacos son poco selectivos, es decir que su acción se dirige a muchos tejidos u órganos. Por ejemplo, la atropina, un fármaco administrado para relajar los músculos del tracto gastrointestinal, también relaja los músculos del ojo y de la tráquea, y disminuye el sudor y la secreción mucosa de ciertas glándulas. Otros fármacos son altamente selectivos y afectan principalmente a un único órgano o sistema. Por ejemplo, la digital, un fármaco que se administra a individuos con insuficiencia cardiaca, actúa principalmente sobre el corazón para incrementar la eficacia de los latidos. La acción de los somníferos se dirige a ciertas células nerviosas del cerebro.

Para los fármacos saber en que punto del organismo deben hacer efecto, depende de su interacción con las células o con sustancias como las enzimas.

### **2.2.2 Receptores**

La interacción entre el medicamento y la célula blanco, se hace sobre estructuras celulares específicas localizadas en la membrana celular, en el citoplasma o en el mismo núcleo y se denominan receptores.

Muchos fármacos se adhieren a las células por medio de receptores que se encuentran en la superficie de éstas. Las células en su mayoría tienen muchos receptores de superficie que permiten que la actividad celular se vea influida por sustancias químicas como fármacos u hormonas, que están localizadas fuera de la célula. La configuración de un receptor es tan específica que sólo le permite adherirse al fármaco con el cual encaja perfectamente (como la llave encaja en su cerradura). A menudo se puede explicar la selectividad de un fármaco por la selectividad de su adherencia a los receptores. Algunos fármacos se adhieren tan sólo a un tipo de receptor y otros son como una llave maestra y se adhieren a varios tipos de receptores en todo el organismo. Lo que quiere decir que mientras más afín sea la estructura de un medicamento por su receptor, mayor selectividad de acción habrá.

Seguramente los receptores no fueron creados por la naturaleza para que los fármacos se les pudieran adherir. Sin embargo, los fármacos se aprovechan de la función natural (fisiológica) que tienen los receptores. Por ejemplo, hay sustancias que se adhieren a los mismos receptores en el cerebro; es el caso de la morfina y los analgésicos derivados, y de las endorfinas (sustancias químicas naturales que alteran la percepción y las reacciones sensoriales).

Los receptores se relacionan con dos funciones básicas; una la del ligar el compuesto endógeno y la segunda iniciar y propagar una respuesta en la célula. Existen sitios específicos en el receptor para estas dos condiciones. En el primer caso, hay un dominio para unirse al ligando y en el segundo, un dominio de unión a la molécula efectora, el cual puede realizarse directamente sobre ella o a través de otras moléculas conocidas como moléculas transductoras.

Los fármacos que interactúan con dichos receptores y desencadenan en la célula una serie de respuestas fisiológicas similares a la sustancia endógena, se conocen como agonistas. Los fármacos llamados agonistas activan o estimulan los receptores, provocando una respuesta que incrementa o disminuye la función celular. Por el contrario, aquellos que se ligan al receptor pero cuyo efecto final es impedir o inhibir la acción del agonista endógeno con sus receptores, se llaman antagonistas.

La mayoría de receptores son proteínas, las cuales se pueden desempeñar como

elementos estructurales funcionales, principalmente enzimas y son estimulados en condiciones fisiológicas por compuestos agonistas endógenos.

Hay que entender, que tanto el receptor como el fármaco, poseen estructuras químicas propias, que pueden interactuar a través de grupos específicos formando diferentes tipos de enlaces, entre ellos: puentes de hidrógeno, que son uniones débiles, o enlaces covalentes, los cuales son más estables favoreciendo en la mayoría de los casos una acción más prolongada del fármaco.

Por lo anterior se entiende que, el conocer en forma precisa un receptor y las vías fisiológicas en las que interviene, facilitará cada vez más el diseño de fármacos mucho más selectivos mejorando su eficacia terapéutica y disminuyendo la incidencia de efectos secundarios.

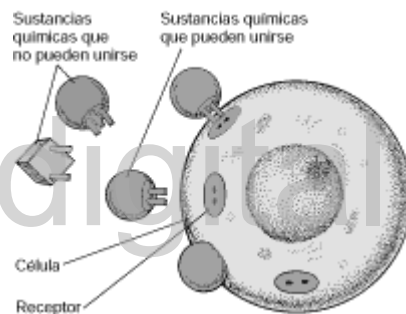


Figura 2: Un receptor de la superficie de la célula presenta una configuración que permite que una sustancia química determinada, como un fármaco, una hormona o un neurotransmisor, pueda unirse a él, dado que dicha sustancia química presenta una configuración que se ajusta perfectamente al receptor.

Fuente: 9. [http://www.msd.es/publicaciones/mmerck\\_hogar/seccion\\_02/seccion\\_02\\_007.html](http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_02/seccion_02_007.html)

Los receptores se pueden clasificar de la siguiente manera:

- ✓ Enzimas.
- ✓ Proteínas G.
- ✓ Segundos mensajeros.
- ✓ Canales iónicos.
- ✓ Nucleares.

## **Regulación de la actividad del receptor**

La estimulación y la respuesta de un receptor presente en una célula blanco o diana no permanecen estables, sino que pueden sufrir modificaciones cíclicas, debido a que las proteínas constitutivas del receptor pueden ser destruidas o inactivadas y por el contrario en otro instante reactivadas. Una hormona al actuar con el receptor induce una reducción de su número disponible o de su síntesis. Este fenómeno se conoce como regulación hacia abajo y tiene como principal implicación, una reducción de la respuesta de la célula blanco. Caso contrario se presenta cuando hay un incremento en el número o función del receptor, como es el caso de la acción de las hormonas estimulantes que inducen la síntesis de los receptores. Este hecho recibe el nombre de regulación hacia arriba y la célula se torna más sensible a la acción de sus agonistas.

Otra posibilidad es cuando el receptor es estimulado de manera constante por un agonista se desencadena un estado de desensibilización o refractario.

Si un receptor permanece por algún tiempo bloqueado, antagonizado o su estimulación se disminuye, se puede tornar hipersensible una vez se revierta la condición primaria.

(7)

### **2.2.2.1 Enzimas**

Además de los receptores propios de las células, las enzimas son también otras dianas importantes para la acción de los fármacos. Éstas ayudan a transportar sustancias químicas vitales, regulan la velocidad de las reacciones químicas o realizan otras funciones estructurales, reguladoras o de transporte. Mientras que los fármacos dirigidos a los receptores se clasifican en agonistas o antagonistas, los fármacos dirigidos a las enzimas se clasifican en inhibidores o activadores (inductores).

La mayoría de las interacciones son reversibles, bien sean entre fármacos y receptores o entre fármacos y enzimas. Es decir que el fármaco se desprende al cabo de cierto tiempo y el receptor o la enzima recuperan su funcionamiento normal. Sin embargo, una interacción puede ser irreversible si persiste el efecto del fármaco hasta que el organismo produzca más enzimas, como sucede con el omeprazol, un fármaco que inhibe una enzima involucrada en la secreción del ácido del estómago.

### 2.2.2.2 Proteínas G

Son receptores formados por una proteína que a su vez está constituida por 3 fracciones: una porción **a** que es la porción activadora de la proteína G y las fracciones **b** y **g** que unen la proteína G con el interior de la membrana celular. En forma inactiva las tres fracciones se encuentran unidas, pero al ser activada, la fracción **a** se separa de las proteínas **b** y **g**. La fracción **a** sola, está unida a GTP e induce:

- 1) La activación de otras sustancias efectoras intracelulares como las enzimas adenilciclase y fosfolipasas A2, C y D.
- 2) La apertura de canales iónicos como potasio, cloro, sodio, calcio, etc.

Una vez ha cesado la respuesta, se produce la hidrólisis del GTP por una GTPasa que pertenece a la unidad **a** y es convertida en GDP. Se produce nuevamente la reunión de las sub-fracciones **a**, **b**, **g** y la respuesta se detiene. De esta manera las proteínas G son intermediarias de la respuesta celular garantizando una ampliación en duración y efecto del estímulo desencadenante.

### 2.2.2.3 Segundos mensajeros

La adenilciclase sintetiza el AMPc como respuesta a la activación de receptores conocidos como Gs, así como su inhibición es mediada por receptores llamados Gi. Otro segundo mensajero distinto al AMPc es el calcio, el cual ingresa al citoplasma celular a través de los canales presentes en la membrana celular, o por liberación desde los depósitos de reserva intracelular.

El calcio extracelular, penetra a la célula por los canales de calcio, los cuales se abren principalmente por cambios de voltaje o por mediación de proteincinasas dependientes de AMPc. El calcio intracelular, sale de sus depósitos al abrirse los canales intracelulares por acción del inositol trifosfato o IP3, que a su vez es el producto de la acción de la fosfolipasa C sobre un fosfolípido de membrana conocido como fosfatidilinositol.

El ion calcio actúa como segundo mensajero a través de su interacción con la proteincinasa C y la calmodulina. La fosfolipasa C es activada por diferentes vías pero principalmente por la familia Gq de las proteínas G. Un ejemplo de este tipo son los



receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M5 los cuales, al actuar la acetilcolina, activan a Gq y por lo tanto a la fosfolipasa C.

#### **2.2.2.4 Canales iónicos**

Algunas proteínas son receptoras que forman diversos poros o canales de membrana para iones, cada uno con selectividad específica para un ion. La interacción del ligando con el receptor, permite su apertura y facilita el flujo iónico tras membrana, bien sea, del exterior al interior de la célula o viceversa. Ejemplos de este tipo de receptores son los colinérgicos nicotínicos, los cuales al interactuar con su ligando endógeno, la acetilcolina, producen la apertura -de canales de sodio y por lo tanto, inducen despolarización. Por el contrario, otro ligando, el ácido g-aminobutírico, al actuar sobre el receptor GABAA facilita el ingreso del cloro produciendo finalmente hiperpolarización celular.

#### **2.2.2.5 Nucleares**

Estos receptores están codificados por genes que forman una gran superfamilia de factores de transcripción que incluyen esféroides, hormona tiroidea, vitamina D, retinoides y otros receptores llamados huérfanos.

Estos receptores poseen tres dominios: un dominio aminoterminal, cuya función es incrementar los procesos de transcripción; uno intermedio que se fija al ADN y un último dominio carboxiloterminal a través del cual se hace la unión al ligando con gran afinidad y especificidad.

La unión de la hormona cambia la configuración del receptor regulando procesos transcripcionales.

Los receptores nucleares se encuentran en poca cantidad y limitan la magnitud de la respuesta hormonal. (7, 9, 22. A. Pecile)

### **2.2.3 Factores que modifican la acción farmacológica de los medicamentos**

#### **2.2.3.1 Factores intrínsecos del medicamento**

Comprenden todas las características físicas y químicas que el medicamento debe de poseer en base al principio activo en lugar y concentración adecuada para su absorción.

La afinidad y la actividad intrínseca son dos propiedades importantes para la acción del fármaco. La afinidad es la mutua atracción o fuerza de enlace entre un fármaco y su objetivo, ya sea un receptor o una enzima. La actividad intrínseca es una medida de la capacidad del fármaco para producir un efecto farmacológico al unirse a su receptor. Los fármacos que activan los receptores (agonistas) tienen ambas propiedades; deben adherirse con eficacia a sus receptores (tener una afinidad) y el complejo fármaco-receptor debe ser capaz de producir una respuesta en la diana (actividad intrínseca). En cambio, los fármacos que bloquean los receptores (antagonistas) se adhieren a éstos eficazmente (afinidad) pero tienen escasa o ninguna actividad intrínseca; su función es simplemente impedir la interacción de las moléculas agonistas con sus receptores.

### **2.2.3.2 Factores intrínsecos (fisiológicos) del paciente**

✓ Edad: los niños son una entidad desde el punto de vista farmacocinética diferente al adulto. Los sistemas enzimáticos no están desarrollados de igual manera. Los sistemas de excreción renal hacen que el tiempo del mismo sea mucho mayor que el del adulto, pudiéndose producir fenómenos tóxicos, por lo que en niños así como en ancianos o personas con deterioro de la función renal se debe de realizar un ajuste de dosis.

✓ Peso: depende de la concentración del reaccionante, el peso de la droga y el peso del organismo (a mayor peso, mayor dosis y viceversa). El efecto depende de la cantidad de droga administrada y esto en función del peso que va concomitante a la cantidad de agua (mayor peso, mayor agua corporal total y mayor líquido extracelular, por lo que el medicamento se diluye en mayor volumen, disminuyendo la concentración plasmática por lo que el individuo necesitará mayor dosis. Este principio tiene sus limitaciones en pacientes obesos; hay medicamentos que son muy hidrosolubles y al haber mayor cantidad de grasa, disminuye el agua corporal, concentrándose mucho más el medicamento, pudiendo aparecer fenómenos tóxicos.

✓ Sexo: no es un factor que tenga mucha importancia pero se le considera como tal. En algunos medicamentos, las mujeres son más susceptibles que los hombres, ya que se puede presentar, dependiendo del medicamento, que la testosterona aumente la actividad enzimática.

✓ Embarazo: existen variaciones farmacocinéticas que acompañan al vaciamiento gástrico alterado así como la filtración glomerular, lo que lleva a reajustes de dosis porque la concentración plasmática del fármaco cae y en muchos casos se prefiere abstener a la embarazada de la administración de fármacos.

✓ Ritmo cardíaco o biorritmo: muchas funciones biológicas varían en las horas del día. Por ejemplo, la temperatura corporal no es la misma a todas horas del día; la sensibilidad del sistema nervioso central cambia durante el día y la presión arterial al variar influye sobre el efecto del medicamento. Esto se puede observar cuando se administran los hipnóticos de noche; a estas horas los individuos son más susceptibles que de día debido al sueño que normalmente se da en las noches. El biorritmo se pone manifiesto asimismo cuando los individuos viajan de un continente a otro o de un país a otro en el cual hay cambios bruscos en el horario. (6)

### **2.2.3.3 Factores farmacológicos**

✓ Potencia y eficacia: la potencia se refiere a la cantidad de fármaco (generalmente expresada en miligramos) que se necesita para producir un efecto, como aliviar el dolor o disminuir la presión arterial. Por ejemplo, si 5 miligramos de fármaco B alivian el dolor con la misma eficacia que 10 miligramos de fármaco A, entonces el fármaco B es dos veces más potente que el fármaco A. De hecho, un fármaco con mayor potencia no es necesariamente mejor que otro. Cuando los médicos juzgan las cualidades relativas de los fármacos, consideran muchos factores como el perfil de los efectos secundarios, la toxicidad potencial, la duración del efecto y, por consiguiente, el número de dosis diarias requeridas, y también su coste.

La eficacia se refiere a la respuesta terapéutica potencial máxima que un fármaco puede inducir. Por ejemplo, el diurético furosemida elimina mucha más sal y agua a través de la orina que el diurético clorotiazida. Por eso la furosemida tiene mayor eficacia, o efecto terapéutico, que la clorotiazida. Al igual que la potencia, la eficacia es uno de los factores que los médicos consideran al seleccionar el fármaco más apropiado para un determinado paciente.

✓ Absorción y excreción de las drogas: la absorción general de las drogas varía en

su intensidad proporcionalmente a la velocidad de su absorción. Por Ejemplo: si la vía de administración del sulfato de magnesio la hacemos por vía oral, el mismo provoca distensión del tubo intestinal, aumento del peristaltismo y por ende, acción purgante. Si lo hacemos por vía endovenosa la acción del mismo es de un anestésico general. En lo que al tiempo de absorción se refiere, la misma es mayor en ayunas; hay que tener en cuenta el momento del día en que se administran los fármacos (un hipnótico tiene mejor efecto en las noches); y tener mucho cuidado con los fenómenos de acumulación (como con los digitálicos).

✓ Tolerancia: es una disminución de la respuesta farmacológica que se debe a la administración repetida o prolongada de algunos fármacos. La tolerancia ocurre cuando el organismo se adapta a la continua presencia del fármaco. Por lo general, son dos los mecanismos responsables de la tolerancia:

- 1) El metabolismo del fármaco se acelera (habitualmente porque aumenta la actividad de las enzimas hepáticas que metabolizan el fármaco).
- 2) Disminuye la cantidad de receptores o su afinidad hacia el fármaco. El término resistencia se usa para describir la situación en que una persona deja de responder a un antibiótico, a un fármaco antivírico o a la quimioterapia en el tratamiento de cáncer. Según el grado de tolerancia o resistencia desarrollado, el médico puede aumentar la dosis o seleccionar un fármaco alternativo.

