

Ecuaciones diferenciales en farmacocinética

Miguel Andériz López

Real Academia de Medicina de Zaragoza

miguel.anderiz@gmail.com

JUSTIFICACIÓN

Vamos disponiendo de nuevos textos de Farmacocinética, no demasiados por cierto, pero las ecuaciones diferenciales, que constituyen una parte importante de la solución de problemas básicos en esta rama de la ciencia, en general no figuran en ellos con la claridad y la precisión que deberían presentar, pese a la asesoría de expertos en ciencias matemáticas.

Hace algún tiempo que andamos buscando una oportunidad para exponer nuestro punto de vista sobre este tema. Como de costumbre, queremos hacerlo de manera que el profesional de las Ciencias de la Salud motivado en estas cuestiones lo comprenda, pero también que nuestra exposición sea conforme a los actuales conocimientos matemáticos. Por estas razones, aun en detrimento del rigor matemático, en este artículo sustituiremos demostraciones por “comprobaciones” que pueden servir de contraejemplos. Ese será también el motivo de las aisladas insistencias y repeticiones que en algunos puntos aparecerán. Aceptaremos sugerencias que nos ayuden a mejorar ambos aspectos.

Puede ser importante, para la buena comprensión de este Artículo, el conocimiento de otras dos publicaciones que le preceden. El autor las proporcionará gratuitamente por vía electrónica a quienes se las pidan. Son las que figuran en la Notas 2 y 3 a pie de página. Los procedimientos que en ellas se exponen se citan con cierta frecuencia en las líneas que siguen.

De acuerdo con lo dicho, nos vamos a referir a los modelos mono y bicompartimentales, en condiciones de administración de los medicamentos por vía intravascular “en bolus” y por vía extravascular. No trataremos de perfusiones continuas ni de dosis reiteradas, ni de otras cuestiones que harían casi interminable nuestro trabajo.

PLANTEAMIENTO DE ECUACIONES

Sin entrar en conceptos matemáticos, conviene formular algunas reflexiones sobre la manera de confeccionar las ecuaciones diferenciales cuya resolución permitirá dar respuesta a los problemas básicos de la farmacocinética. Decimos ecuaciones *diferenciales* y no ecuaciones *en diferencias*, adecuadas éstas para procesos discretos, ya que en farmacocinética tratamos con procesos continuos en el tiempo y sus variaciones son igualmente continuas.

Ante todo hay que señalar que estas ecuaciones han de presentarse de forma explícita, es decir que el primer miembro de la igualdad ha de tener la forma de $\frac{dy}{dx}$, siendo el numerador de la fracción la expresión diferencial de una variable dependiente y el denominador expresión de la variable independiente.

En el tema que nos ocupa, la variable independiente suele ser el tiempo, bien sea en horas o en minutos, y que designaremos como x o como t , mientras que la variable dependiente puede ser una **cantidad** determinada de medicamento que designaremos como Q , o una medida de la **concentración** del mismo, designada como C . Las cantidades vienen expresadas por lo común en gramos o en miligramos, y las concentraciones en gramos o miligramos por litro, si bien reconocemos que hay otras formas de expresarlas.

En los modelos monocompartimentales es suficiente con una ecuación diferencial para solucionar el problema, bien sea referente a la cantidad, bien a la concentración. En los modelos bicompartimentales, donde se cuenta con un compartimiento central y otro periférico, el correcto planteamiento exige dos ecuaciones simultáneas, o sea un sistema de ecuaciones diferenciales, una relativa al compartimiento central y otra al periférico, habiendo por consiguiente dos incógnitas en este último tipo de ecuaciones (sistema de ecuaciones).

Al estructurar una ecuación diferencial hay que tener en cuenta el orden de cinética que siguen las variables que entran en ella. No es lo mismo una de orden uno que otra de Michaelis-Menten. Un planteamiento lineal puede dar lugar a una solución exponencial, debido a que la resolución de este tipo de ecuaciones hace “ganar en categoría” a las variables objeto de ellas. Por ejemplo, la absorción de medicamentos administrados por vía extravasal (inyectables extravasculares sobre todo, vía digestiva, etc) no suele ser de orden uno sino superior. Al ir desarrollando casos concretos iremos indicando estas peculiaridades.

Una herramienta, imprescindible hoy día para el manejo de ecuaciones diferenciales en nuestro medio, es el empleo de métodos numéricos. De ellos, el que utilizamos en el campo del que estamos tratando es el debido a los matemáticos alemanes C. Runge y M.W. Kutta, con la ventaja de que es perfectamente programable. Al igual que los procedimientos de

integración numérica, estos métodos no requieren la resolución previa de las ecuaciones, si bien los no profesionales de la matemática deberán asesorarse sobre los mismos antes de aceptar sus resultados. El primer miembro en las ecuaciones que hayan de resolverse por este procedimiento debe constar tan solo de una expresión diferencial del tipo $\frac{dy}{dx}$ o similar, que no entrará en el contenido del programa informático, ya que se da por hecho que se ha formulado así.

En la resolución de ecuaciones diferenciales, pero sobre todo cuando se utilizan métodos numéricos, hay que introducir al principio lo que se denominan “*valores iniciales*”. Corresponden al tiempo “teóricamente cero” *una vez administrado el medicamento*. En los casos de usar la vía intravasal (venosa o arterial) se entiende que el fármaco ya se ha repartido instantáneamente por todo su volumen central de distribución¹. Cuando la administración es por vía extravasal, los valores iniciales suelen ser cero, ya que no ha habido tiempo para dicha distribución. Para obtener resultados habrá que introducir posteriormente valores de la variable independiente, a medida que el ordenador los vaya solicitando, y que permitirán conocer los correspondientes valores de la variable dependiente (o de varias variables dependientes en su caso). En algunos tipos de ecuaciones se pueden solicitar los llamados *valores frontera*.

Todos los procedimientos conocidos para resolver las ecuaciones diferenciales, tanto si son las fórmulas habituales como los métodos numéricos, requieren la introducción de los parámetros básicos, que son las alfas, betas, las distintas kappas, las lambdas, los designados como Q_0 y C_0 , etc. Lo que se exige a las fórmulas y métodos citados es que, dado un valor del tiempo transcurrido después de la administración del medicamento y conocido el modelo cinético, proporcione los resultados bien sea de las cantidades, bien de las concentraciones en los compartimientos propios de cada modelo.