Taquifilaxia; es un fenómeno particular de tolerancia que se desarrolla rápidamente en el transcurso de experimentos agudos de laboratorio y que es también rápidamente reversible. (6,9)

### **2.3 Utilidad Farmacocinética y Farmacodinamia**

Muchos de los fármacos de uso frecuente fueron descubiertos durante ensayos experimentales y mediante la observación en animales y seres humanos. Los nuevos avances en el desarrollo de los medicamentos se basan, primero, en determinar los cambios anormales, tanto bioquímicos como celulares, que causan las enfermedades, y, segundo, en el diseño de compuestos que puedan prevenir o corregir estas anomalías de un modo específico. Cuando un compuesto nuevo parece prometedor, generalmente se modifica repetidas veces para perfeccionar su selectividad, potencia, afinidad con el receptor y eficacia terapéutica. En el desarrollo

del fármaco también se consideran factores como la posibilidad de absorción del compuesto a través de la pared intestinal y el grado de estabilidad en los tejidos y líquidos del organismo.

El fármaco ideal debe ser eficaz administrado por vía oral (dada la conveniencia de la auto administración), con una buena absorción a nivel del tracto gastrointestinal y razonablemente estable en los tejidos y líquidos del organismo, de modo que una dosis al día sea suficiente. El fármaco debe ser altamente selectivo respecto a su diana, con escaso o ningún efecto sobre otros sistemas del organismo (con un mínimo o ningún efecto secundario). Por otra parte, el fármaco debe tener una elevada potencia y un alto grado de eficacia terapéutica, con el fin de que sea efectivo a dosis bajas, incluso en aquellas enfermedades difíciles de tratar.

No existe ningún fármaco que sea totalmente eficaz ni completamente seguro. Por esta razón, los médicos calculan los beneficios y los riesgos potenciales en cada situación terapéutica que requiera tratamiento con fármacos de prescripción. Sin embargo, a veces algunas enfermedades son tratadas sin la supervisión de un médico. Por ejemplo, algunas personas toman fármacos de venta sin receta para tratar dolores leves, insomnio, tos y resfriados. En estos casos, se debe leer la información adjunta en el prospecto del fármaco y seguir las instrucciones de uso.

## **CAPÍTULO III**

### **IDENTIFICACIÓN DE SISTEMAS FARMACOCINETICOS**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPÍTULO III

### IDENTIFICACIÓN DE SISTEMAS FARMACOCINÉTICOS

En este capítulo, se expondrá los conceptos en el modelado farmacocinética, en los que están los modelos farmacocinéticos y los fisiológicos. Posteriormente el modelado de sistemas compartimentales, en el que se desarrollara la formulación matemática de los modelos, por medio de la ecuación de balance de masas y las condiciones para que un sistema compartimental pueda aplicarse una cinética de primer orden con coeficientes de transferencia constantes; su solución general matemática, a partir del desarrollo de sistema de ecuaciones diferenciales y una serie de propuestas como métodos de resolución a estos modelos. Y por ultimo, se comentara acerca del régimen de dosificación y la optimización de la posología, a través de parámetros y métodos estadísticos.

#### 3.1 Modelos farmacocinéticos

Para que la interpretación de las relaciones entre concentraciones y efecto sea correcta es necesario proponer un modelo farmacocinético que simplifique el complejo sistema biológico que es el organismo y los procesos que el fármaco experimenta en él. Los modelos se conciben mediante términos matemáticos que son una forma concisa de expresar relaciones cuantitativas.

Para simular los procesos de absorción, distribución y eliminación se pueden utilizar diferentes tipos de modelos matemáticos, a partir de los cuales se desarrollan las ecuaciones que describen la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de fármaco en el organismo.

El número de parámetros necesarios para describir un modelo dependerá de la complejidad de los procesos implicados y de la vía de administración y puesto que los parámetros no se determinan experimentalmente sino a partir de pares de datos concentración (variable dependiente) tiempo (variable independiente), la limitación en el número de datos disponibles es una de las más importantes a la hora de estimar parámetros farmacocinéticos.

En cualquier caso los modelos farmacocinéticos son útiles para:

1. Predecir concentraciones plasmáticas, tisulares y urinarias con cualquier régimen de dosificación.
2. Calcular el régimen de dosificación óptimo para cada paciente.
3. Estimar la posible acumulación del fármaco o sus metabolitos.
4. Correlacionar concentraciones de fármaco con efecto farmacológico o toxicológico.
5. Evaluar diferencias en la biodisponibilidad y bioequivalencia de las formulaciones.
6. Describir el efecto de los cambios fisiológicos o patológicos en la absorción, distribución y eliminación de los fármacos.
7. Explicar interacciones entre fármacos.

Sin embargo, como los modelos no dejan de ser simplificaciones y hacen numerosas asunciones, a la hora de describir los sistemas biológicos en términos matemáticos es preciso actuar con cierta precaución hasta que estén perfectamente validados para un determinado fármaco.

En Farmacocinética se utilizan dos tipos de modelos fundamentalmente:

- ✓ Modelos compartimentales.
- ✓ Modelos fisiológicos.

### **3.1.1 Teoría Compartimental**

Los modelos compartimentales son modelos determinísticos, porque las concentraciones observadas determinan el tipo de modelo requerido para describir el perfil cinético del fármaco.

Estos modelos representan al organismo como una serie de compartimentos conectados reversiblemente unos con otros. El número de compartimentos necesarios para describir adecuadamente el comportamiento del fármaco en el organismo es el índice utilizado para categorizar estos modelos. Así, se habla de modelos monocompartimentales, bicompartimentales o multicompartimentales.



Un compartimiento no tiene porque ser una entidad anatómica o fisiológica real, sino que está constituido por un tejido o grupo de tejidos con similar flujo sanguíneo o afinidad por el fármaco. Se asume que en cada compartimiento la absorción es instantánea y homogénea y que la concentración en un punto del mismo es representativa del resto del compartimiento.

Desde el punto de vista matemático se construyen utilizando ecuaciones diferenciales lineales. Conceptualmente, el fármaco tiene un comportamiento dinámico y la velocidad de los procesos se cuantifica mediante constantes de velocidad de entrada y salida del compartimiento, como se muestra en la figura 3.

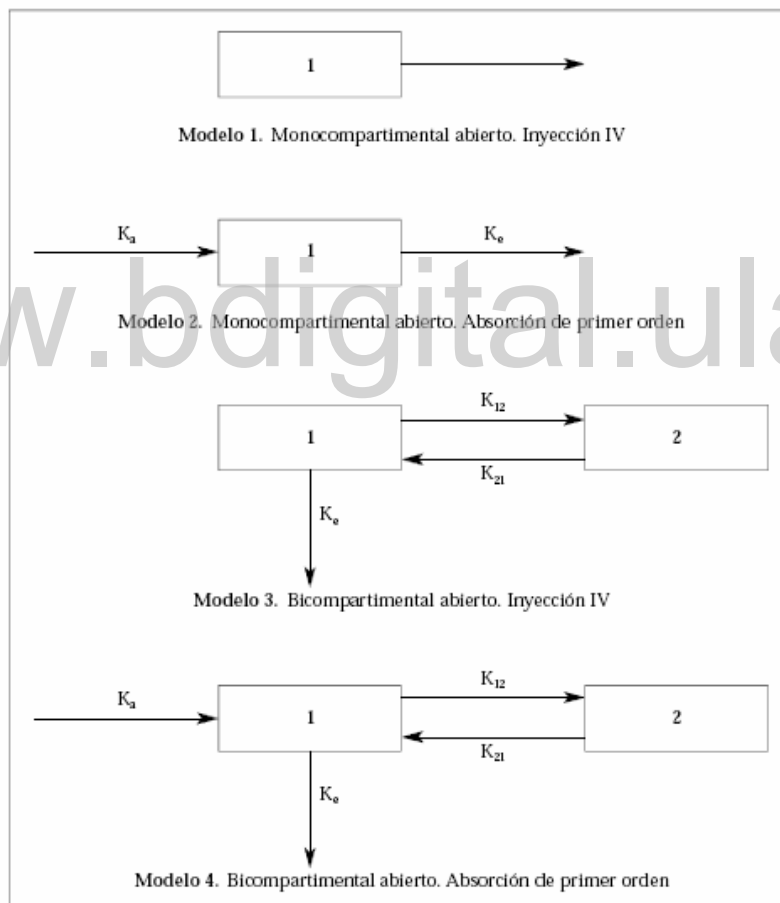


Figura 3: Modelos Farmacocinéticos compartimentales.

Fuente: 1. [http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/ffe914c0cc1e81cac1256b500036a778/c698c164664e7622c1256bc8003fc3ba/\\$FILE/ensayo2.pdf](http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/ffe914c0cc1e81cac1256b500036a778/c698c164664e7622c1256bc8003fc3ba/$FILE/ensayo2.pdf)

Existe una serie de términos utilizados dentro de la Teoría Compartmental, y que son

de uso frecuente en el modelado compartimental, y que por lo tanto es necesario tenerlos claros para poder comprender dicho modelado:

✓ **Trasferencia:** Intercambio de materia (partículas, masa, moléculas, etc.) entre compartimentos. La transferencia entre un compartimiento origen (salida)  $i$  y otro destino (entrada)  $j$  se indica normalmente con los subíndices  $ji$  o por  $j \leftarrow i$ . Cuando no existe ambigüedad se puede eliminar el subíndice  $j$  que hace referencia al compartimiento destino. En principio, un compartimiento puede transferir y recibir partículas con uno o varios compartimentos. La cantidad transferida desde un compartimiento  $i$  a otro  $j$  está caracterizada por un coeficiente de transferencia  $a_{ji}$ . El coeficiente de transferencia normalmente es una constante. En este caso, la variación de la cantidad presente en  $i$ ,  $q_i'(t)$ , por transferencia hacia  $j$ , sin considerar otros intercambios, está dado por  $q_i'(t) = -a_{ji} q_i(t)$  siendo  $a_{ji}$  la constante de proporcionalidad (El signo “-” indica que se produce una disminución en  $i$ ).

✓ **Incorporación:** Entradas - *inputs* - desde el exterior en el sistema compartimental. Las entradas desde el exterior en el compartimiento  $i$  las denotaremos por  $b_i$ .

✓ **Eliminación:** Salidas - *outputs* - desde el sistema compartimental al exterior. La salida puede representarse por un compartimiento externo, desde el que no hay transferencia hacia el sistema. La cantidad transferida desde un compartimiento  $i$  al exterior está caracterizada por un coeficiente de transferencia, que denotamos por  $a_{oi}$ .

✓ **Sistemas Catenarios:** Son aquéllos constituidos por  $n$  compartimentos dispuestos en una cadena en el que cada compartimiento intercambia exclusivamente material con el precedente y con el siguiente, lo cual implica que cada compartimiento está conectado los dos anteriormente mencionados.



Figura 4: Sistemas Catenarios

(fuente: [3.http://web.usal.es/~guillerm/Guillermo\\_archivos/modeloscompartimentales.pdf](http://web.usal.es/~guillerm/Guillermo_archivos/modeloscompartimentales.pdf))

✓ Sistemas mamilares: Son aquellos en los que el compartimiento, central 1 (padre) está rodeado por  $p-1$  compartimentos periféricos (hijos) que intercambian material exclusivamente con el compartimiento central. El sistema mamilar extendido, es similar al anterior con la diferencia que puede existir transferencia desde los compartimentos hijos a otros compartimentos hijos de éstos, es decir que existe un compartimiento en comunicación simultánea con cada uno de los restantes.

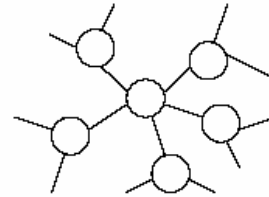
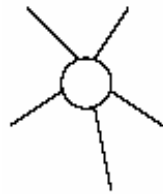


Figura 5: Sistema mamilar      Figura 6: Sistema Mamilar Extendido  
(fuente: [3.http://web.usal.es/~guillerm/Guillermo\\_archivos/modeloscompartimentales.pdf](http://web.usal.es/~guillerm/Guillermo_archivos/modeloscompartimentales.pdf))

✓ Sistemas SEC ("Single Exit Compartmental System") o sistemas cuasi-cerrados: Son aquellos en los que la eliminación *-output-* al exterior ocurre a través de un único compartimiento.

✓ Radioisótopo: Isótopo de un tipo de átomo determinado que tiene la particularidad de desintegrarse con una constante  $\Lambda_R$  específica de cada radioisótopo.

También se emplean sus sinónimos: radisótopo, radionúclido, radionucleido.

Actividad: Término utilizable cuando la sustancia trasferida es radiactiva. Se define como el número de transformaciones nucleares en la unidad de tiempo en una masa determinada. La actividad se expresa en Bq (1 Bequerelio = 1 desintegración - o transformación nuclear - en un segundo). La actividad de un radionucleido puro decrece exponencialmente con el tiempo.

(1, 3, 13. Dávila, L.A.)

### 3.1.1.1 Modelado de Sistemas Compartimentales

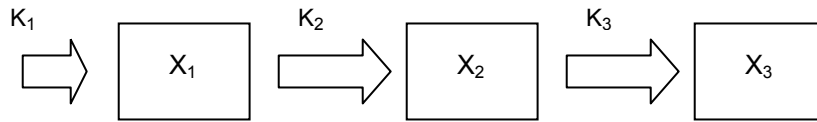


Figura 7: Sistema Compartimental  
Fuente: 12. Dávila L.A.

El sistema compartimental se describe como una serie de compartimientos en los cuales se almacena una cantidad homogénea de sustancia que fluye de uno a otro compartimiento.

Dicha sustancia homogénea es distinta en cada compartimiento del sistema, esta pasa de compartimiento en compartimiento con cierta tasa  $K_i$ ; la dirección de la sustancia esta determinado por el sentido de la flecha. A cada compartimiento se le asocia una ecuación diferencial, con ella se representa la proporción de sustancia que llega de otros compartimientos y la proporción de sustancia que se escapa hacia otros.

Muchos sistemas de la naturaleza se pueden moldear de esta forma. Situaciones que pueden ser moldeadas bajo esta óptica son algunas de las aplicaciones en el campo farmacológico; específicamente la farmacocinética. Ya que uno de los propósitos de la farmacocinética son, entre otros, desarrollar expresiones matemáticas y determinar constantes que describan patrones temporales, relacionados a los procesos que son originados durante la administración de una droga.

### 3.1.1.2 Formulación de Sistemas Compartimentales

La formulación de un sistema compartimental cualquiera, debe realizarse a partir de su Ecuación General Compartimental, lo cual, no es mas que la Ecuación de Balance de Masas y la consideración que los coeficientes de trasferencia son constantes; siguiendo el planteamiento que Anderson, 1983.

#### Ecuación de balance de masas

En general para cualquier compartimiento de un sistema que contenga  $n$  puede existir trasferencia de material desde el compartimiento  $i$  hacia el resto de los compartimientos,

así como aporte desde y hacia el exterior. La dinámica de intercambio de material en el compartimiento  $i$ -ésimo está dada por conocida como ecuación de balance de masa:

$$\frac{dq_i}{dt} = \text{tasa de flujo que entra} - \text{tasa de flujo que sale} \quad i = 1, 2, \dots, n$$

Donde  $q_i(t)$  es la cantidad presente en el compartimiento  $i$  en cualquier instante  $t \geq 0$ . La tasa de transferencia del material procedente del compartimiento  $j$  hacia el compartimiento  $i$  ( $i \neq j$ ) estará representada por  $f_{ij} q_j$ , donde  $f_{ij} > 0$  se denominará coeficiente de transferencia que puede ser función de  $\mathbf{q}(t) \equiv [q_1, q_2, \dots, q_n]^T$ , de  $t$ , y de un vector de parámetros  $\alpha = [\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_m]^T$ . Llamando  $b_i(t)$  la tasa de entrada desde el exterior hacia el compartimiento  $i$  y a  $f_{oi} q_i$  la tasa de excreción o eliminación desde el compartimiento  $i$  hacia el exterior, y substituyendo en la ecuación anterior se obtiene la ecuación general para un modelo compartimental.

$$\frac{dq_i(t)}{dt} = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n f_{ij}(q(t), t, \alpha) q_j(t) + b_i(t) - \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n f_{ji}(q(t), t, \alpha) q_i(t) \quad f_{ij} (i \neq j) \text{ son no negativos.}$$

Ecuación 1

Es conveniente juntar todos los coeficientes en la segunda sumatoria y definir:

$$f_{ii} = - \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n f_{ji} \quad i = 1, 2, \dots, n$$

Ecuación 2

Entonces,  $f_{ii} q_i$  representa el flujo total de salida desde el compartimiento  $i$  hacia otros compartimentos y hacia el exterior, donde  $f_{ii}$  son no positivos y  $f_{ij}$  ( $i \neq j$ ) son no negativos.