Por último, otro recurso también imprescindible para lo que nos ocupa es el uso de programas informáticos con el ordenador. A lo largo de este artículo mencionaremos los que nosotros utilizamos, entre los cuales hay algunos que son *auxiliares*, que por supuesto están a disposición de los lectores que nos los soliciten. Todos ellos están en QB64, versión actualizada de la saga de los *Basic*, de instalación gratuita en los ordenadores posteriores al año 2010 y de funcionamiento sumamente sencillo y rápido con programas escritos en español.

¹No olvidemos que trabajamos sobre modelos matemáticos, no sobre la realidad biológica

1. CINÉTICA MONOCOMPARTIMENTAL INTRAVASAL

De entrada comenzaremos manejando cantidades, es decir valores Q . Posteriormente usaremos concentraciones o valores C . Utilizaremos ejemplos que ya hemos empleado en otras publicaciones nuestras, cuyos datos repetiremos aquí ^{2,3}.

Ejemplo 1. Administramos por vía intravenosa “en bolo” 1.5 gramos⁴ de un determinado fármaco, es decir, 1500 mg. Las cantidades (miligramos) y concentraciones (mg/litro) son las siguientes en los tiempos que se indican.

t (min)	Q_t	C_t
10	1191.800	27.349
20	946.925	21.729
30	752.364	17.265
40	597.779	13.717
60	377.368	8.660
90	189.279	4.343
120	94.938	2.179

Tabla 1

Ya conocemos que la ecuación diferencial, expresión de la cantidad de medicamento remanente en el organismo, cinética de orden uno, tomando las cantidades como variable, es la siguiente:

$$(1) \quad \frac{dQ}{dt} = -\lambda Q$$

donde λ es la tasa de eliminación del fármaco por unidad de tiempo.

Si partimos de las concentraciones del medicamento, entonces hemos de escribir:

$$(2) \quad \frac{dC}{dt} = -\lambda C$$

Puede observarse que se trata en ambos casos de la misma ecuación. Hemos de reconocer que, en la práctica, lo único que tenemos al alcance de la mano es determinar las

² “*Enfoque matemático de problemas básicos en Farmacocinética*” Fundación Genes y Gentes. Gobierno de Aragón. 2014.

³ “*FarmaMat*” Actualización. Invest. Biomat. UPNA. Pamplona. 2016.

⁴La coma decimal viene representada por un punto en este artículo.

concentraciones de un medicamento en la sangre, es decir, en el compartimiento central. Si bien podemos operar matemáticamente de igual manera con ambas ecuaciones, el modo natural de proceder será actuar sobre la fórmula (2). Aquí λ es una constante cuyo significado biológico hemos expresado antes.

Inmediatamente se suscita una pregunta: ¿cuál es el volumen de distribución del medicamento? Ante la tabla de arriba la respuesta es bien sencilla. Basta dividir la cantidad de cada fila por la correspondiente concentración, como todos sabemos. Resulta así un cociente aproximado de **43.58 litros**, sensiblemente el mismo sea cual sea la fila de datos que tomemos.

Sin embargo, en la práctica, no se puede proceder de esta manera. Recordemos que solo disponemos de la medición de las concentraciones pero no del valor C_0 . Para actuar correctamente hemos de considerar un par de valores de la concentración del medicamento, teniendo en cuenta sus tiempos después de la inyección intravasal. Sean, por ejemplo los dos primeros valores. Con ellos formamos el siguiente sistema de ecuaciones algebraicas:

$$\begin{aligned} C_0 e^{-10\lambda} &= 27.349 \\ C_0 e^{-20\lambda} &= 21.729 \end{aligned}$$

Este sistema tiene la siguiente solución, fácilmente verificable y comprobable:

$$\lambda = 0.023 ; \quad C_0 = 34.42$$

Por consiguiente, el volumen de distribución V_d será

$$V_d = \frac{\text{Dosis}}{C_0} = \frac{1500}{34.42} = 43.58$$

Por única vez, y dada la sencillez de esta ecuación diferencial, indicaremos en la Figura 1 la forma de resolverla a fin de obtener la fórmula que nos permitirá operar con ella⁵. Por supuesto este cuadro es para comprensión de los no matemáticos.

La solución, por consiguiente, similar para cantidades y para concentraciones, adopta la siguiente forma:

$$(3) \quad W_t = W_0 e^{-\lambda t}$$

⁵Conferencia del autor en la Academia de Farmacia del Reino de Aragón. 8 junio 2016.

ECUACIÓN DIFERENCIAL (sencilla)

Ejemplo de Solución

Se trata de una ecuación diferencial lineal, de primer grado. Es muy común en Física, desintegración de productos radiactivos, en cinéticas de orden uno, etc.

No requiere conocimientos mayores de los preuniversitarios. Sigue las reglas de la integración general y de la integración definida, así como las normas elementales de manejo de exponenciales y logaritmos, que en este caso son logaritmos naturales.

Sea la conocida ecuación diferencial:

$$\frac{dC}{dt} = -\lambda C$$

La "colocamos" en la forma "conveniente":

$$\frac{dC}{C} = -\lambda dt$$

Los pasos que siguen son ya automáticos:

$$\int_0^t \frac{dC}{C} = \int_0^t -\lambda dt$$

$$[\ln C]_0^t = [-\lambda t]_0^t$$

$$\ln C_t - \ln C_0 = -\lambda t$$

$$\ln \frac{C_t}{C_0} = -\lambda t$$

$$\frac{C_t}{C_0} = e^{-\lambda t}$$

$$C_t = C_0 e^{-\lambda t}$$

5

Figura 1

donde W representa tanto Q como C . Vemos también que un planteamiento lineal, con λ como coeficiente, proporciona una solución exponencial con λ como exponente, en ambos supuestos unido como factor multiplicativo a cada tiempo t considerado en cada caso.