Por lo tanto, la Ecuación 1 se puede escribir de la siguiente manera:

$$\frac{dq_i(t)}{dt} = \sum_{j=1}^n f_{ij}(q(t), t, \alpha) q_j(t) + b_i(t) \quad i = 1, 2, \dots, n$$

Ecuación 3

Puede expresarse como notación matricial por:

$$q' = F(q, t, \alpha)q + b$$

Ecuación 4

La aplicación directa de esta ecuación frecuentemente da lugar a sistemas de ecuaciones no lineales de solución bastante compleja cuando no irresolubles. En la práctica lo habitual es considerar los coeficientes  $f_{ij}(q,t,\alpha) = a_{ij}$ , siendo  $a_{ij}$  constantes, que en la mayoría de las ocasiones puede considerarse una hipótesis razonable. Ello da lugar a Sistemas de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias con coeficientes constantes cuya resolución puede afrontarse por técnicas bien conocidas.

**Condiciones para que un sistema compartimental pueda aplicarse una cinética de primer orden con coeficientes de trasferencia constantes**

Para precisar las condiciones de un problema, se puede suponer un sistema formado por una sustancia, que se denomina traceada, a la que se añadirá una cantidad minúscula de otra sustancia que se denomina trazador. En cuanto a su comportamiento cinético la sustancia traceada y el trazador son indistinguibles.

La variación  $x_i(t)$  del traceado en un sistema de dos compartimentos con dos input  $I_1$  e  $I_2$  constantes se representa por:

$$\frac{dx_i}{dt} = F_i(x_1, x_2) + I_i \quad \text{Siendo } i=1,2$$

Ecuación 5

Suponiendo que el sistema anterior está en **estado estacionario** ( $ss$ ), que se define como aquél en el que la variación temporal de  $x(t)$  es nula ( $x'(t)=0$ ). Es decir, se verifica

$$0 = \frac{dx_{iss}}{dt} = F_i(x_{1ss}, x_{2ss}) + I_i \quad \text{Siendo } i=1,2$$

Ecuación 6

Considerando que en  $t=0$  se inyecta una pequeña cantidad  $b_i$  de un trazador en  $i$ . Se denota por  $q_i(t)$  la cantidad del trazador en el compartimento  $i$  para cualquier  $t \geq 0$ , y por  $Q_i(t)$  la cantidad de traceado más el trazador. Se asume que el volumen del trazador es insignificante, suficientemente pequeño para no afectar al estado estacionario del sistema y que se mezcla instantáneamente y de forma homogénea con el traceado. Entonces la cantidad  $Q_i(t)$  presente en el  $i$ -ésimo compartimento será:

$$Q_i'(t) = F(Q_1, Q_2) + I_i + b_i \quad i=1,2$$

Ecuación 7

Con las condiciones anteriores el trazador variará de acuerdo a:

$$q_i(t) = Q_i(t) - x_{iss} \quad i=1,2$$

Ecuación 8

Introducimos  $y_i(t)$  que definimos como  $q_i(t) = \varepsilon y_i(t)$  donde  $\varepsilon$  es un numero real muy pequeño (con  $0 < |\varepsilon| < 1$ ). Entonces derivando la Ecuación 8, se sustituye en ella la ecuación 7; y  $q_i' = \varepsilon y_i'(t)$ .

$$\varepsilon y_i'(t) = F_i(x_{1ss} + y_1 \varepsilon, x_{2ss} + \varepsilon y_2) + I_i + b_i \quad i=1,2$$

Ecuación 9

Desarrollando la ecuación 9, usando la formula de Taylor de 2 variables

$F(x_0 + h, y_0 + k) = F(x_0, y_0) + h \partial F / \partial X(X_0, Y_0) + k \partial F / \partial y(x_0, y_0) + \dots$  y se obtiene:

$$\varepsilon y_i'(t) = F_i(x_{1ss}, x_{2ss}) + \varepsilon y_1 \frac{\partial F_i}{\partial x_1}(x_{1ss}, x_{2ss}) + \varepsilon y_2 \frac{\partial F_i}{\partial x_2}(x_{1ss}, x_{2ss}) + 0(\varepsilon^2) + \dots + I_i + b_i \quad i=1,2$$

Ecuación 10

Despreciando por insignificantes los términos de orden  $0(\varepsilon^2)$  y superiores, y renombrando  $q_i(t) = \varepsilon y_i(t)$  queda:

$$q_i'(t) = q_1 \frac{\partial F_i}{\partial x_1}(x_{1ss}, x_{2ss}) + x_2 \frac{\partial F_i}{\partial x_2}(x_{1ss}, x_{2ss}) + b_i \quad i=1,2$$

Ecuación 11

Haciendo  $a_{ij} = \partial F_i / \partial x_j(x_{1ss}, x_{2ss})$ . Se puede expresar por:

$$q_i'(t) = a_{i1} q_1 + a_{i2} q_2 + b_i \quad i=1,2$$

Ecuación 12

Se trata de un Sistema de Ecuaciones Diferenciales lineales con coeficientes constantes con lo que quedan justificadas las condiciones utilizadas.

La Ecuación 12 es inmediatamente generalizable para el caso de  $n$  compartimentos

$$q'_i(t) = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n a_{ij} q_j(t) - \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n a_{ji} q_i(t) + b_i(t) \quad i=1,2,\dots,n$$

Ecuación 13

Donde  $b_i(t)$  representa las incorporaciones al sistema desde el exterior. Esta ecuación es un caso especial de la Ecuación 1, en la que los coeficientes de transferencia son constantes.

Aplicando los mismos criterios que se utilizaron para pasar de la Ecuación 1 a la Ecuación 3, y utilizando notación matricial, la Ecuación 13 puede reescribirse como:

$$q'(t) = Aq(t) + b(t), \quad t \geq 0 \quad \text{condición inicial } q(0) = q_0$$

Ecuación 14

Donde:

$$q'(t) = [q'_1(t), q'_2(t), \dots, q'_n(t)]^T$$

$$q(t) = [q_1(t), q_2(t), \dots, q_n(t)]^T$$

$$b(t) = [b_1(t), b_2(t), \dots, b_n(t)]^T$$

Los coeficientes  $a_{ij}$  forman una matriz  $n \times n$ , llamada  $A = [a_{ij}]$ , que tiene las siguientes propiedades:

- a) Los elementos no diagonales son no negativos.
- b) Los elementos diagonales son no positivos.
- c) La suma de cualquier columna, sea la  $j$ -ésima, es el número no positivo  $-a_{0j}$ .

Cualquier matriz con las propiedades anteriores es conocida como **matriz compartimental**.

La Ecuación 14 se conoce como modelo general compartimental. Esto constituye una buena aproximación para numerosos procesos modelizables por compartimentos.

(3, 21. Anderson, D.H.)



### 3.1.1.2.1 Sistema de dos compartimentos unidireccionales en serie

El modelo multicompartmental más simple es el formado por dos compartimentos en serie, con una función de entrada de material,  $b_1(t)$ , con  $t \geq 0$ , en el compartimiento 1, desde donde se transfiere a un compartimiento 2, con un coeficiente de transferencia  $a_{21}$  constante. Desde el compartimiento 2 se elimina al exterior con un coeficiente de eliminación  $a_{02}$  constante (Esquemáticamente el proceso descrito se muestra en la figura).

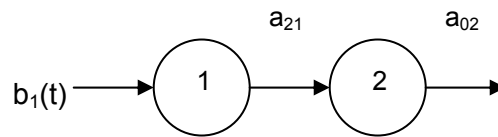


Figura 8: Sistema de dos compartimentos unidireccionales en serie  
(Fuente: 21. Anderson, D.H.)

Matemáticamente se puede representar como sigue:

La variación de  $q_1$  (por simplicidad se elimina de la notación la dependencia de  $t$ ) se puede describir por:

$$\frac{dq_1}{dt} = b_1(t) - \text{Trasferencia desde el compartimiento 1 al compartimiento 2}$$

La transferencia de 1 a 2 se expresa por  $a_{21} q_1$  siendo  $a_{21}$  una constante de proporcionalidad.

$$\frac{dq_1}{dt} = b_1(t) - a_{21}q_1$$

Ecuación 15

De igual modo, la cantidad presente  $q_2$ , en el compartimiento 2, esta dada por:

$$\frac{dq_2}{dt} = a_{21}q_1 - a_{02}q_2$$

Ecuación 16

Las Ecuaciones 15 y 16 conjuntamente con las condiciones iniciales constituyen el modelo compartimental que en notación matricial se puede escribir por:

$q'(t) = Aq(t) + b(t)$ , con:

$$q'(t) = \begin{pmatrix} \dot{q}_1(t) \\ \dot{q}_2(t) \end{pmatrix}; \quad A = \begin{pmatrix} -a_{21} & 0 \\ a_{21} & -a_{02} \end{pmatrix}; \quad q(t) = \begin{pmatrix} q_1(t) \\ q_2(t) \end{pmatrix}; \quad b(t) = \begin{pmatrix} b_1(t) \\ 0 \end{pmatrix}$$

Donde  $q_i(t)$ , representa la cantidad presente en el compartimiento  $i$  en  $t \geq 0$ .

Este modelo puede representar de forma muy simplificada distintas situaciones reales. Por ejemplo: Ingestión de una determinada sustancia (medicamento, alimento, etc.) que entre en el tracto Gastrointestinal, representado por el compartimiento 1, y desde éste distribuido a la sangre, representada por el compartimiento 2, y desde allí eliminada vía urinaria.

(3, 21. Anderson, D.H.)

### 3.1.1.2.2 Sistema Catenario unidireccional

El modelo anterior se puede extender a  $n$  compartimentos. Sea  $b_1(t)$  la función de incorporación que se realiza en el compartimiento 1. La cantidad retenida en cada compartimiento,  $k$ , se va transfiriendo al siguiente,  $k+1$ , con un constante de transferencia  $a_{k+1,k}$ . La cantidad retenida en el último compartimiento  $n$  es eliminada al exterior, con un constante de transferencia  $a_{0n}$ . Esquemáticamente el proceso se muestra en la figura siguiente:

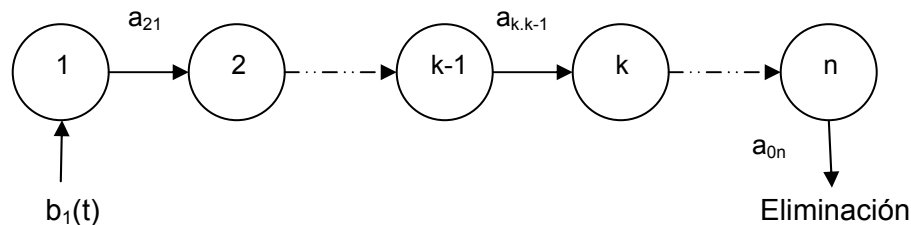


Figura 9: Sistema Catenario Unidireccional  
(Fuente: 21. Anderson, D.H.)

La variación de retención temporal en un compartimiento  $k$  vendrá dada por el aporte del compartimiento anterior,  $k-1$ , menos la cantidad que se transfiere hacia el siguiente,  $k+1$ . Este proceso se puede expresar por las ecuaciones siguientes:

$$\begin{aligned}
\frac{dq_1}{dt} &= b_1(t) - a_{21}q_1 && \text{(Compartimiento 1)} \\
&\vdots \\
&\vdots \\
\frac{dq_k}{dt} &= a_{k,k-1}q_{k-1} - a_{k+1,k}q_k && \text{(Compartimiento } k) \\
&\vdots \\
&\vdots \\
\frac{dq_0}{dt} &= a_{0n}q_n && \text{(Eliminación desde } n \text{ al exterior representado por "0")}
\end{aligned}$$

El Sistema de Ecuaciones Diferenciales anterior en notación matricial es:

$$q_c'(t) = A_c q_c(t) + b_1(t), \text{ con:}$$

$$q_c' = \begin{pmatrix} q_1'(t) \\ q_2'(t) \\ \vdots \\ q_n'(t) \end{pmatrix}; A_c = \begin{pmatrix} -a_{21} & 0 & \dots & \dots & 0 \\ a_{21} & -a_{32} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & a_{32} & -a_{43} & 0 & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & a_{n,n-1} & -a_{0n} \end{pmatrix}; q_c = \begin{pmatrix} q_1(t) \\ q_2(t) \\ \vdots \\ q_n(t) \end{pmatrix}; b_1 = \begin{pmatrix} b_1(t) \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}$$

(3, 21. Anderson, D.H.)

### 3.1.1.3 Solución General del Modelo Compartimental

La Ecuación 14 es abordable por técnicas convencionales de resolución de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden. Normalmente el método más eficiente es el basado en las transformadas de Laplace, sin embargo cuando el número de compartimentos es elevado, puede ser extremadamente tedioso aplicar y, en la práctica, ser más útil los métodos basados en el cálculo de los autovalores y autovectores. Cuando el número de compartimentos es elevado y las relaciones entre ellos complejas puede ser aconsejable recurrir a métodos numéricos. Normalmente lo práctico es recurrir a una combinación de los métodos descritos.

Independiente del método que en cada caso se emplee, se puede deducir la forma de la soluciones de la Ecuación 14.

La solución del modelo general compartimental para  $n = 2$  es:

$$q_2(t) = \gamma_1 [A_{11} \quad A_{21}]^T e^{\lambda_1 t} + \gamma_2 [A_{12} \quad A_{22}]^T e^{\lambda_2 t}$$

Ecuación 17

Donde las constantes arbitrarias  $\gamma_j$  están determinadas por las condiciones iniciales  $q_0$ .

En efecto, se toma en la Ecuación 14,  $n=2$ . El sistema homogéneo es:

$$q' = Aq(t)$$

Ecuación 18

Puesto que la ecuación 18 es un sistema lineal homogéneo la solución es de la forma:

$q(t) = [A_1 e^{\lambda_1 t} \quad A_2 e^{\lambda_2 t}]^T$ , siendo  $A_1$ ,  $A_2$  y  $\lambda$  constantes. Sustituyendo este vector  $q$  en

Ecuación 18, se obtiene el sistema lineal algebraico  $(A - \lambda I)[A_1 \quad A_2]^T = 0$ .

Este sistema tiene una solución no trivial  $[A_1 \quad A_2]^T$  si y sólo si  $(A - \lambda I) = 0$  siendo  $\lambda$  un autovalor de  $A$ .

Para cada autovalor  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  hay asociada una solución no trivial  $[A_{1j} \quad A_{2j}]^T$ , con  $j = 1, 2$ , que es un autovector de  $A$ . Entonces para cada  $\lambda_j$  tendremos una solución:

$[A_{1j} e^{\lambda_j t} \quad A_{2j} e^{\lambda_j t}]^T$ , y de aquí se obtiene la solución general de la Ecuación 17, donde

$\gamma_1$  y  $\gamma_2$  se determinan aplicando las condiciones iniciales  $q_0$ .

La solución del modelo general compartimental, para cualquier valor de  $n$  es:

$$q(t) = q_0 e^{tA} + \int_0^t b(\tau) e^{(t-\tau)A} d\tau$$

Ecuación 19

Derivando la Ecuación 19, se obtiene:

$$\begin{aligned} q'(t) &= Aq_0 e^{tA} + b(t) e^{(t-\tau)A} + \int_0^t Ab(\tau) e^{(t-\tau)A} d\tau = A \left( q_0 e^{tA} + \int_0^t b(\tau) e^{(t-\tau)A} d\tau \right) + b(t) \\ &= Aq(t) + b(t) \end{aligned}$$

Para el caso general de  $n$  compartimentos con la condición inicial  $q(0) = q_0$ , la solución del sistema homogéneo  $q' = Aq(t)$  puede expresarse en términos de la matriz exponencial  $q(t) = e^{tA} q_0$ . Supongamos que la matriz compartimental  $n \times n$  es

diagonalizable. Sea S la matriz cuyas columnas son los  $n \times 1$  linealmente independiente autovectores  $e_1, \dots, e_n$ , correspondiente a los autovalores  $\lambda_1, \dots, \lambda_n$  de A. La matriz exponencial está dada entonces por:

$$e^{tA} = S e^{t\Lambda} S^{-1}.$$

Donde  $\Lambda$  es la matriz  $\text{diag}\{\lambda_1, \dots, \lambda_n\}$ . y  $\text{Exp}(tA) = \text{diag}\{\text{Exp}(\lambda_1 t), \dots, \text{Exp}(\lambda_n t)\}$ .