Ahora podemos recalcular el valor de λ . De cualquiera de las líneas de la tabla, por ejemplo de la segunda, podemos deducir:

$$21,729 = C_0 e^{-20\lambda} \quad \text{lo que, usando logaritmos, nos lleva a } \lambda = 0,023$$

¿Cómo podemos recalcular el valor de C_0 ? Ya sabemos que C_0 es la concentración del medicamento en el instante cero *después de la inyección*. Dado que esta inyección ha sido intravenosa y *en bolo*, la cantidad de fármaco en sangre era la dosis administrada Q_0 , o sea **1500 mg**. Visto que el volumen de distribución V_d , es de **43.58** litros como hemos calculado antes, resulta que $C_0 = 1500 / 43.58 = 34.42 \text{ mg/l}$. El resto son operaciones sencillas.

Cálculo numérico de Q_t y de C_t . Para ello aplicamos el método de Runge-Kutta, del que ya hemos hablado⁶. En dos apartados distintos vamos a calcular por un lado los

⁶El autor ha confeccionado un folleto con los programas QB64 de los que se habla en este artículo, en el que se facilitan las oportunas instrucciones de manejo, transmisible por correo electrónico.

valores de Q que figuran en la Tabla 1, y por otra parte los valores de C . A la variable independiente, el tiempo en minutos, la designaremos por x , y a la dependiente (cantidad o concentración) por y . Como valor inicial de y introduciremos para Q el de la dosis, o sea $Q_0 = 1500$; y para C el valor $C_0 = 34.42$ (correspondiente a dicha cantidad), ambos ya señalados antes.

Para mejor comprensión y facilidad de comparación los añadimos a la anterior tabla que volvemos a reproducir. Los subíndices en los títulos indican “tiempo” o “Runge-Kutta”. La ecuación diferencial introducida (solo el segundo miembro) ha sido $0.023 \times y$; los valores iniciales son $x=0$ (tiempo cero), $y= 1500$ para cantidades e $y = 34.42$ para concentraciones. Los intervalos h se han establecido en la décima parte de los minutos correspondientes a cada línea, lo que supone 10 pasos iterativos.

Tabla 2

t (min)	Q_t	Q_{R-K}	C_t	C_{R-K}
10	1191.800	1191.800	27.349	27.348
20	946.925	946.925	21.729	21.729
30	752.364	752.364	17.265	17.264
40	597.779	597.779	13.717	13.717
60	377.368	377.370	8.660	8.659
90	189.279	189.286	4.343	4.343
120	94.938	94.954	2.179	2.179

Puede comprobarse la extraordinaria precisión alcanzada por el método Runge-Kutta, por lo que dejamos para el lector los comentarios que su imaginación le sugiera.

Nota complementaria. El uso de ecuaciones diferenciales no se limita a la distribución de un medicamento; puede extenderse a otros aspectos tal como su eliminación, tanto si ésta es exclusivamente urinaria como si es global. No es nuestro propósito abordar este aspecto, pero a fin de dar una idea elemental del mismo nos referiremos muy brevemente a la eliminación en un modelo monocompartmental con administración intravasal.

Así, por ejemplo, podemos presentar la ecuación diferencial que en estas condiciones nos va a permitir el cálculo de la cantidad eliminada E_t naturalmente en función de la cantidad presente en el compartimiento. Esta ecuación es $\frac{dE}{dt} = \lambda Q_t = \lambda Q_0 e^{-\lambda t}$, de resolución elemental inmediata: $E_t = Q_0(1 - e^{-\lambda t})$

2. CINÉTICA MONOCOMPARTIMENTAL EXTRAVASAL

Comparte con la anterior la ventaja de tratarse de un único compartimiento, lo cual simplifica todo tipo de cálculos, si bien el hecho de administrar el medicamento fuera de los vasos sanguíneos retarda su acción y requiere de más parámetros para el estudio de su cinética. Son múltiples las vías extravasales: inyectables de varios tipos, administración oral, etc. Existen también diferentes clases de vehículos de los fármacos: soluciones acuosas, emulsiones diversas, aplicaciones tópicas, ... Cada procedimiento dispone de parámetros por lo común diferentes, pese a lo cual existe una estructura general de planteamiento diferencial.

La ecuación común, que en este caso suministramos referida a cantidades del medicamento, es la siguiente: (κ es la tasa de absorción)

$$(4) \quad \frac{dQ}{dt} = kQ_0e^{-kt} - \lambda Q$$

Su equivalente, utilizando concentraciones, es la siguiente expresión:

$$(5) \quad \frac{dC}{dt} = kC_0e^{-kt} - \lambda C$$

En ambos casos se trata de ecuaciones diferenciales lineales de primer orden, aptas para resolverse mediante el procedimiento de Runge y Kutta. En el capítulo 7 de nuestro texto de Biomatemáticas desarrollamos la forma ordinaria de resolver este tipo de ecuaciones diferenciales. Debemos observar que el término correspondiente a la cinética de la absorción del preparado no presenta las características del orden uno. El segundo término es idéntico al de las fórmulas (1) y (2) propias de la cinética monocompartmental intravasal.

La solución analítica completa viene dada respectivamente en las dos fórmulas que siguen. Una forma detallada de llegar algebraicamente a esta solución aparece en el trabajo referido, aparte de otras obras clásicas.

$$(6) \quad Q_t = \frac{Q_0k}{k - \lambda}(e^{-\lambda t} - e^{-kt}) \quad C_t = \frac{C_0k}{k - \lambda}(e^{-\lambda t} - e^{-kt})$$

Ejemplo 2. Con los mismos datos del Ejemplo 1 presentamos la siguiente tabla en la que ya constan, por brevedad, los resultados obtenidos con la aplicación del procedimiento de Runge-Kutta, realizable mediante el correspondiente programa.

Tabla 3: $R - K$ significa Runge-Kutta

t (min)	Q_t	Q_{R-K}	C_t	C_{R-K}
10	438.401	438.401	10.060	10.060
20	642.193	642.193	14.736	14.736
30	707.230	707.230	16.229	16.229
40	693.962	693.961	15.924	15.924
60	567.743	567.740	13.027	13.028
90	348.925	348.916	8.007	8.006
120	194.337	194.328	4.459	4.459

Como “valores iniciales”, en las comprobaciones con el Runge-Kutta, hemos dado $x = 0$, $y = 0$, lo que está de acuerdo con lo anteriormente dicho, ya que en el momento *inmediatamente siguiente* a la administración extravasal no había pasado nada de medicamento a la sangre, compartimiento central y único en este modelo.