La matriz S es no singular pues sus columnas son linealmente independientes.

Además, los vectores fila  $f_i^T$  de  $S^{-1}$  son los autovectores normalizados de A:

$f_i^T A = \lambda_i f_i^T$  y  $f_i^T e_i = 1$  con  $i=1, 2, \dots, n$  (los componentes de la matriz A son entonces

$Z_i = e_i f_i^T$ ). Entonces la solución  $\text{Exp}(tA) q_0$ , cuando los autovalores son distintos puede ser escrita como:

$$q(t) = \sum_{i=1}^n \gamma_i e_i e^{\lambda_i t}$$

Ecuación 20

Donde los escalares  $\gamma_i$  son determinados a partir de las condiciones iniciales. De hecho

$$\gamma = S^{-1} q_0 = [\gamma_1 \quad \gamma_2 \quad \dots \quad \gamma_n]^T$$

La Ecuación 20, es a veces llamada “modelo de suma de factores exponenciales”.

La solución del sistema homogéneo más la solución particular nos da la solución de la general, que es la Ecuación 19.

Naturalmente para que las soluciones tengan sentido físico  $q(t) \geq 0$ , por ello definimos la matriz real  $n \times n$   $A = [a_{ij}]$  como esencialmente no negativa si  $a_{ij} \geq 0$  para todo  $i, j$ . Las matrices que satisfacen esta condición se conocen como matrices de Metzler.

La matriz  $\text{Exp}(tA)$ , conocida como **matriz de transición**, corresponde a la suma de la serie:

$$e^{tA} = I + tA + \frac{t^2 A^2}{2!} + \frac{t^3 A^3}{3!} + \dots$$

Ecuación 21

Que converge para todos los valores de  $t$  y para cualquier matriz A.  
(3, 21. Anderson, D.H.)

### 3.1.1.4 Métodos de resolución de Modelos Compartimentales

La resolución de los sistemas compartimentales lineales con coeficientes constante puede abordarse de distintas formas o por una combinación de ellas:

1. Utilizando técnicas clásicas resolución de autovalores y autovectores de sistemas de ecuaciones diferenciales con coeficientes constantes, aplicables especialmente a los casos de incorporaciones *-inputs-* al sistema puntuales ( $i(t)=0$ , en  $t=0$ ) o continua constante. ( $i(t)=i$ ).
2. Recurriendo a métodos de transformada de Laplace, está suelen ser útiles especialmente cuando las incorporaciones *-inputs-*  $i(t)$  son variables en el tiempo.
3. Utilizando métodos numéricos aplicables en sistemas en los procedimientos en los que los items 1 y 2 son de difíciles de utilizar.
4. Aplicación de fórmulas que dan la solución directa, obtenidas por algunos de los métodos anteriores, a sistemas que cumplen determinadas condiciones.

En los últimos años han aparecido varios programas informáticos de cálculo matemático que incluye la posibilidad de cálculo simbólico y numérico. Estos han facilitado notablemente la aplicación de los métodos anteriores pues ya incluyen algoritmos que, entre otras muchas posibilidades, permiten resolver gran variedad de sistemas de ecuaciones diferenciales con notable sencillez. (3)

### 3.1.2 Modelos Fisiológicos

Los modelos fisiológicos son también conocidos como modelos de flujos o modelos de perfusión y están basados en el conocimiento de datos anatómicos y fisiológicos. La principal diferencia entre estos modelos y los modelos compartimentales es que los modelos fisiológicos pueden ser aplicados a diferentes especies animales y, con algunos fármacos, la extrapolación de resultados al hombre es relativamente sencilla y fiable mientras que la extrapolación no es posible con los modelos compartimentales. Estos modelos se construyen considerando el flujo sanguíneo en cada órgano o tejido y su volumen, excluyendo aquellos en los que los fármacos no penetran. Así, órganos

tales como el cerebro, los huesos y otras partes del sistema nervioso central son, generalmente, excluidos, ya que la mayoría de los fármacos apenas penetran en ellos. Para describir cada órgano separadamente con ecuaciones diferenciales se requerirían modelos muy complejos y con gran dificultad matemática.

La importancia real de los modelos fisiológicos reside en su potencial aplicación para predecir el comportamiento cinético de los fármacos en humanos a partir de datos obtenidos en la experimentación animal, sin embargo, su aplicabilidad en la práctica clínica está muy limitada, debido al tipo de información que requiere su utilización.

Existen otros tipos de modelos o sistemas con aplicación en farmacocinética como pueden ser los modelos estocásticos o sistemas modelo-independientes, pero su uso es más restringido.

### **3.2 Regímenes de Dosificación**

Para que un fármaco pueda ejercer una acción terapéutica debe alcanzar, en el sitio de acción, una concentración efectiva y mantenerse constante durante un tiempo adecuado, de modo que permita una terapia continua. El nivel sanguíneo no puede mantenerse constante debido a que apenas ingresado al organismo el fármaco, este comienza a ser eliminado por diferentes mecanismos de tal suerte que la concentración alcanzada inicialmente desciende a niveles subclínicos con una velocidad que es característica para cada fármaco. El sistema de administración ideal lo constituye la infusión intravenosa, en la cual se administra de manera que el paciente reciba exactamente la cantidad que necesita para mantener el nivel sanguíneo requerido y obtener la respuesta deseada.

Todos los modelos o diseños de dosificación tratan de ceñirse a este principio, con el fin de administrar una dosis que eleve rápidamente el nivel plasmático del fármaco y en seguida mantenerlo sin fluctuaciones demasiado considerables como para provocar síntomas tóxicos o indeseables o que las fluctuaciones desciendan por debajo de los niveles terapéuticos. Existe por tanto, una concentración apropiada de fármaco en los fluidos del organismo, la cual puede fluctuar dentro de márgenes estrechos de un individuo a otro. Esta concentración se denomina concentración efectiva mínima (CEM) y es propia de cada fármaco. (23. Cárcamo Cid, E).

Existe, una zona terapéutica definida por un nivel máximo, más allá de la cual se corre el riesgo de que se produzcan manifestaciones tóxicas, y un nivel mínimo bajo el cual no existiría concentración adecuada para obtener una respuesta farmacológica. La seguridad en el manejo de fármacos se basa, en la mayoría de los casos, en establecer los niveles efectivos y los niveles tóxicos. El índice terapéutico es la relación entre la concentración plasmática tóxica y la concentración efectiva. Este índice tiene valores muy bajos en aquellos fármacos en los cuales la dosis tóxica está muy cercana a la dosis efectiva; en cambio, en los fármacos cuyos niveles tóxicos y efectivos están muy alejados, el índice terapéutico alcanza valores muy altos.

Los esquemas de dosificación deben considerar, desde luego, la velocidad de eliminación del fármaco o el tiempo medio de eliminación y por lo menos dos variables: la magnitud de la dosis simple administrada y la frecuencia con que esta dosis es repetida, lo que generalmente se denomina intervalo de dosificación o de administración, es decir el tiempo entre la dosis, se expresa por la letra griega  $\tau$ .

Los límites de fluctuación del nivel del fármaco en el cuerpo entre los intervalos de dosificación dependen de varios factores. Para una velocidad de eliminación determinada, mientras más rápida es la absorción mayor es la fluctuación. Cuando la absorción es muy rápida, el total de la dosis penetra en la circulación en breve tiempo, el nivel sanguíneo es alto al comienzo y luego disminuye con rapidez, mientras que si la absorción es lenta, el nivel sanguíneo máximo se alcanza en forma menos rápida, pero es más sostenido.

Para una velocidad de absorción determinada, las fluctuaciones son, mayores mientras más rápida es la eliminación. En cambio, si la eliminación es lenta, el fármaco en un régimen de administración de dosis múltiples tiende a acumularse en el sistema con el riesgo de causar manifestaciones tóxicas. Es por esto, que cualquier alteración en la función eliminadora, es necesario modificar también el régimen de administración con el objeto de mantener los niveles sanguíneos dentro de las concentraciones efectivas.



### 3.3 Optimización de la posología

La individualización de las dosis es una práctica habitual destinada a mejorar la relación beneficio-riesgo en fármacos con estrecho margen terapéutico. La variabilidad en el perfil farmacocinético es, con frecuencia, la causa principal de modificaciones en la respuesta a un tratamiento farmacológico que va desde la ineficacia a la toxicidad severa. Algunos parámetros farmacocinéticos se relacionan mejor con la respuesta que con la dosis administrada, lo que proporciona un índice indirecto, pero fiable, para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos.

La siguiente tabla recoge los métodos utilizados para la optimización farmacocinética, incluyendo la información disponible y los procedimientos utilizados.

---

#### I. METODOS "A PRIORI"

---

Información:

Valores medios de parámetros farmacocinéticos y características somatométricas de los pacientes: peso, función renal, etc.

Procedimiento:

Cálculo de dosis en ecuaciones farmacocinéticas.

---

#### Métodos poblacionales:

Información:

Relaciones establecidas en la población entre parámetros farmacocinéticos y características fisiopatológicas: edad, patología, comedicación, etc.

Procedimiento:

Nomogramas.

Estimación de parámetros individuales en modelos poblacionales y cálculo de dosis.

---

#### II. METODOS ESTOCASTICOS

---

Información:

Datos de concentración sérica del fármaco en el paciente.

Procedimiento:

Estimación de parámetros individuales por regresión y cálculo de dosis.

---

#### Métodos bayesianos:

Información:

Datos de concentración sérica en el paciente y parámetros farmacocinéticos poblacionales (valores medios y varianzas).

Procedimiento:

Estimación bayesiana de parámetros individuales y cálculo de dosis.

Tabla 2: Métodos utilizados para la optimización farmacocinética

(Fuente:1.[http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/ffe914c0cc1e81cac1256b500036a778/c698c164664e7622c1256bc8003fc3ba/\\$FILE/ensayo2.pdf](http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/ffe914c0cc1e81cac1256b500036a778/c698c164664e7622c1256bc8003fc3ba/$FILE/ensayo2.pdf))

Actualmente se recurre a diferentes estrategias para optimizar la dosificación que están basadas en la aplicación de principios farmacocinéticos. Los métodos de dosificación “a priori” utilizan características conocidas del fármaco, del paciente y de la enfermedad que influyen en los parámetros farmacocinéticos. Estos métodos se utilizan habitualmente para el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y, con mayores dificultades, en la insuficiencia hepática. La farmacocinética de poblaciones es de gran utilidad ante la posibilidad que ofrece de incluir diversas covariables que mejoran significativamente la capacidad de predicción.

Finalmente deben destacarse los métodos con sistema de ajuste “feedback”, basados en la aplicación de la farmacocinética poblacional que trata de sistematizar la información sobre la farmacocinética de un fármaco en grupos de pacientes y cuyos objetivos fundamentales podrían resumirse en los siguientes:

- Determinar el valor medio de los parámetros farmacocinéticos en distintos grupos de población.
- Identificar y valorar las relaciones cuantitativas que existen entre los diferentes factores demográficos, fisiológicos y de tratamiento.
- Evaluar la variabilidad inter e intra-individual del comportamiento farmacocinético que existe entre los individuos que componen la población.

Para caracterizar el perfil cinético de un fármaco en una determinada población es preciso definir y cuantificar tres tipos de parámetros poblacionales: los parámetros de efectos fijos, los parámetros de efectos aleatorios interindividuales y los parámetros de efectos aleatorios intraindividuales. Para conseguir la correcta caracterización de estos parámetros cinéticos es precisa información referente a las concentraciones que alcanza el fármaco en los fluidos biológicos así como definir a los pacientes según sus características demográficas y su situación clínica.

Los estudios farmacocinéticos convencionales en pacientes, especialmente en algunos subgrupos de población (pacientes críticos, niños, ancianos, etc.), presentan muchas dificultades. Ello ha dado lugar a una nueva metodología propuesta inicialmente por Sheiner que utiliza modelos farmacoestadísticos que facilitan la obtención de parámetros farmacocinéticos poblacionales a partir de la información generada durante el cuidado rutinario de los pacientes o en el transcurso de los ensayos clínicos. Un modelo farmacoestadístico está constituido por un modelo estructural y un modelo estadístico. El primero incluye un modelo farmacocinético que describe la evolución de

las concentraciones séricas predichas en función de los parámetros farmacocinéticos individuales. El modelo estadístico se diseña con el objeto de evaluar la magnitud de la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos y de la variabilidad residual.

La caracterización de los parámetros farmacocinéticos de población tiene su aplicación más importante en el campo de la dosificación de medicamentos, tanto en el diseño del régimen inicial, “dosificación a priori”, como en la individualización de la posología mediante técnicas de estimación bayesiana.

Cuando se establece un régimen inicial de dosificación interesa predecir las concentraciones séricas que se pueden alcanzar, así como la posibilidad de que éstas se sitúen fuera del intervalo terapéutico a fin de prever la necesidad y frecuencia de seguimiento del paciente. Habitualmente se utilizan los parámetros de efectos fijos para establecer las pautas de dosificación iniciales; no obstante, de esta forma se predice únicamente la curva media de concentraciones, de la cual puede diferir significativamente la evolución de las concentraciones del fármaco en un determinado paciente. Sólo el conocimiento de los parámetros de efectos aleatorios permite estimar en qué medida puede desviarse del valor medio la concentración sérica que realmente se va a alcanzar en cada paciente. Se puede afirmar, por tanto, que los parámetros de efectos aleatorios interindividuales constituyen un indicador muy útil para la seguridad del fármaco, mientras que los parámetros de efectos aleatorios residuales permiten establecer límites de modificaciones mínimas en la dosificación y ayudan a identificar errores en la determinación de las concentraciones séricas.

En los últimos años se han desarrollado diferentes estrategias que facilitan la optimización de la posología a partir de la determinación de las concentraciones séricas de fármacos o de sus metabolitos. Las técnicas bayesianas han demostrado presentar la mejor capacidad predictiva y constituyen una aplicación del teorema de Bayes a la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales. Las bases de la aproximación farmacocinética de Bayes fue propuesta por Sheiner y el método fue implementado en un ordenador por Peck y cols. Actualmente los métodos bayesianos están incorporados en diversos programas informáticos de farmacocinética clínica. En esencia, este método combina la información de los parámetros farmacocinéticos de población con los datos de las concentraciones séricas determinadas en el paciente para obtener las estimadas de los parámetros farmacocinéticos individuales. Este proceso puede repetirse a medida que se dispone de más información hasta que las concentraciones séricas observadas y la respuesta clínica se consideren aceptables. La

correcta implementación de estas técnicas bayesianas requiere disponer de estimadas exactas y precisas de los tres tipos de parámetros de población que caracterizan el comportamiento cinético del fármaco. Es importante considerar que las estimadas de estos parámetros deberán ser obtenidas a partir de datos procedentes de poblaciones específicas de pacientes de características similares a las de la población sobre la que se aplican las técnicas bayesianas. La farmacocinética de poblaciones proporciona un instrumento esencial y con enormes perspectivas de futuro ya que permitirá considerar todas aquellas covariables que hayan demostrado influir significativamente en la cinética de disposición del fármaco. Con ello se debería conseguir un descenso de la variabilidad de las concentraciones predichas y por tanto asegurarse una optimización de la posología.

Estos métodos han sido aplicados en diferentes campos de la terapéutica y especialmente en el tratamiento de las enfermedades infecciosas en pacientes de UCI (Unidades de Cuidados Intensivos), grandes quemados, pacientes hematológicos, neonatos, etc.

La aplicación de criterios farmacocinéticos en la planificación de los esquemas posológicos y en el seguimiento del tratamiento mejora la calidad de la prescripción y reduce los costes sanitarios.

## **CAPÍTULO IV**

### **APLICACIONES DEL MODELADO FARMACOCINETICO**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPÍTULO IV

### APLICACIONES DEL MODELADO FARMACOCINETICO

En este capítulo se presentara las diferentes vías de administración de un medicamento, y su estudio como modelo matemático a partir del modelo compartimental, de igual forma se mostrara los resultados arrojados por la simulación, así como las distintas pantallas del sistema automatizado, para de esta forma mostrar la implementación del modelo matemático como algoritmo dentro de la interfaz desarrollada.

#### 4.1 Administración del medicamento vía enteral

La administración del fármaco al organismo por medio de la vía oral, rectal, sublingual, nasal, etc.; es lo que se le conoce como administración vía enteral; cuando se suministra un medicamento por alguno de los cuatro caminos anteriormente planteados, no se esta haciendo de manera directa al torrente circulatorio, como es el caso de las vías intravenosas; el principio activo en la administración enteral, ingresa a una velocidad y cantidad desconocida al flujo sanguíneo. Esto se debe a que nunca toda la droga consumida es absorbida completamente por este medio. Es decir, que la dosis administrada puede experimentar un cierto número de alteraciones antes de entrar a la circulación sistémica, lo que la mayoría de las veces ocasiona la reducción de la cantidad disponible para ser absorbida. Otras veces, ello solo afecta la rapidez con la que se realiza la absorción, pero casi siempre se manifiestan ambas situaciones.

Se ha tratado de realizar varios estudios, de manera que se pueda calcular la velocidad instantánea de absorción, pero han sido infructuosos, ya que la velocidad de absorción salta de cero a valores muy altos y por lo tanto la curva presentaría varios puntos de inflexión, lo que hace que los cálculos arrojen valores imprecisos.

En la realización de este proyecto no se tomara en cuenta para simulación, ni investigación de modelos matemáticos de esta vía, ya que el punto de estudio son los medicamentos sean suministrados directamente a la sangre.

## 4.2 Administración del medicamento vía parenteral

La administración del medicamento es instantánea y la distribución en el organismo es rápida, la farmacocinética por esta vía de administración se puede estudiar con facilidad a partir de modelos matemáticos. El fármaco se elimina en forma inalterada, es decir, no ha sufrido modificaciones por biotransformación, a su paso por el organismo.

Por ende, debido a que el principal fin de este proyecto es realizar un estudio matemático y de simulación en medicamentos, para de esta forma analizar los resultados obtenidos por las graficas que arroja la simulación, el blanco de estudio son la drogas cuya administración sea, intravenosa en dosis simple y múltiple y por medio de Pellet, ya que estos tres casos, son los que se consideran administración por vía parenteral.

El único de los casos de una administración vía parenteral, que no es aplicable en el estudio, es por medio de administración tópica, ya que como es bien sabido este tipo de administración, solo describe al medicamento cuyo uso es externo, como son las cremas, por lo tanto, no entra directamente dentro del torrente sanguíneo.

### 4.2.1 Administración Intravenosa Dosis Simple

El caso más simple de cuando se administra un medicamento por vía enteral, es cuando este es suministrado en una inyección intravenosa en dosis simple, debido a que su aplicación se realiza para aliviar algún tipo de malestar pasajero, como por ejemplo, un dolor de cabeza, ya que en un caso como este no se requiere de seguir un tratamiento, en el que el paciente necesite de dosis múltiples para tratar el malestar.

Para muchos tipos de drogas suministradas de forma intravenosa, el proceso de inyección en la sangre ocurre tan rápido, que la constante de absorción entre el mecanismo de inyección y la sangre es ignorada. Por lo tanto, los modelos que describen este tipo de drogas, describen la dinámica a partir del momento en que la droga entra a la sangre.

Sin embargo, el hecho de que la droga este presente en la sangre, no implica que produzca los efectos deseados, se debe esperar hasta tanto no se cumpla el proceso de biotransformación, conocido como metabolismo. La cantidad de droga metabolizada, es luego eliminada por el riñón y expulsada del organismo por la excreción urinaria.

El modelo compartimental, de la administración de una droga vía intravenosa, es el siguiente:

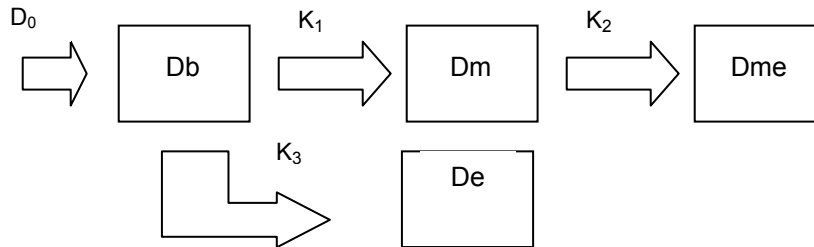


Figura 10: Identificación y Delimitación de variables. Administración vía intravenosa, dosis simple.

Fuente: 12. Dávila L.A.

De donde,

**Db** representa la cantidad de droga presente en la sangre.

**Dm** representa la porción de droga que es metabolizada.

**De** representa la porción de la droga que es excretada directamente.

**Dme** representa la cantidad de droga metabolizada que es eliminada.

Respecto a las constantes, generalmente no son absolutas, por una parte estas dependen de las condiciones del paciente, y por otra parte existen posibilidades de variarlas para la consecución de un efecto específico, por ejemplo, se pueden cambiar constantes mezclando el ingrediente activo de la droga con otras sustancias que por sus características físico – químicas proporcionan diferentes velocidades de absorción, metabolización y eliminación.

#### 4.2.1.1 Modelo Matemático

Las ecuaciones que describen el modelo para la administración intravenosa dosis simple, son:

$$\frac{d(Db)}{dt} = -(K_1 + K_3) * Db$$

$$\frac{d(Dm)}{dt} = K_1 * Db - K_2 * Dm$$



$$\frac{d(Dme)}{dt} = K_2 * Dm$$

$$\frac{d(De)}{dt} = K_3 * Db$$

Fuente: 12. Dávila L.A., 23. Cárcamo Cid E.

Dichas ecuaciones fueron investigadas a partir de trabajos y libros de farmacocinética.  $K_1$  representa la tasa constante de primer orden para la formación de metabolitos,  $K_2$  es la tasa constante de primer orden para la eliminación de metabolitos en la orina y  $K_3$  es la tasa constante de primer orden para la eliminación de la droga no metabolizada.

#### 4.2.1.2 Simulación y Análisis de resultado

A manera de realizar una simulación en el sistema implementado, se hizo el experimento con el sulfato de morfina, ya que es una droga que se suministra por distintas vías, entre ellas la parenteral, más específicamente por vía intravenosa.

La morfina es el alcaloide más importante obtenido de las semillas de la adormidera o la planta del opio.

El sulfato de morfina es un potente analgésico utilizado para el alivio del dolor agudo o crónico moderado o grave, y también se utiliza como sedante pre-operatorio y como suplemento a la anestesia general. La morfina es el fármaco de elección para el tratamiento del dolor asociado al infarto de miocardio y al cáncer.

Para su estudio se tomaron distintos valores de K, conseguidos para este proyecto de artículos científicos, especializados en el área de la farmacocinética (24. Schmid J).

$K_1= 0.2$ ,  $K_2= 0.8$  y  $K_3= 0.4$ ; con un tiempo de simulación de 10 horas y con un vector de condiciones iniciales  $[Db \ Dm \ Dme \ De]= [1 \ 0 \ 0 \ 0]$ ; el Db es igual 1 porque como la infusión intravenosa es de absorción completa, se supone que al comienzo de suministrado el fármaco, este entra en su totalidad al organismo. Al introducir los datos en el sistema se obtienen, la siguientes graficas:

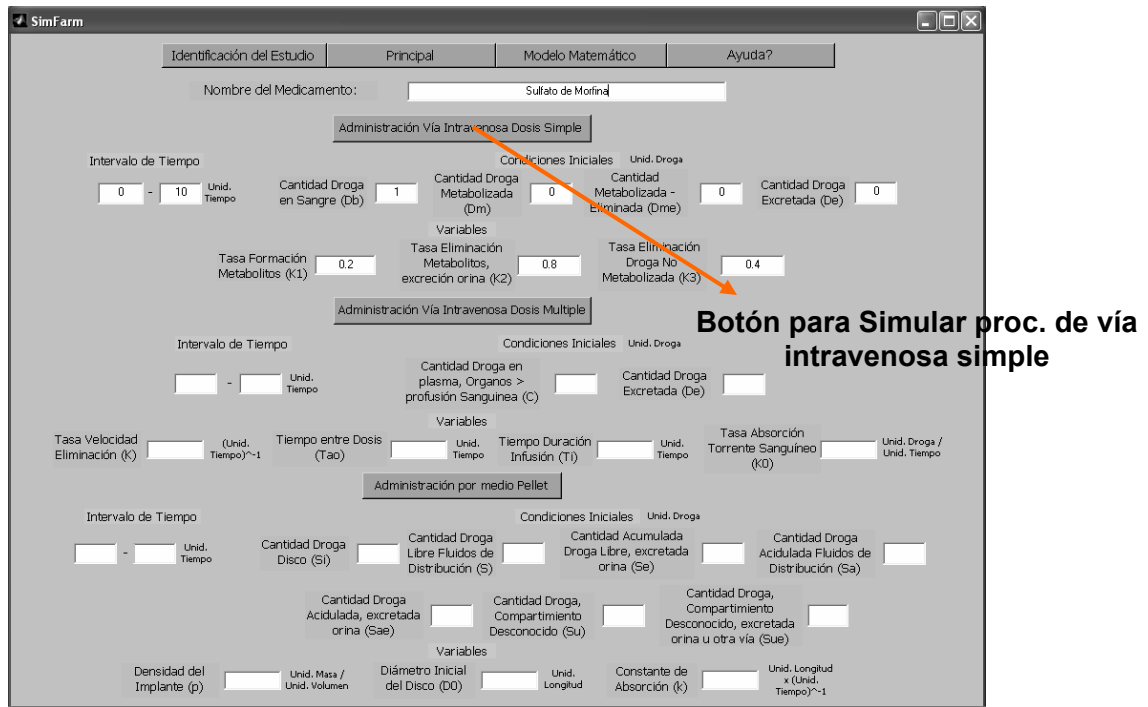


Figura 11. Pantalla introducción de datos intravenosa simple en SimFarm

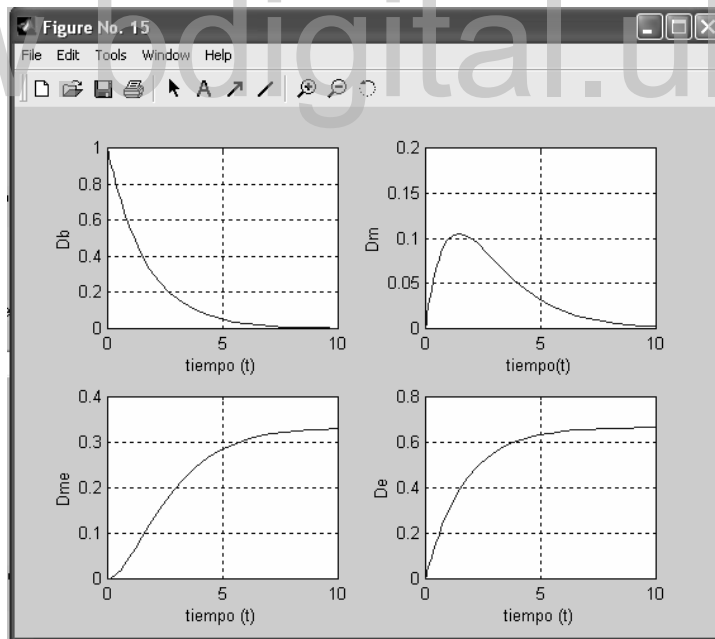


Figura 12. Resultado de Simulación de Sulfato de Morfina

Se introdujeron los datos en la interfaz grafica creada, SimFarm, arrojando las graficas mostradas en la Figura 12, de las cuales se puede observar, que la cantidad de droga presente en la sangre ( $D_b$ ) con el paso del tiempo disminuye llegando a cero

rápidamente, es decir después de un tiempo de suministrada deja de ser su efecto en el organismo; el tipo de droga que requiere dosis simple, siempre es aquella cuyo efecto en el organismo debe actuar rápido y de manera efectiva, para de esta forma evitar una segunda o mas dosis. En la grafica obtenida para la porción de la droga que es metabolizada ( $D_m$ ), se observa que el organismo absorbe aproximadamente un 10% de la droga sin excretarla luego, y aproximadamente un 32% de la droga la metaboliza, cumple su función y luego es excretada. Si por alguna razón, este porcentaje no fuera suficiente el farmacólogo procedería a modificar alguna de las constantes intercompartamentales, de tal forma de realizar una serie sucesiva de experimentos hasta lograr obtener el resultado deseado.

#### **4.2.2 Administración Intravenosa Dosis Múltiple**

En las situaciones en los que el proceso de curación por medio de un fármaco no es inmediato, es necesaria la administración de droga durante un tiempo mayor que el que permite una sola dosis, en estos casos se debe mantener en el flujo sanguíneo una cantidad constante de droga. Y para ello se utiliza la infusión intravenosa.

Cuando una droga se administra por medio de una infusión intravenosa el proceso de absorción al organismo es de orden cero, es decir, el caso de una administración continua a velocidad constante y cuando la velocidad de eliminación desde el sistema es del tipo exponencial, la cantidad del fármaco tiende a acumularse hasta alcanzar un estado de equilibrio estacionario. Este equilibrio significa que la cantidad de fármaco en el sistema ha aumentado hasta un valor máximo, que se mantiene constante, lográndose así un nivel constante o estacionario. En este estado estacionario la velocidad de eliminación se iguala con la velocidad de entrada del fármaco al volumen de distribución. (23. Cárcamo Cid E.)

Por lo tanto, la cantidad total de droga traspasada a la sangre depende de la tasa de traspaso y del tiempo que dure su administración. Sin embargo, no es posible mantener una infusión permanente sin que llegue un momento en que la cantidad de droga administrada sea perjudicial, sobredosis. Por otra parte, se pueden administrar varias infusiones cada cierto tiempo de manera tal, que la cantidad de droga se mantenga en un intervalo constante; entonces el estado estacionario puede ser alterado, ya que se modifica

la velocidad a la cual se esta administrando la infusión, y por cambio de la constante de velocidad de eliminación o ambos parámetros. Cualquiera de estos cambios da lugar a un nuevo estado estacionario

Aplicando estos principios a una administración intravenosa a velocidad constante, se tendrá un modelo como el esquematizado a continuación:

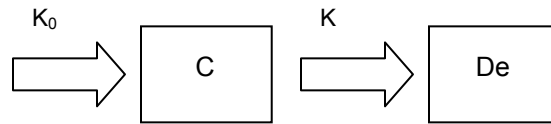


Figura 13: Identificación y Delimitación de variables. Administración vía intravenosa, dosis múltiple.

Fuente: 21. Anderson D.H.

De donde,

**C** representa la cantidad de droga en el compartimiento central, esto es fisiológicamente hablando, el plasma y los órganos de mayor perfusión sanguínea (hígado, corazón, riñón, etc.). Se mide en unidades de droga.

**De** representa la cantidad de droga que es eliminada por el organismo y se mide en unidades de droga.

**$K_0$**  Tasa constante de absorción al torrente sanguíneo (en unidades de droga/unidad de tiempo).

**K** Tasa constante de velocidad de Eliminación (en unidades de tiempo<sup>-1</sup>).

También se debe considerar en el estudio las siguientes variables del sistema:

**$\tau$**  Tiempo entre las dosis (en unidades de tiempo).

**$T_i$**  Tiempo de duración de la infusión (en unidades de tiempo).

#### 4.2.2.1 Modelo Matemático

La ecuación diferencial que describe el proceso de cambio de la cantidad de droga en el compartimiento central, C, en función del tiempo es:

$$\frac{dC}{dt} = K_0 - K * C$$

Fuente: 12. Dávila L.A., 23. Cárcamo Cid E.

La cinética de eliminación también puede ser evaluada a partir de datos de excreción urinaria del fármaco administrado mediante una infusión intravenosa. La ecuación diferencial que expresa la aparición del fármaco no metabolizado en la orina es:

$$\frac{d(De)}{dt} = K * C$$

Fuente: 21. Anderson D.H.