Los resultados de cualquiera de estas cuatro columnas de datos, debidamente colocados en un gráfico a escala ordinaria, como es el que sigue a estas líneas, dan lugar a una curva muy característica que se conoce con el nombre de **función de Bateman**⁷, que ya debe ser conocida de los lectores. Se utilizó en física para determinados tipos de desintegraciones nucleares, pero también es propia de administraciones “en bolo” extravasales de una dosis de medicamento, especialmente si consideramos modelos monocompartmentales. Sus características geométricas: máximo, punto de inflexión, áreas bajo la curva, etc son muy conocidas.

La función de Bateman la veremos en otras dos ocasiones diferentes cuando tratemos, más adelante, de las cinéticas bicompartimentales. El cálculo de los parámetros k, λ , de las fórmulas anteriores (constantes de absorción y de eliminación, respectivamente) se puede hacer de una manera elegante y programable a partir de tres valores de Q o de C , que cumplan las condiciones de que los tiempos de la segunda y tercera muestras sean, respectivamente, el doble y el triple que el de la primera muestra.

Cierto es que esto requiere un determinado grado de precisión en las mediciones, pero también constituye una ventaja el hecho de que el ordenador detecte los datos que no se ajustan a la función de Bateman (ver Nota 2).

El programa, del que disponemos su versión en QB64, presenta además la ventaja de que descarta los conjuntos de puntos que no cumplan la función de Bateman, y también

⁷Harry Bateman. 1882 – 1946.

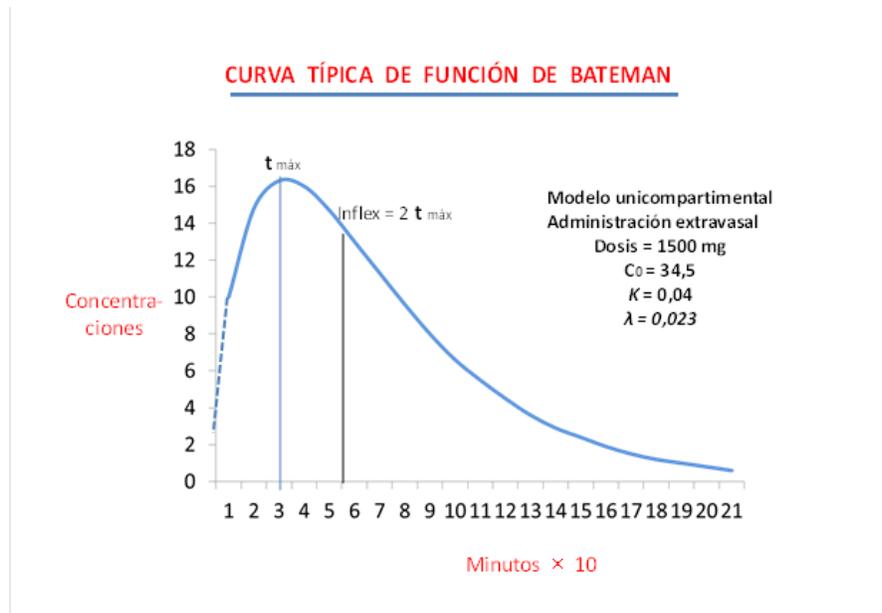


Figura 2

proporciona nuevos puntos para cualquier abscisa de tiempo que se le requiera y calcula los parámetros en muy diversas circunstancias, como posteriormente tendremos oportunidad de comprobar.

La fracción de absorción.- Cuando la administración de un fármaco se realiza por vía intravasal no hay duda de que la totalidad del mismo penetra en el compartimiento único, como es en este caso. Sin embargo, no ocurre siempre lo mismo cuando utilizamos la vía extravasal. Si, por poner un ejemplo, en nuestro supuesto paciente la dosis colocada hubiera sido de **1750** mg, y hubiéramos obtenido los resultados que hemos presentado, tan sólo se hubiera incorporado el 0.857 del fármaco administrado. Dicho en otras palabras, los cálculos se comportarían como si la absorción hubiera sido total para $Q_0 = 1500$ mg y $C_0 = 34.44$ mg/l. La fracción de absorción, cuando se conoce, se suele designar por F , en tantos por uno.

Tan solo se puede detectar un defecto de absorción si se comparan los resultados obtenidos con los que se obtendrían teóricamente por la misma dosis administrada por vía intravascular. Ningún programa puede detectar defectos de absorción a menos que hagamos el supuesto teórico apuntado. Nuestro programa trata los datos de manera multiplicativa, tal como decimos en el mencionado trabajo anterior, por lo que está libre de errores de manipulación de datos pero no de verificar la idoneidad de las entradas, a menos que los datos introducidos no sean compatibles con la función de Bateman.

Buen momento es éste para señalar las propiedades matemáticas de dicha función, poco tratadas en publicaciones y textos, que son ciertamente de muy fácil demostración y comprobación, siempre esta última al alcance del profesional de Ciencias de la Salud.

Propiedades de la función de Bateman.

- 1^a) El producto de todos los datos recogidos (Q ó C) por un mismo factor positivo real f no altera los valores k, λ hallados, pero los resultados Q_0, C_0 quedan multiplicados por f .
- 2^a) La suma o resta de una misma cantidad a todos los datos recogidos altera todos los resultados e incluso puede detectar el programa que la función no sea de Bateman.
- 3^a) El producto de los datos por un mismo número fijo no altera las abscisas (tiempos) del punto máximo de la curva ni del punto de inflexión.
- 4^a) El área bajo la curva queda multiplicada por f en todo caso.
- 5^a) La eliminación del fármaco en cada tiempo parcial queda multiplicada por f .
- 6^a) El valor del *clearance* o aclaramiento no se altera al multiplicar los datos por f .

3. CINÉTICA BICOMPARTIMENTAL INTRAVASAL

En este modelo damos ya un salto cualitativo en relación a los anteriores. En efecto, si los modelos monocompartimentales son relativamente controlables y responden a una realidad biológica, ahora existe ya un mayor grado de convencionalismo. En efecto, en el compartimiento denominado central se pueden tomar muestras para análisis, especialmente de sangre. No así sucede con el compartimiento periférico, que además de la imprecisión de sus fronteras resulta ser difícilmente accesible a las tomas de especímenes.