#### 4.2.2.2 Simulación y Análisis de resultado

Para efectos de simulación y análisis, se tomo de referencias bibliográficas, como droga de experimento la ciclofosfamida es un fármaco antineoplásico que también tiene propiedades inmunosupresoras. Pertenece a la familia de los fármacos alquilantes entre los que se encuentran el busulfan, clorambucil y melfalan. La ciclofosfamida es activa en la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no de Hodgkin, la leucemia linfocítica aguda, el carcinoma de mama, el cáncer de ovario, los cánceres pulmonares, la micosis fungoide, el mieloma múltiple, el neuroblastoma y el retinoblastoma. También se ha utilizado para tratar enfermedades inmunológicas como el síndrome nefrótico, la granulomatosis de Wegener, la artritis reumatoide, la enfermedad injerto contra huésped y el rechazo después de los trasplantes de órganos. Su vía de administración es por infusión intravenosa a lo largo de 1 a 5 días. Esta dosis puede ser en 2 a 5 dosis más pequeñas, cada una de las cuales se administra en días consecutivos.

Los datos suministrados para este medicamento son, un tiempo de infusión ( $T_i$ ) igual a 4 horas, con un tiempo entre cada dosis ( $\tau$ ) de 24 horas, y con valores de Tasa de Velocidad de Eliminación ( $K$ )  $0.177 \text{Horas}^{-1}$  y Tasa de absorción de Torrente Sanguíneo de 5.77 unid. Droga/horas. Se toma como condiciones iniciales de del sistema de 0 unid. de droga, para la cantidad de droga en el compartimiento central ( $C$ ), ya que en el momento de comenzar la infusión el compartimiento se encuentra libre de droga y 0 unid. de droga para la cantidad de droga que es eliminada, porque en un primer instante no se ha eliminado droga, ya que aun no ha sido comenzada a suministrar. (24. Schmid J).

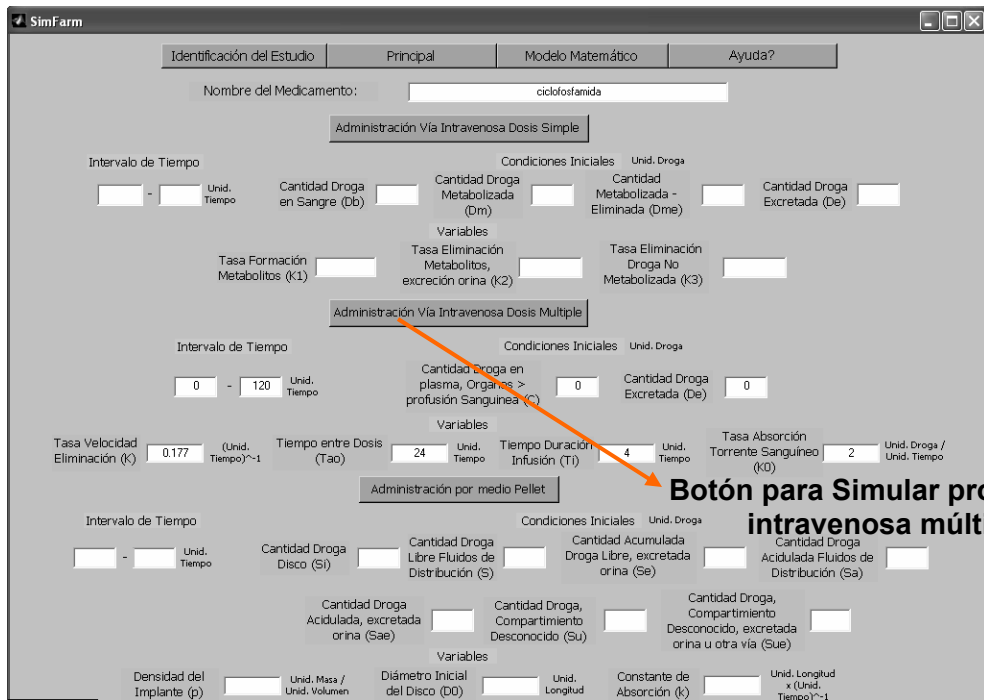


Figura 14. Pantalla introducción de datos intravenosa múltiple en SimFarm

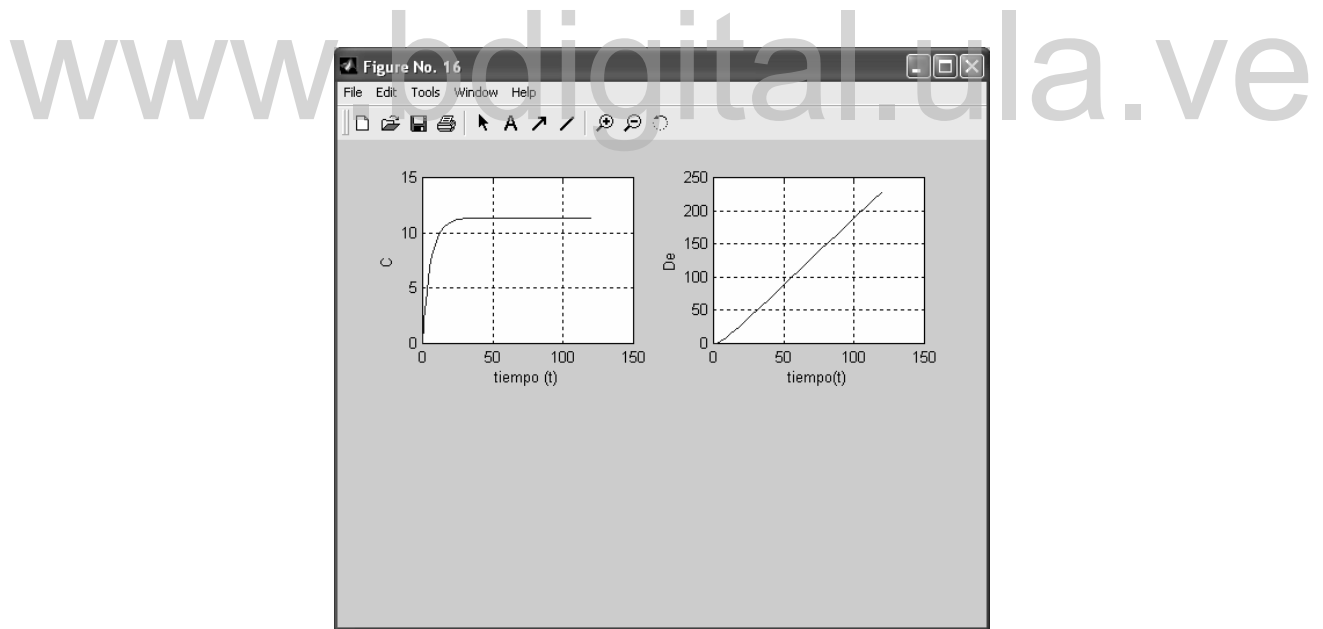


Figura 15. Resultados de Simulación de ciclofosfamida

Del análisis de los gráficos, se obtiene que después de realizar la dosis múltiple del fármaco al organismo, la cantidad de droga en el compartimiento central alcanza el estado estacionario, después de un tiempo de aproximadamente 30 horas de infusión

de la droga intravenosa, el farmacólogo, puede variar este resultado cambiando las distintas tasas hasta obtener el estado estacionario, en el momento que el desee que sea alcanzado. El fin de la infusión intravenosa, en dosis múltiples, es que después de suministrada en el organismo, esta alcance el estado de equilibrio y actúe en el órgano o compartimiento de interés de manera constante y proporcional a la tasa de eliminación. Es por ello, que la curva obtenida, de  $D_e$ , nos demuestra un comportamiento exponencial, de manera que el paciente no sufra de intoxicación o sobredosis. Es decir que la tasa de eliminación, actúa a la par de la suministración del fármaco.

#### 4.2.3 Administración por medio de Pellet

Cuando es necesario un suministro prolongado y continuo de un fármaco, se hace por medio de la implantación de un "Pellet", el cual es un dispositivo sólido en forma de esfera o disco que se coloca debajo de la piel y es retirado luego del tiempo necesario en el organismo. Éste va suministrando lentamente y de forma continua el medicamento al paciente, que necesite una acción prolongada y constante del fármaco empleado; generalmente se usa para pacientes que sufren de cáncer o con alta toxicidad en el organismo, como son las personas que sufren de problemas de alcoholismo.

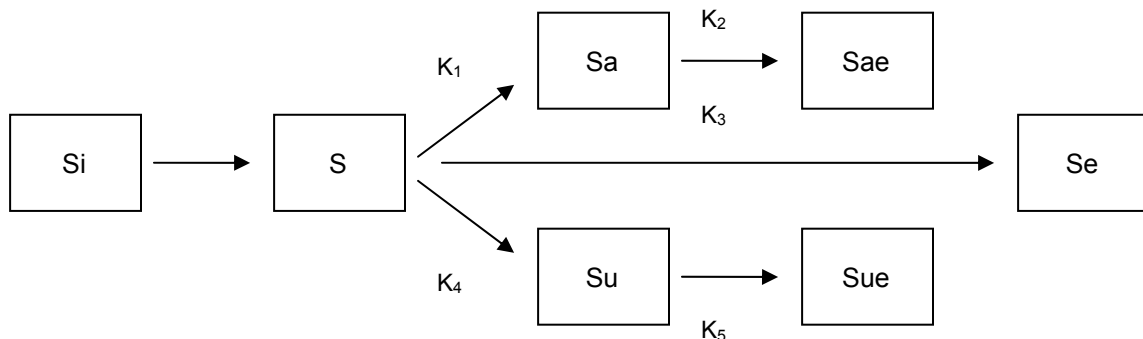


Figura 16: Identificación y Delimitación de variables. Administración por medio de Pellet  
Fuente: 12. Dávila L.A., 23. Anderson D.H.

De donde,

**Si** representa la cantidad de droga del disco en el sitio de implantación

**S** representa la cantidad de droga libre en los fluidos de distribución.

**Se** representa la cantidad acumulada de droga libre, excretada por la orina sin cambio

alguno

**Sa** Cantidad de droga acidulada en los fluidos de distribución.

**Sae** Cantidad de droga acidulada excretada por la orina.

**Su** Cantidad de droga o metabolito en algún compartimiento desconocido.

**Sue** Cantidad de droga o metabolito que se excreta por alguna otra vía u orina.

**k** Constante de absorción (longitud x tiempo<sup>-1</sup>).

**K<sub>1</sub>** Tasa constante de primer para la acidulación (tiempo<sup>-1</sup>).

**K<sub>2</sub>** Tasa constante de primer para la excreción de la droga acidulada (tiempo<sup>-1</sup>).

**K<sub>3</sub>** Tasa constante de primer con la que es excretada la droga sin cambio (tiempo<sup>-1</sup>).

**K<sub>4</sub>** Velocidad de formación del metabolito en el compartimiento exterior (tiempo<sup>-1</sup>).

**K<sub>5</sub>** Velocidad de eliminación de la droga metabolizada en el compartimiento desconocido (tiempo<sup>-1</sup>).

#### 4.2.3.1 Modelo Matemático

Las ecuaciones diferenciales del sistema descrito anteriormente son:

$$\frac{d(Si)}{dt} = -\frac{k \times \pi \times p}{2} \times (D_0 - kt)^2$$

$$\frac{d(S)}{dt} = -\frac{k \times \pi \times p}{2} \times (D_0 - kt)^2 - K \times S$$

$$\frac{d(Se)}{dt} = K_3 \times S$$

$$\frac{d(Sa)}{dt} = K_1 \times S - K_2 \times Sa$$

$$\frac{d(Sae)}{dt} = K_2 \times Sa$$

$$\frac{d(Su)}{dt} = K_4 \times S - K_5 \times Su$$

$$\frac{d(Sue)}{dt} = K_5 \times Su$$

Fuente: 12. Dávila L.A., 21. Anderson D.H., 23. Cárcamo Cid E.

Donde las variables están definidas por:

**p** Densidad del implante.

**t** Tiempo de implantación. (unidades de tiempo)

**D<sub>0</sub>** Diámetro inicial del disco. (unidades de longitud)



K Suma de las constantes  $K_1$ ,  $K_3$  y  $K_4$

#### 4.2.3.2 Simulación y Análisis de Resultados

La droga utilizada para este experimento es Disulfiram, el cual se coloca dentro del Pellet y es implantado en el organismo del paciente que sufren de alcoholismo, introduciéndoles las suspensión en la zona abdominal y con un tiempo de implante, es decir de duración de suministro del medicamento de 150 horas.

Los valores de las constantes que en cualquier ejercicio de simulación de una droga por Pellet, y que siempre toman los mismos valores son:  $K_1= 3 \times 10^{-2}$ ,  $K_2= 3$ ,  $K_3= 0.209$ ,  $K_4= 4.6 \times 10^{-2}$ ,  $K_5= 4.6$ . La densidad del implante de Pellet  $p$ , es de 1.407, y el diámetro del disco  $D_0$  es de 0.637 cm. (22. Pecile A.)

Identificación del Estudio | Principal | Modelo Matemático | Ayuda?

Nombre del Medicamento: Disulfiram

Administración Via Intravenosa Dosis Simple

Intervalo de Tiempo: [ ] - [ ] Unid. Tiempo

Condiciones Iniciales Unid. Droga

Cantidad Droga en Sangre (Db) [ ] Cantidad Droga Metabolizada (Dm) [ ] Cantidad Droga Metabolizada - Eliminada (Dme) [ ] Cantidad Droga Excretada (De) [ ]

Variables

Tasa Formación Metabolitos (K1) [ ] Tasa Eliminación Metabolitos, excreción orina (K2) [ ] Tasa Eliminación Droga No Metabolizada (K3) [ ]

Administración Via Intravenosa Dosis Multiple

Intervalo de Tiempo: [ ] - [ ] Unid. Tiempo

Condiciones Iniciales Unid. Droga

Cantidad Droga en plasma, Organos > profusión Sanguinea (C) [ ] Cantidad Droga Excretada (De) [ ]

Variables

Tasa Velocidad Eliminación (K) [ ] (Unid. Tiempo)<sup>-1</sup> Tiempo entre Dosis (Tao) [ ] Unid. Tiempo Tiempo Duración Infusión (Ti) [ ] Unid. Tiempo Tasa Absorción Torrente Sanguineo (k0) [ ] Unid. Droga / Unid. Tiempo

Administración por medio Pellet

Intervalo de Tiempo: 0 - 150 Unid. Tiempo

Condiciones Iniciales Unid. Droga

Cantidad Droga Disco (Si) [ 1 ] Cantidad Droga Libre Fluidos de Distribución (S) [ 1 ] Cantidad Acumulada Droga Libre, excretada orina (Se) [ 0 ] Cantidad Droga Aciculada Fluidos de Distribución (Sa) [ 1 ]

Cantidad Droga Aciculada, excretada orina (Sae) [ 0 ] Cantidad Droga, Compartimiento Desconocido (Su) [ 1 ] Cantidad Droga, Compartimiento Desconocido, excretada orina u otra vía (Sue) [ 0 ]

Variables

Densidad del Implante (p) [ 1.407 ] Unid. Masa / Unid. Volumen Diámetro Inicial del Disco (D0) [ 0.637 ] Unid. Longitud Constante de Absorción (k) [ 0.0001 ] (Unid. Tiempo)<sup>-1</sup>

Botón para Simular proc. de administración vía Pellet

Figura 17. Pantalla introducción de datos de proceso de administración vía Pellet.

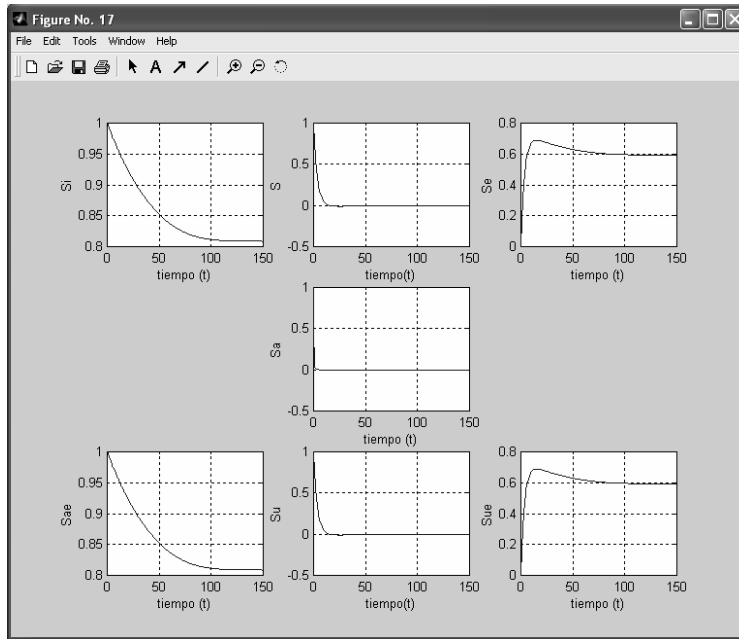


Figura 18. Resultados Simulación de Disulfiram.

En la simulación se muestra un comportamiento típico y satisfactorio en la cual la concentración en la sangre ( $S$ ) mantiene un nivel constante, lo cual es importante en estos casos por el tiempo de duración de esta vía de administración, el cual en la mayoría de los casos es de tratamientos que toman bastantes días. Es importante resaltar, que de los resultados se puede afirmar que se obtuvieron los óptimos ya que las tasas de excreción, ya sea para el compartimiento central o exterior están de acuerdo a las suministradas en cada compartimiento, es decir que el paciente no queda con rastros de fármaco sin ser metabolizado por el organismo o eliminado directamente, por lo tanto, la mayor contribución a la gráfica de total de droga eliminada es debida a la excretada sin cambio alguno en la orina.

**CAPÍTULO V**  
**SIMULACION DEL SISTEMA FARMACOCINETICO**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPÍTULO V

### SIMULACION DEL SISTEMA FARMACOCINÉTICO

En este capítulo se describirá el enfoque metodológico, la descripción breve de las principales funciones del programa utilizado para elaborar la interfaz gráfica y la simulación; y el resultado final del sistema construido, mostrando cada una de las cuatro pantallas que lo constituyen.

#### 5.1 Enfoque metodológico para el desarrollo del sistema automatizado

La idea central del sistema implementado, es generar como producto de la investigación aplicada y teniendo como aportes fundamentales los conocimientos ingenieriles y farmacológicos, una tecnología cuya aplicación permita desarrollar una herramienta automatizada, que permita a los especialistas, en un laboratorio de farmacia, 1) transferir al sistema sus conocimientos para el estudio de la cinética de un determinado medicamento, cuya vía de administración sea intravenosa, para 2) obtener en forma automatizada (modelaje automatizado) el modelo matemático y modelo de simulación que identifican al estudio cinético y 3) realizar experimentos de simulación que orienten sus decisiones diagnósticas.

Para el desarrollo de este proyecto, se empleó una metodología basada en investigación bibliográfica y consulta especializada acerca del modelado matemático, aplicado en el estudio de la cinética de un organismo.

La interacción hombre-máquina, permitirá alimentar el sistema con el conocimiento en farmacocinética y conducir los experimentos de simulación.

#### 5.2 Sistema de soporte para la simulación

Se ha desarrollado el sistema utilizando el lenguaje de simulación de MATLAB 5.3, el cual tiene integración con C++, en su código de programación. Para implementar la interfaz gráfica se hizo uso de la herramienta GUIDE de MATLAB, en la cual se crean aplicaciones del tipo GUI.

GUIDE (*Graphical User Interface Development Environment: Entorno de desarrollo de Interfaz Gráfico de Usuario*) es una herramienta para el desarrollo de aplicaciones GUIs (*Graphical User Interface: Interfaz Gráfico de Usuario*) bajo un entorno gráfico. GUIDE provee al usuario de un conjunto de herramientas de uso sencillo que simplifica de enorme manera el diseño y programación de GUIs. En este apartado se explicara de forma un poco breve los pasos a seguir para implementar una aplicación GUI con esta herramienta.

En MATLAB los GUI se implementan con figuras ventana que contienen lo que se llama objetos *uicontrol*, como pueden ser botones, ejes de gráfico, menús desplegables etc. Cuando se implementa una aplicación GUI se pretende programar cada uno de estos objetos según lo que se desee que ocurra cada vez que se activa ese objeto (por ejemplo cuando se pulsa un botón y se desea cerrar una ventana). Además hay que considerar que el usuario debe ser capaz de guardar y ejecutar la aplicación.

El desarrollo de una aplicación GUI implica básicamente dos tareas:

- Diseño de la ventana: Es decir colocar cada uno de los objetos en la situación y forma deseada.
- Programación de los componentes: O lo que es lo mismo asociar las señales emitidas por cada uno con las funciones que se desean ejecutar (*callbacks*).

GUIDE genera un archivo de extensión M que contiene el código para controlar el lanzamiento e inicialización de la aplicación GUI. Este archivo contiene la estructura necesaria para añadir el código necesario para la implementación de las *callbacks*, es decir las funciones que se ejecutan cuando los usuarios activan los componentes del GUI.

### **5.2.1 Archivos generados por GUIDE**

Cuando un GUI es salvado, GUIDE automáticamente genera los siguientes archivos:

- Un archivo *.FIG*: Este archivo contiene una completa descripción de la figura GUI diseñada, y de todos sus hijos (que pueden ser ejes o *uicontrols*), también contiene la información relativa a las propiedades de cada objeto. Cada vez que se retoca la figura con el editor GUIDE los cambios son guardados en este archivo.
- Un archivo *.M*: Este archivo contiene las funciones que controlan y ejecutan el

GUI y las callbacks. A este archivo se le llama GUI M-file.

### 5.2.2 Guide Control Panel

GUIDE se ejecuta a partir de la línea de comandos de MATLAB, tecleando: `guide` y pulsando *enter*. A continuación se abre la ventana *Guide Control Panel (GCP)*, mostrada en la Figura 19. Se abre también una figura en blanco, sobre la que se sitúan distintos controles con el ratón. La ventana *GCP* contiene tres partes principales, dispuestas una debajo de otra. La parte superior contiene cuatro grandes botones o iconos, correspondientes a los otros cuatro módulos de GUIDE. De izquierda a derecha aparecen los iconos correspondientes a:

- Editor de Propiedades (*Property Editor*).
- Editor de Llamadas (*Callback Editor*).
- Herramienta de Alineamientos (*Alignment Tool*)
- Editor de Menús (*Menu Editor*).

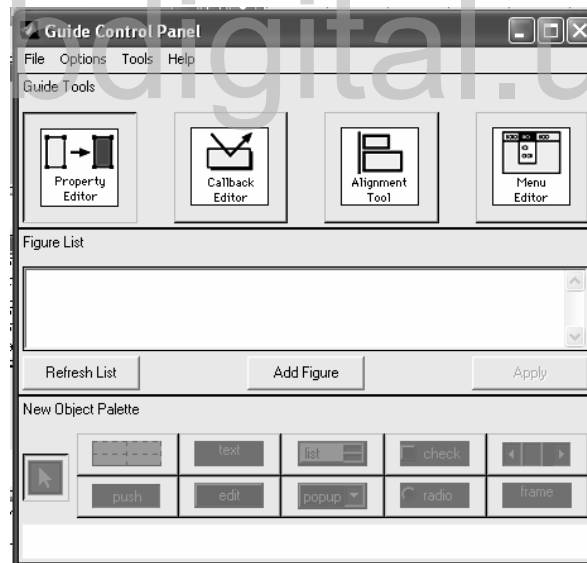


Figura 19 Control Panel

Estos editores se pueden hacer visibles clicando en sus iconos que se encuentran en la ventana de *Control Panel*, o seleccionándolos en el menú *Tools* de la ventana en la que se está haciendo el diseño.

La parte central de la GCP contiene la lista de figuras de MATLAB controladas por GUIDE.

Cada una de las figuras puede estar dos estados: *controlada (Controlled)* y *activa (Active)*. Estos dos estados se corresponden con los modos “de diseño” y “de ejecución” de otras aplicaciones. Junto al botón *Apply* aparece otro botón llamado *Add Figure* que permite crear una nueva figura cuando se desee.

La *parte inferior* de la *GCP* contiene iconos correspondientes a los elementos de interface de usuario (o controles) soportados por MATLAB 5.3, que son los siguientes: *axes, text, listbox, checkbox, slider, pushbutton, edit, popupmenu, radiobutton* y *frame*. Para crear uno de estos controles solo se debe presionar sobre el icono correspondiente y luego ir a la figura en que se desee introducirlo, clicar y arrastrar con el botón izquierdo del ratón pulsado para dar al control la posición y tamaño deseado.

### 5.2.2.1 Property Editor

En esta opción se encuentra encerradas todas las características variables de un objeto insertado en la ventana en la que se esta editando la interfaz grafica deseada.

En la parte central del *Property Editor* aparece una lista o relación de propiedades del objeto seleccionado en la parte superior. Las propiedades no se pueden editar directamente sobre esta lista: hay que seleccionar una propiedad y darle valor en la caja de texto que aparece inmediatamente encima de la lista.

Las propiedades de cada objeto son las siguientes:

- **String:** El texto mostrado en los siguientes controles: botones, botones de opción o selección, cajas de texto, listas de selección, menús pop-up.
- **Label:** Propiedad de *uimenu* que especifica el texto que aparece en el menú.
- **Tag:** Un nombre interno para el objeto. No lo ve el usuario, pero se utiliza en la programación para localizar un determinado objeto. El usuario puede asignarle el nombre al tag dependiendo de su conveniencia al realizar la programación.
- **Style:** Indica cual es la clase de objeto que se esta utilizando en ese momento.
- **Position:** Vector de cuatro elementos que indican la posición y tamaño del control.
- **Extent:** Vector de cuatro elementos que indica el tamaño del *String* de un objeto o elemento (etiqueta o texto mostrado).
- **Units:** Unidades en que se miden las dimensiones.

- BackgroundColor: Vector de tres números entre 0 y 1.0 que indica el color de fondo de un objeto.
- ForegroundColor: Vector de tres números entre 0 y 1.0 que indica el color del texto de un objeto.
- Parent: Figura o control padre.
- Children: Controles hijos.
- Enable: Indica si el control está activo o no.
- Visible: Si la figura o el control es visible o no.
- FontName: El tipo de letra que se desea utilizar.
- FontSize: El tamaño de la letra en puntos.
- FontWeight: Presentación de la letra escogida, puede ser: 'normal', 'ligh', 'demi' y 'bold'.
- UserData: Cualquier dato que el usuario quiera asociar con el control.
- Value: Valor asociado con algunos controles: posición del cursor en la barra de desplazamiento, valor de la propiedad *max* cuando están en *on* y *min* cuando están en *off* en las *checkboxbuttons* y *radiobuttons*; número ordinal (empezando por 1) del elemento seleccionado en las *listbox* y *popupmenu*.



Figura 20 Property Editor



### 5.2.2.2 Callback Editor

El editor de llamadas, es uno de los componentes más importantes de GUIDE, porque permite definir la forma en la que los distintos controles responden a las acciones del usuario. La respuesta que se desea obtener cuando el usuario realiza una determinada acción sobre un control se obtiene programando los *callbacks*, que definen el código que se debe ejecutar en ese caso. Cuando se desea que un objeto realice una acción determinada, se introduce dentro de esta ventana el mandato, en código de programación c++.

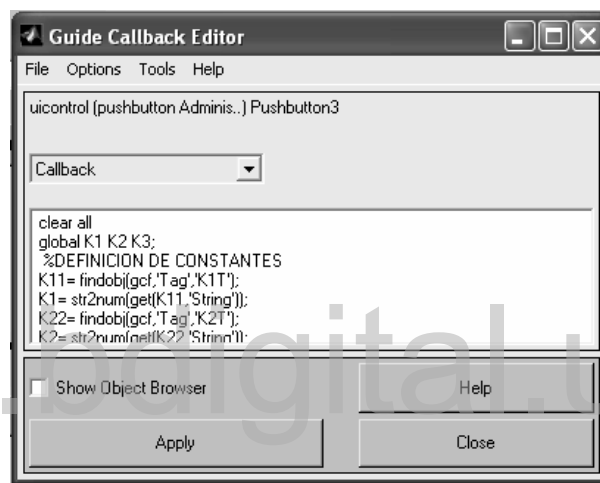


Figura 21 Callback Editor

### 5.2.2.3 Alignment Tool

Es una herramienta auxiliar que permite que los controles situados en una ventana por medio de GUIDE, aparezcan uniformemente alineados o distribuidos. Su funcionamiento es bastante sencillo.

En la parte superior se muestra la lista de objetos (*Object Browser*), en la que deberán estar seleccionados los objetos que se desea alinear o distribuir. Se señala los objetos a alinear, presionando luego en el editor la opción como se quieran ordenar.

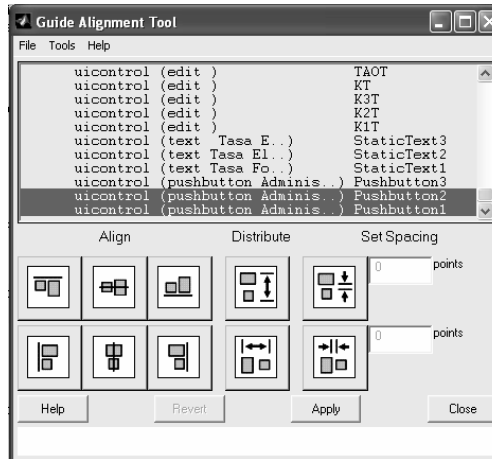


Figura 22 Alignment Tool

### 5.2.2.3 Menu Editor

Permite crear hasta cuatro niveles de menús adicionales al ya incorporado por Matlab. En la parte superior del *Menu Editor* aparece una representación jerárquica de los menús. A la izquierda de la lista de menús aparecen cuatro botones que permiten mover los menús por la jerarquía, aumentando o reduciendo su nivel en dicha jerarquía (*promote* y *demote*), cambiando el orden o pasándolos de un menú a otro.

Debajo de la jerarquía de menús se muestran tres cajas de texto que permiten fijar el *Label* (lo que aparece como título del menú), el *Tag* (el nombre interno del menú) y el *callback* (la función o los comandos que se ejecutarán al elegir ese menú).

Para introducir un nuevo menú en la jerarquía basta pulsar el botón *New Menu* y establecer los datos que se deseen, situándolo con los botones en la posición deseada del menú deseado.



Figura 23 Menu Editor

### 5.3 Descripción funcional del sistema automatizado

El sistema es activado mediante el comando **Principal** en la ventana principal de MATLAB, obteniéndose la pantalla inicial en la cual están ubicada cuatro opciones del estudio en forma de botones, como son: Identificación del Estudio, Simulación, Modelo Matemático y Ayuda. De manera que al clicar alguna de estas opciones, se pueda acceder a la parte del sistema señalada por el usuario.



Figura 24 Pantalla Inicial SimFarm

#### 5.3.1 Opción: Identificación del estudio

Permite la introducción de los datos básicos del estudio: Nombre, vía de administración,

objetivos, fundamentos, nombre del medicamento y su función. Esto con el fin de organizar la información que se tiene del estudio a realizar.



Figura 25 Opción: Identificación del Estudio

### 5.3.2 Opción: Simulación

Pantalla en la que se presenta todos los parámetros de las tres vías de Administración: Dosis Simple, Dosis Múltiple, y Administración por medio de Pellet.

Permite la variación de los valores de tiempo, condiciones iniciales y variables de cada una de los modelos matemáticos que describen cada vía de administración; para la realización de nuevos experimentos de simulación.

Una vez introducidos los datos del estudio que se desea realizar, se presiona el botón correspondiente a la simulación que se desea analizar y de esta manera obtener la respuesta grafica.

La pantalla se encuentra estructurada en tres partes, en cada una de ellas se encuentra los campos para introducir los valores, para el estudio de las variables de la administración vía intravenosa, y los botones correspondientes a cada caso, estos se encuentran etiquetados con el nombre del proceso de simulación que realizan.

Al pulsar el botón del cual se desea realizar el estudio, se obtiene en una ventana separada las gráficas del modelo matemático del cual se desea realizar su posterior análisis.

SimFarm

Identificación del Estudio | Principal | Modelo Matemático | Ayuda?