Dado que todas las extracciones de material de estudio han de proceder de manera forzosa del compartimiento central, se impone necesariamente establecer unas relaciones estables y fiables en la mutua composición de ambos. De todos son conocidas las dificultades que esto presenta, así como la inseguridad de los resultados deducidos de protocolos y fórmulas, que si bien pueden tener cierto grado de exigencia matemática, no es así en cuanto a lo que a precisión biológica se refiere. Este tipo de investigaciones se sigue realizando en

gran parte en animales de experimentación pero es en la especie humana de donde tenemos que sacar conclusiones convincentes.

Todas estas consideraciones no quitan el más mínimo interés a estos temas, ni se puede poner en duda la utilidad que puede derivarse de estos estudios. Famosos científicos, como Loo, Riegelman, Wagner, Nelson, Klein y una extensa lista muestran la preocupación investigadora de los últimos 60 años que han significado el asentamiento de la farmacocinética. Nuestro país no ha sido ajeno a estos esfuerzos, siendo la Escuela del profesor Rafael Cadórniga la más llamativa al respecto, con la publicación de un texto que es imprescindible en esta materia, obra de los Profesores José María Plá Delfina y Alfonso del Pozo Ojeda⁸, que ha venido a completar muy dignamente la tradicional y relativamente moderna obra de Milo Gibaldi y Donald Perrier⁹. Es justo destacar el papel que en estas investigaciones ha desempeñado la matemática y actualmente la informática.

Ecuaciones diferenciales.- Es difícil encontrar textos e incluso revistas que consignan acertadamente las ecuaciones diferenciales que sustentan la cinética bicompartimental, tanto cuando se efectúa la vía intra como la extravasal. En el primero de estos casos, o sea cuando se trata de administración intravasal, éstas son las mencionadas ecuaciones:

$$(7.1) \quad \frac{dQ_C}{dt} = -(k_{12} + \lambda)Q_C + k_{21}Q_P$$

$$(7.2) \quad \frac{dQ_P}{dt} = k_{12}Q_C - k_{21}Q_P$$

La misma expresión adoptan estas dos fórmulas cuando, en lugar de estudiar cantidades, investigamos concentraciones, sin más que sustituir la Q por la C respetando los subíndices. Los primeros miembros son expresiones diferenciales, referente la primera al compartimiento central y la segunda al periférico. El valor k_{12} representa la constante de tasa de paso del medicamento del compartimiento central al periférico. El valor k_{21} lo mismo, pero del compartimiento periférico al central. El valor λ (también designado como k_{10}) es la tasa de eliminación, no necesariamente toda ella por vía urinaria. En cuanto a los subíndices de Q , C se refiere al compartimiento central y P al periférico. El valor t es el tiempo, la variable independiente, como de costumbre.

Es muy importante percatarse desde el primer momento que estas dos ecuaciones constituyen un sistema, ya que las incógnitas Q_C, Q_P tienen el mismo valor en cada una de

⁸“Manual de iniciación a la Biofarmacia” Ed. Romargraf. Publicaciones. Univ. Barcelona. 1975.

⁹“Farmacocinética” Ed.Reverté, S.A. Barcelona. 1982.

ellas para cada valor del tiempo, puesto que se refieren al mismo sujeto. Constituyen, por tanto, lo que se denomina *un sistema de ecuaciones diferenciales lineales de coeficientes constantes*. Ambas son necesarias para obtener una solución correcta, por lo que cometen sin duda error, posiblemente por defectuosa asesoría, los autores que solo traen una de ellas en este punto del estudio. Obsérvese que todos sus términos son lineales, lo cual no quiere decir que lo sean las soluciones.

Existen muy variados procedimientos de solución de estos sistemas de ecuaciones. Nosotros, consecuentes con lo que venimos señalando, vamos a seguir el método numérico de Runge y Kutta, también aplicable en estos casos, cuya exactitud no tiene nada que envidiar a otros procedimientos empleados para este uso. La ventaja es que el programa nos dará simultáneamente los valores de Q (y en su caso de C) centrales y periféricos. Vamos a considerar un ejemplo tomado de textos nuestros anteriores ya referidos.

Ejemplo 3. Se administran a un paciente 180 mg de un medicamento, por vía intravenosa “en bolo”. Las concentraciones del mismo en sangre, a los tiempos que se indican en minutos, están en la Tabla 4.

Tiempo, en horas	Concentración, en mg/l
0.5	11.4734
1	8.9973
2	6.6213
3	5.6664
4	5.1838
6	4.6045
8	4.1572
9	3.9537
12	3.4026

Tabla 4

Ya es tiempo de recordar aquí las soluciones analíticas del sistema de ecuaciones diferenciales (7.1) y (7.2). Dado que puede estar resuelto para valores Q o para valores C , adoptando en ambos casos las mismas expresiones, esta vez lo transcribiremos en concentraciones, ya que los análisis de laboratorio nos suministran precisamente ese tipo de valores. En el compartimiento periférico lo ponemos en ambas formas. La solución detallada puede verse en la literatura¹⁰.

En el compartimiento central:

¹⁰Enfoque matemático de problemas básicos en farmacocinética- Genes y Gentes. Zaragoza, 2014.

$$(8.1) \quad C_{C(t)} = \frac{C_0}{\alpha - \beta} [(\alpha - k_{21}) e^{-\alpha t} + (k_{21} - \beta) e^{-\beta t}]$$

En el compartimiento periférico:

$$(8.2) \quad C_{P(t)} = \frac{C_0 k_{21}}{\alpha - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) ; \quad Q_{P(t)} = \frac{C_0 k_{12}}{\alpha - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t})$$

Nota. En la segunda de estas fórmulas, o sea en la (8.2), cuando se trate de Q , o sea de cantidades, hay que poner en el numerador del primer factor el valor k_{12} en lugar del k_{21} , debido a la diferencia de volúmenes de ambos compartimientos. Además, Q_0 en lugar de C_0 .