Nombre del Medicamento:

Administración Vía Intravenosa Dosis Simple

Intervalo de Tiempo:  -  Unid. Tiempo

Condiciones Iniciales Unid. Droga

Cantidad Droga en Sangre (Db)  Cantidad Droga Metabolizada (Dm)  Cantidad Droga Metabolizada - Eliminada (Dme)  Cantidad Droga Excretada (De)

Variables

Tasa Formación Metabolitos (k1)  Tasa Eliminación Metabolitos, excreción orina (k2)  Tasa Eliminación Droga No Metabolizada (k3)

Administración Vía Intravenosa Dosis Multiple

Intervalo de Tiempo:  -  Unid. Tiempo

Condiciones Iniciales Unid. Droga

Cantidad Droga en plasma, Organos > profusión Sanguinea (C)  Cantidad Droga Excretada (De)

Variables

Tasa Velocidad Eliminación (k)  (Unid. Tiempo)<sup>-1</sup> Tiempo entre Dosis (Tao)  Unid. Tiempo Tiempo Duración Infusión (Ti)  Unid. Tiempo Tasa Absorción Torrente Sanguineo (k0)  Unid. Droga / Unid. Tiempo

Administración por medio Pellet

Intervalo de Tiempo:  -  Unid. Tiempo

Condiciones Iniciales Unid. Droga

Cantidad Droga Disco (Si)  Cantidad Droga Libre Fluidos de Distribución (S)  Cantidad Acumulada Droga Libre, excretada orina (Se)  Cantidad Droga Acidulada Fluidos de Distribución (Sa)

Cantidad Droga Acidulada, excretada orina (Sae)  Cantidad Droga, Compartimento Desconocido (Su)  Cantidad Droga, Compartimento Desconocido, excretada orina u otra vía (Sue)

Variables

Densidad del Implante (p)  Unid. Masa / Unid. Volumen Diámetro Inicial del Disco (D0)  Unid. Longitud Constante de Absorción (k)  Unid. Longitud x (Unid. Tiempo)<sup>-1</sup>

Figura 26: Opción: Simulación

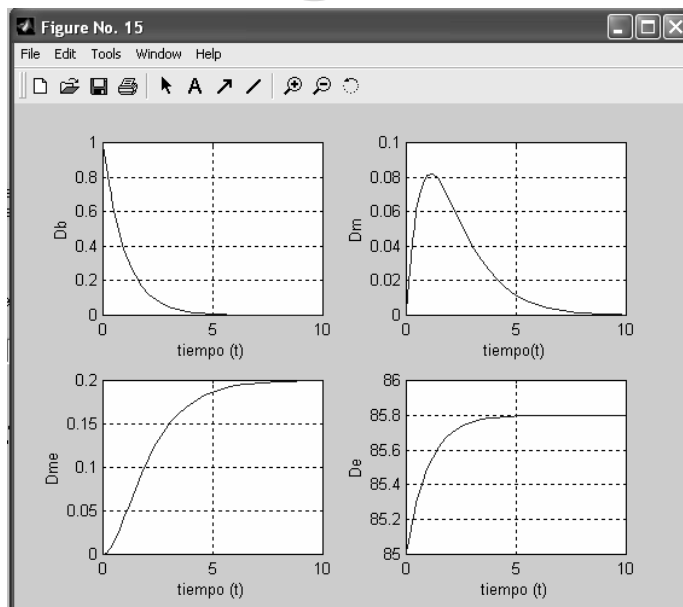


Figura 27 Ejemplo de resultado de un experimento de Simulación

### 5.3.3 Opción: Modelo Matemático

Permite visualizar, los modelos matemáticos de las tres vías de administración de fármacos, como un conjunto de ecuaciones diferenciales lineales que definen la correspondiente cinética del medicamento en el organismo. En la columna derecha se encuentra cada una de las ecuaciones diferenciales empleadas en el sistema, en la columna central, identifica las variables de estado, y la columna izquierda detalla cuales son las variables del sistema.

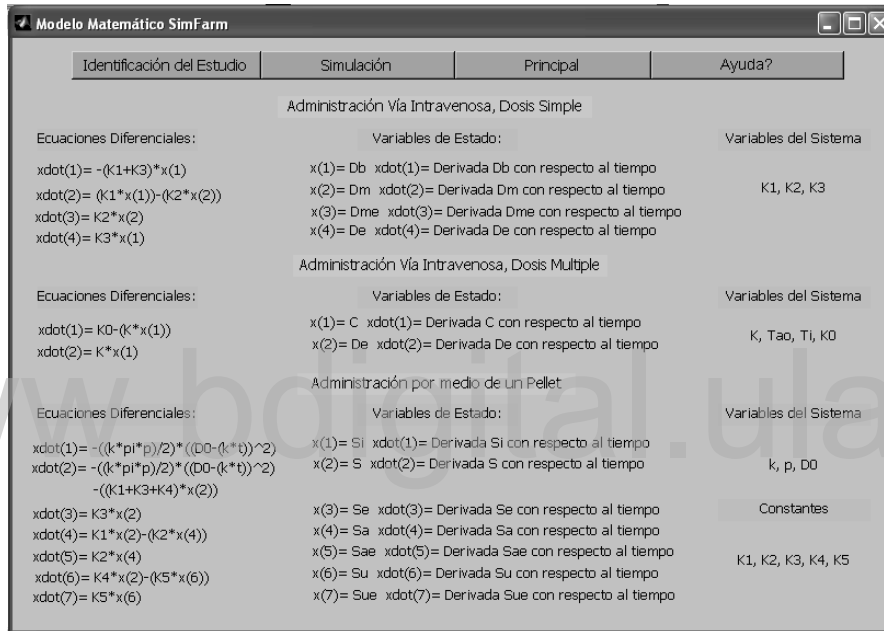


Figura 28 Opción: Modelo Matemático

### 5.3.4 Opción: Ayuda

Breve explicación de cada una de las partes del sistema, desplegado en una pantalla, de forma que el usuario lo pueda consultar en caso de no entender alguna de las ventanas del sistema SimFarm.

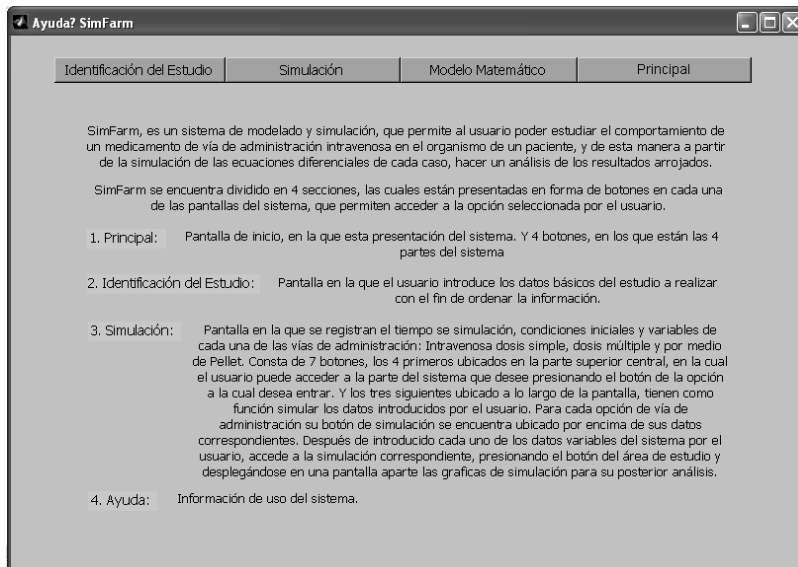


Figura 29 Opción: Ayuda

www.bdigital.ula.ve

## CONCLUSIÓN

A partir de los objetivos planteados en el primer capítulo de este trabajo, tanto del proyecto como los objetivos del sistema automatizado, se afirma que se lograron alcanzar. Para la realización de ellos, fue necesaria una extensa investigación, de material bibliográfico concerniente al tema en estudio, como a su vez de la implementación de una interfaz grafica utilizando la herramienta de GUIDE de MATLAB. A su vez se puede afirmar que producto de la lectura y de la consulta especializada con respecto al estudio de la farmacocinética a partir de vías de administración intravenosa, se logro obtener un amplio conocimiento del tema.

La creación del sistema automatizado, de fácil uso, personal, económico y portable, se logro por medio del conocimiento adquirido del análisis de publicaciones, la consulta bibliográfica de implementación de modelos matemáticos de ecuaciones diferenciales en farmacocinética y experiencias personales en modelado y simulación. Logrando así, obtener como resultado un sistema que permite la simulación de la farmacocinética de las vías de administración cuyo grado de absorción es completo, como son las intravenosas de dosis simple, múltiple y por medio de Pellet.

A partir de un modelo matemático, previamente codificado en el sistema automatizado, permitirá al usuario (especialista en el laboratorio de Farmacia) introducir todos los parámetros del modelo en estudio para de esta forma ser usado con fines didácticos y de investigación, así como también, familiarizarse y comprender con mayor amigabilidad estos modelos que hasta ahora parecían muy complejos.

Finalmente, se puede afirmar que el desarrollo de este proyecto hace una fusión entre los conocimientos ingenieriles y de farmacia, ya que a partir de modelos compartimentales que establecen las ecuaciones diferenciales que ilustran a cabalidad cada una de las tres vías de administración de medicamento intravenoso y por medio de la implantación en código de C++, en MATLAB y su simulación, el analista en farmacia puede sacar conclusiones o tomar decisiones dentro de su ámbito de trabajo, por lo tanto, facilitándole la experimentación, mediante el cambio de valores de las variables del sistema, según la conveniencia de su estudio hasta obtener el resultado deseado, ya sea para la prueba de nuevos medicamentos o de los ya existentes



estudiados en un ser humano.

El modelo permite ser modificado o extendido para futuros estudios o implementaciones de nuevas vías de administración de medicamentos, que no solo sean de absorción completa, como es el caso de este estudio, que esta enfocado solo a aquellos fármacos que su administración se realiza directamente a la sangre, ya que este era el propósito de la realización de este proyecto.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## RECOMENDACIONES

- ✓ Debido a que los parámetros empleados para el estudio y simulación de medicamentos de las distintas vías de administración en este proyecto, han sido obtenidos por medio de referencias bibliográficas, se recomienda, hacer un estudio en que por medio de análisis estocástico e inferencia determinar estos parámetros por medio de estudio de poblaciones, el cual se podría proponer como un posible trabajo de grado.
- ✓ Se recomienda continuar con el presente estudio, a manera de profundizar en el análisis de las simulaciones, y continuar desarrollando el sistema aquí implementado, para otras vías de administración, que no sean solo de absorción completa.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## Referencias Bibliográficas

### Referencias de Internet:

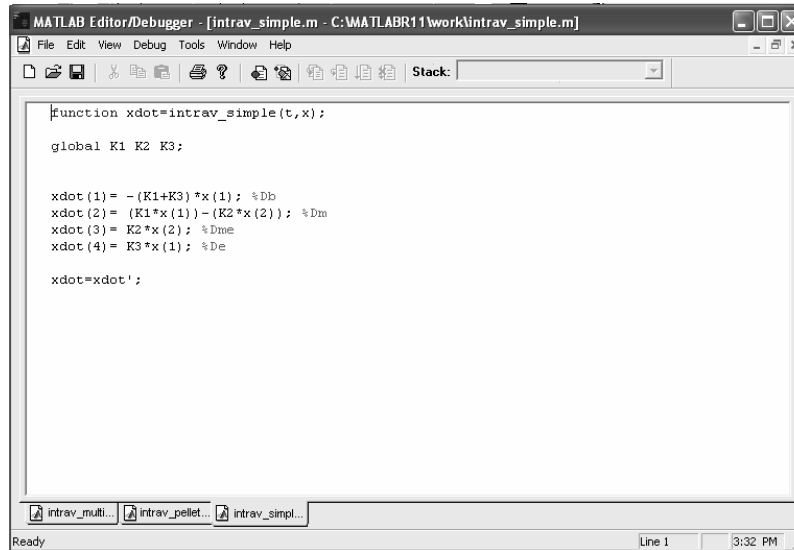
1. [http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/ffe914c0cc1e81cac1256b500036a778/c698c164664e7622c1256bc8003fc3ba/\\$FILE/ensayo2.pdf](http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/ffe914c0cc1e81cac1256b500036a778/c698c164664e7622c1256bc8003fc3ba/$FILE/ensayo2.pdf)
2. <http://www.biologia.edu.ar/farmacologia/clas2do%5CFarmacocin1.pdf>
3. [http://web.usal.es/~guillerm/Guillermo\\_archivos/modeloscompartimentales.pdf](http://web.usal.es/~guillerm/Guillermo_archivos/modeloscompartimentales.pdf)
4. <http://www.sefh.es/vih/DIDANOSINA.htm>
5. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma05/tox/tox01.htm>
6. <http://rubenbrizuela.americas.tripod.com/teoria/teoria4.htm>
7. [http://www.abcmedicus.com/articulo/medicos/id/283/pagina/1/farmacodinamia\\_selectividad\\_accion.html](http://www.abcmedicus.com/articulo/medicos/id/283/pagina/1/farmacodinamia_selectividad_accion.html)
8. <http://www.imbiomed.com/Innsz/Nnv46n4/espanol/Wnn44-07.html>
9. [http://www.msd.es/publicaciones/mmerck\\_hogar/seccion\\_02/seccion\\_02\\_007.html](http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_02/seccion_02_007.html)
10. <http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/htm/toc.htm>
11. [http://www.salus.it/esp/drogas\\_noigual.html](http://www.salus.it/esp/drogas_noigual.html)

### Referencias Bibliográficas:

12. Dávila L.A., 1992. Simulación de Sistemas Compartimentales. Curso de Simulación, EISULA. Mérida – Venezuela.
13. Dávila L.A., 1995. Identificación y Simulación de Sistemas Médicos Nucleares. EISULA. Mérida – Venezuela.

14. Bellman R., 1983. Mathematical Methods in Medicine, World Scientific, Singapore.
15. Cherruault Y., 1986. Mathematical Modelling in Biomedicine, D. Reidel Pub. Company, Dordrecht, Holanda.
16. Segre G., 1976. Mathematical Models in the Study of Drug Kinetics. Mathematical Models in Medicine, Lecture Notes in Biomathematics 11, Springer-Verlag
17. Mathematical Models in Medicine, Lecture Notes in Biomathematics, 11, Springer-Verlag, (1976).
18. Ingram D.; Bloch R., 1986. Mathematical Methods in Medicine, Part 2. Applications in Clinical Specialities, John Wiley and Sons, New York.
19. Kapur J.N., 1984. Mathematical Models in Medical Sciences. Int. J. Math. Educ. Sci. Technol, 15, nº 5.
20. Braun M., 1978. Differential Equation Models, Springer-Verlag.
21. Anderson D.H., 1983. Compartmental Modeling and Tracer Kinetics, Springer-Verlag, Berlin.
22. Pecile A.; Rescigno A., 1988. Pharmacokinetics. Mathematical and Statistical Approaches to Metabolism and Distribution of Chemical and Drugs, Plenum Press. Nueva York.
23. Cárcamo Cid E., 1982. Introducción a la farmacocinética, Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos. Programa Regional de desarrollo Científico y Tecnológico. Washington, D.C.
24. Schmid J; Busch U.; Heinzl G.; Bozler G.; Kaschke S; Kummer M., 1995. Pharmacokinetics and metabolic pattern after intravenous infusion and oral administration to healthy subjects. Drug Metab Dispos 23.

## ANEXOS



```
function xdot=intrav_simple(t,x);  
  
global K1 K2 K3;  
  
xdot(1) = -(K1+K3)*x(1); %Db  
xdot(2) = (K1*x(1)) - (K2*x(2)); %Dm  
xdot(3) = K2*x(2); %Dme  
xdot(4) = K3*x(1); %De  
  
xdot=xdot';
```

**Anexo 1.** Pantalla Ecuaciones diferenciales Dosis Simple



```
function xdot=intrav_multiple(t,x);  
  
global K Tao Ti K0 T TF;  
  
xdot(1) = K0 - (K*(x(1))); %C  
xdot(2) = K*(x(1)); %De  
  
xdot=xdot';
```

**Anexo 2.** Pantalla Ecuaciones diferenciales Dosis Múltiple

```
MATLAB Editor/Debugger - [intrav_pellet.m - C:\MATLABR11\work\intrav_pellet.m]
File Edit View Debug Tools Window Help
Stack:
function xdot=intrav_pellet(t,x);
global k p D0 K1 K2 K3 K4 K5;
xdot(1) = -(k*pi*p)/2 * (D0 - (k*t))^2); %S1
xdot(2) = -(k*pi*p)/2 * (D0 - (k*t))^2) - ((K1+K3+K4) * x(2)); %S
xdot(3) = K3 * x(2); %Se
xdot(4) = K1 * x(2) - (K2 * x(4)); %Sa
xdot(5) = K2 * x(4); %Sae
xdot(6) = K4 * x(2) - (K5 * x(6)); %Su
xdot(7) = K5 * x(6); %Sue
xdot=xdot';
Ready Line 1 3:30 PM
```

**Anexo 3.** Pantalla Ecuaciones Diferenciales administración vía Pellet

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)