Alguna de estas tres últimas fórmulas puede parecer desconocida, por ejemplo la primera de ellas. Difiere de la tradicional en que los valores de A_0, B_0 se han sustituido por sus equivalentes en función de las constantes aquí representadas (Ver **nota final**). La fórmula (8.2) es también poco conocida pero resulta efectiva para calcular la cantidad o la concentración en el compartimiento periférico del medicamento administrado.

Para la resolución de los datos del Ejemplo 3, ésta aparece explicada en algunas de nuestras publicaciones anteriores (Nota 2 a pie de página). Disponemos también de un programa que calcula todos los parámetros a partir de cuatro valores de concentraciones de la tabla, con tal que los tiempos de toma de las muestras de sangre se sujeten a las condiciones: $t_1, 2t_1, 3t_1, 4t_1$. Es decir que, en relación al primero, los otros tres tiempos sean el doble, triple y cuádruple, respectivamente. En la muestra ofrecida en el ejemplo se puede resolver el problema de tres maneras distintas, ya que podemos tomar como primer tiempo tanto 1 minuto, como 2 minutos o como 3 minutos.

Obtenemos así los siguientes valores:

$$\begin{aligned} Q_0 &= 180 \text{ mg}, & A_0 &= 9.50, & B_0 &= 6.20, & C_0 &= 15.7, & C_{P0} &= 12.8^{11}, \\ \alpha &= 1.12, & \beta &= 0.05, & k_{12} &= 0.5792, & k_{21} &= 0.4725, & k_{10} &= \lambda = 0.1185, \\ \mathbf{Volum\ comp. central} &= 11,465 \text{ l}, & \mathbf{Volum\ comp. perif.} &= 14,054 \text{ l}. \end{aligned}$$

Recordemos que la relación de volúmenes, utilizada por Loo y Riegelman, es

$$\frac{\mathbf{Vol\ Central}}{\mathbf{Vol\ Perif}} = \frac{k_{21}}{k_{12}}$$

¹¹Es el C_0 correspondiente a la concentración "inicial" en el compartimiento periférico.

Tabla 5: **Modelo Bicompartimental Intravasal**

$t(h)$	Compartimiento central				Compartimiento periférico			
	Q_{ejplo}	Q_{R-K}	C_{ejplo}	C_{R-K}	Q_{ejplo}	Q_{R-K}	C_{ejplo}	C_{R-K}
0.5	131.5289	131.5278	11.4723	11.4721	39.3716	39.3720	2.8014	2.8015
1	103.1357	103.1341	8.9957	8.9956	60.8870	60.8874	4.3324	4.3324
2	75.8961	75.8943	6.6198	6.6197	77.7807	77.7809	5.5344	5.5344
3	64.9503	64.9502	5.6651	5.6651	80.4678	80.4664	5.7256	5.7255
4	59.4202	59.4211	5.1828	5.1828	78.6582	78.6560	5.5968	5.5967
6	52.7827	52.7836	4.6038	4.6039	72.0559	72.0540	5.1271	5.1269
8	47.6569	47.6565	4.1567	4.1567	65.2945	65.2940	4.6460	4.6459
9	45.3248	45.3239	3.9533	3.9533	62.1188	62.1188	4.4200	4.4200
12	39.0100	39.0084	3.4025	3.4024	53.4717	53.4728	3.8047	3.8048

Con estos valores y con la ayuda de funciones programables y comprobables del QB64, hemos compuesto la Tabla 5 de 9 columnas, donde también se indica el tiempo, incluyendo así mismo la evaluación de valores por el método de Runge y Kutta (R-K). Ante todo hemos de observar la excelente aproximación que proporciona el método de Runge y Kutta en este caso, tanto más encomiable cuanto mayor proceso de cálculo iterativo supone este tipo de programas. En lo tocante a valores periféricos, los datos que figuran en la columna del ejemplo y que hacen de patrones han sido obtenidos por el método clásico de las diferencias entre la dosis administrada y la suma de valores homólogos del compartimiento central y de los de eliminación

$$\text{Periférico} = \text{Dosis} - (\text{Central} + \text{Eliminado}) \text{ (Método del Sigma menos, } \Sigma^-)$$

Los valores iniciales que hay que suministrar para resolver el sistema de ecuaciones son, lógicamente, cero para el tiempo (variable x) y para la cantidad y la concentración en el compartimiento periférico (variable z), mientras que para el compartimiento central damos el valor $Q_0 = 180$ para la cantidad, y $C_0 = 15.7$ para la concentración (variable y). El programa coloca automáticamente los ceros y solicita la entrada en cada caso para Q o para C .

Cuando se manejan concentraciones hay que hacer un ajuste, si se utiliza el método de Runge y Kutta, al inquirir valores en el compartimiento periférico, debido a la corrección de volumen que hay que realizar, lo que se hace multiplicando el valor de concentración periférica resultante por el cociente k_{21}/k_{12} . El programa lo realiza de forma automática ya que ha solicitado previamente dichos valores.

Nota. Es también interesante, como decíamos, conocer las dos igualdades siguientes:

$$A_0 = \frac{C_0(\alpha - k_{21})}{\alpha - \beta} \quad B_0 = \frac{C_0(k_{21} - \beta)}{\alpha - \beta}$$

donde es fácil constatar que $A_0 + B_0 = C_0$.

De ahí que la fórmula (8.1) se pueda también expresar de la forma siguiente:

$$C_{C(t)} = A_0 e^{-\alpha t} + B_0 e^{-\beta t}$$

Nota. Recordatorio de otras igualdades interesantes.

$$\begin{aligned} \alpha + \beta &= k_{12} + k_{21} + \lambda & \alpha\beta &= \lambda k_{21} \\ \frac{C_0}{\lambda} &= \frac{A_0}{\alpha} + \frac{B_0}{\beta} & k_{21} &= \frac{\alpha B_0 + \beta A_0}{C_0} \end{aligned}$$

4. CINÉTICA BICOMPARTIMENTAL EXTRAVASAL

Este modelo es el que mayor complejidad presenta, si bien no es difícil solucionar los problemas habituales que hasta aquí hemos visto. Tan solo echamos de menos una fórmula directa que nos permita conocer los valores Q y C del compartimiento periférico. Esta fórmula “directa” nos falta pese a los variados caminos de que disponemos para llegar a su resolución.

Ejemplo 4. Según nuestra costumbre, nos valdremos de un ejemplo, que en esta ocasión será una continuación del último. Dado que los resultados los recibimos mediante el análisis de muestras de sangre recogidas en unos tiempos señalados por lo común de antemano, comenzaremos por presentar la relación de concentraciones en los tiempos ya conocidos. Recordemos que la dosis del fármaco administrado es de **180 mg** y que conocemos ya los valores de algunos parámetros que nos van a ser útiles también ahora. Estos valores son:

$$\begin{aligned} C_0 &= \mathbf{15.7}, \quad \alpha = \mathbf{1.12}, \quad \beta = \mathbf{0.05}, \quad \lambda = \mathbf{0.1185}, \quad k_{12} = \mathbf{0.5792}, \quad k_{21} = \mathbf{0.4725}, \\ \text{volumen comp. central} &= \mathbf{11.465}, \quad \text{íd perif.} = \mathbf{14.054} \end{aligned}$$

La principal dificultad que ha ofrecido este modelo ha sido conseguir una determinación aceptable de la constante que interviene en la primera fase de su cinética: la tasa

de absorción desde el lugar extravasal (donde se ha depositado el medicamento) hasta el compartimiento central, o sea la sangre. Este parámetro se ha designado usualmente como k_{01} o simplemente k . En el artículo varias veces referido comentamos cómo lo resolvemos nosotros. En este ejemplo su valor es $k_{01} = 1.17457$

Las concentraciones en sangre, en los tiempos que se indican, están en la Tabla 6.

Tiempo, en horas	Concentración, en mg/l
0.5	5.8562
1	7.6989
2	7.4912
3	6.4556
4	5.6978
6	4.8609
8	4.3497
9	4.1324
12	3.5542

Tabla 6

Ante todo hemos de consignar las dos ecuaciones diferenciales que constituyen el sistema, cuya solución nos dará los valores de las cantidades y de las concentraciones. Las ecuaciones de las concentraciones son las mismas poniendo C en lugar de Q .

$$(9.1) \quad \frac{dQ_c}{dt} = k_{01}Q_0e^{-k_{01}t} - (k_{12} + \lambda)Q_C + k_{21}Q_P$$

$$(9.2) \quad \frac{dQ_P}{dt} = k_{12}Q_C - k_{21}Q_P$$

A la vista de estas ecuaciones llaman la atención varias cosas. En primer lugar son más complicadas que cualquiera de las anteriores. Por otra parte, el primer término de la (9.1) presenta un factor exponencial, idéntico al que hemos visto en (5), propio de una cinética de orden mayor que uno, presente en la evaluación cuantitativa de los fenómenos de absorción. Es grande la similitud entre estas dos fórmulas, ambas idóneas para tratar las cinéticas extravasales. En cuanto a la (9.2) es idéntica a la (7.2) ya que ambas rigen el intercambio entre el compartimiento central y el periférico.

Las anteriores fórmulas se refieren a cantidades de medicamento presentes en determinados tiempos en el compartimiento central y en el periférico. Las relativas a concentraciones son exactamente iguales, sin más que cambiar la Q por C , como tantas veces hemos indicado.

La resolución de las anteriores ecuaciones lleva a la postre a la siguiente fórmula que expresamos en términos de concentraciones.

$$(10) \quad C_t = C_0 k_{01} (M_1 e^{-\alpha t} + M_2 e^{-\beta t} + M_3 e^{-k_{01} t})$$

Los valores M_i , aunque son muy sabidos, vale la pena recordarlos aquí.

$$M_1 = \frac{k_{21} - \alpha}{(k_{01} - \alpha)(\beta - \alpha)} \quad M_2 = \frac{k_{21} - \beta}{(k_{01} - \beta)(\alpha - \beta)} \quad M_3 = \frac{k_{21} - k_{01}}{(K_{01} - \alpha)(K_{01} - \beta)}$$

Su suma $M_1 + M_2 + M_3$ ya sabemos también que vale cero en todo caso. La forma de resolver estas ecuaciones también está publicada profusamente. Por cierto, es éste buen momento para recordar que la resolución del sistema de ecuaciones diferenciales que hemos visto, (9.1) y (9.2) se puede realizar por el método de Runge y Kutta, sin necesidad de resolverlas analíticamente y que disponemos del oportuno programa para ello. El mismo programa proporciona los valores Q y C , tanto centrales como periféricos, así como su suma con la finalidad que luego veremos.

Antes de mostrar la tabla con los resultados de todos estos datos, en una presentación similar a la de la tabla anterior, diremos que los valores iniciales que deben introducirse son iguales a cero, tanto para el tiempo (x , en el programa) como para los valores del compartimiento central (y , en el programa) y los del periférico (z , en el programa). La introducción la realiza automáticamente el ordenador.

También debemos repetir la advertencia de que el programa aplica de forma automática la corrección adecuada para obtener el valor de las concentraciones en el compartimiento periférico, multiplicando cada resultado por el factor k_{21}/k_{12} .

Los resultados, presentados sobre los datos del Ejemplo 4, constan en la forma indicada en la tabla que a continuación insertamos. En casi todas las líneas figuran cuatro cifras decimales, cuyo objeto es redondear a milésimas los resultados. El procedimiento de Runge-Kutta es muy aceptable aunque en este caso pierde algo de su habitual precisión.

Nota. Otra igualdad, cuya deducción es fácil y ha sido explicada en las publicaciones que hemos citado, es la siguiente:

$$\frac{1}{k_{01}\lambda} = \frac{M_1}{\alpha} + \frac{M_2}{\beta} + \frac{M_3}{k_{01}}$$

Tabla 7: Modelo Bicompartimental Extravasal

$t(h)$	Compartimiento central				Compartimiento periférico			
	Q_{ejplo}	Q_{R-K}	C_{ejplo}	C_{R-K}	Q_{ejplo}	Q_{R-K}	C_{ejplo}	C_{R-K}
0.5	67.1906	67.1388	5.8605	5.8560	10.4456	10.4369	0.7432	0.7426
1	88.3046	88.2593	7.7021	7.6982	29.0229	29.0038	2.0651	2.0637
2	85.8825	85.8698	7.4909	7.4898	59.2805	59.2586	4.2181	4.2165
3	73.9932	73.9963	6.4539	6.4540	73.5813	73.5686	5.2356	5.2347
4	65.3044	65.3105	5.6960	5.6965	77.7203	77.7163	5.5301	5.5298
6	55.7157	55.7251	4.8597	4.8604	74.5841	74.5905	5.3070	5.3074
8	49.8602	49.8752	4.3489	4.3502	68.1030	68.1214	4.8458	4.8471
9	47.3703	47.3899	4.1317	4.1335	64.8442	64.8712	4.6139	4.6159
12	40.7449	40.7899	3.5539	3.5578	55.8436	55.9104	3.9735	3.9783

5. OTRAS TRES FORMAS DE EVALUACIÓN DEL COMPARTI-MIENTO PERIFÉRICO EN LA CINÉTICA BICOMPARTIMENTAL

Exceptuando el procedimiento de cálculo numérico de Runge-Kutta, que ya hemos mencionado en cada uno de los cuatro apartados últimos, existen otros procedimientos, hasta cierto punto poco o nada utilizados, que presentamos a continuación y que son los siguientes:

- 1 – Fórmula simplificada “sigma menos”.
- 2 – Resolución “abreviada” de los sistemas de ecuaciones.
- 3 – Funciones de “Bateman” auxiliares.

5.1. Fórmula “sigma menos”

Es la más utilizada en la actualidad y consiste en manejar cantidades de medicamento en cada compartimiento, teniendo en cuenta que las concentraciones se pueden deducir después fácilmente. De esta manera disponemos de una identidad general dentro del modelo matemático, muy posiblemente distinto de la realidad biológica. El esquema de esta identidad es el siguiente.

**Cantidad en el compartimiento periférico =
 Dosis administrada – (cantidad en el compartimiento central+
 cantidad de medicamento eliminada+
 cantidad de medicamento remanente en el lugar de la administración).**

Este último término, evidentemente, es igual a cero en el caso de la administración intravasal. En términos matemáticos y teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde la administración, podemos escribir como ya sabemos:

$$Q_{Pt} = Q_0 - (Q_C(t) + Q_E(t) + Q_R(t))$$

donde $Q_C(t)$, es la cantidad de medicamento en el compartimiento central en el tiempo t ; $Q_E(t)$ es la cantidad de medicamento eliminado en el mismo tiempo; $Q_R(t)$ es la cantidad remanente en el lugar extravasal donde ha sido depositada.

Ahora bien, la cantidad de medicamento eliminado en un tiempo t es el área bajo la curva de concentraciones multiplicada por la constante λ de eliminación. El lector puede encontrar estas fórmulas en la publicación referenciada¹². Se trata en este caso de una simple operación de integración. El resto de valores nos resultan conocidos.

Es éste el momento de decir que los recursos informáticos de que hoy disponemos nos permiten elaborar el programa QB64 que realiza todos los cálculos a partir de los datos generales. Este programa, seguramente presente o trasladable a otros similares, admite también las simplificaciones algebraicas correspondientes, con lo que el cálculo puede realizarse con rapidez y exento de errores, dependiendo la precisión del resultado de la de los datos que se suministren al ordenador. En el supuesto de tener que realizar evaluaciones consecutivas de un mismo caso, el programa dispone de una subrutina que se mantiene durante todo el proceso.

Estas fórmulas, ya “simplificadas” son las que a continuación insertamos, cuya simbología ya conocemos:

¹²“*Enfoque matemático de problemas básicos en farmacocinética*”. Academia de Farmacia del Reino de Aragón. Sesión del 8 de junio de 2016.

a – Administración intravasal:

$$(11) \quad Q_{P(t)} = Q_0 \left[1 - \frac{1}{C_0} \left[A_0 \left(\frac{\lambda}{\alpha} + e^{-\alpha t} \right) \left(1 - \frac{\lambda}{\alpha} \right) + B_0 \left(\frac{\lambda}{\beta} + e^{-\beta t} \right) \left(1 - \frac{\lambda}{\beta} \right) \right] \right]$$

b – Administración extravasal¹³:

$$(12) \quad Q_{P(x)} = Q_0 \left[1 - \left[k \left(\frac{M_1}{\alpha} (\lambda + (\alpha - \lambda) e^{-\alpha x}) + \frac{M_2}{\beta} (\lambda + (\beta - \lambda) e^{-\beta x}) + \frac{M_3}{k} (\lambda + (k - \lambda) e^{-kx}) + e^{-kx} \right) \right] \right]$$

En los mismos programas se indica cómo proceder para evaluar las concentraciones del medicamento en cada compartimiento en lugar de las cantidades globales, para lo cual hay que tener en cuenta el volumen de distribución de los diferentes compartimientos. Este volumen viene dado por la conocida relación de Loo y Riegelman:

$$\frac{\text{Vol Central}}{\text{Vol Perif}} = \frac{k_{21}}{k_{12}}$$

Antes de concluir este apartado es obligatorio recordar que estamos tratando de modelos matemáticos, que pueden no coincidir con la realidad biológica, pero que correctamente empleados nos ayudan a acercarnos a dicha realidad e incluso a interpretarla de la mejor forma posible dentro de nuestras actuales posibilidades.

5.2. Resolución de los sistemas de ecuaciones

Vamos a ocuparnos ahora de los sistemas de ecuaciones diferenciales que nos permiten resolver, con las limitaciones que en su momento indicábamos, la cinética bicompartimental en sus variedades intravasal (ecuaciones (7.1) y (7.2)) y extravasal (ecuaciones (9.1) y (9.2)).

Los procedimientos matemáticos clásicos para dicha resolución son de diversos tipos. Uno de los más empleados es transformarlas en ecuaciones de segundo orden, mediante nuevas derivaciones, y resolver sus ecuaciones características. Nosotros, en este caso, vamos a proceder de distinta manera, sin excluir ni mucho menos la metodología apuntada. Simplemente intentamos una “simplificación” a sabiendas de que pueden intercalarse errores como

¹³Aquí k es la conocida k_{01} . El resto de símbolos son los ya sabidos.

consecuencia de la misma, pero perfectamente evitables con un conocimiento matemático suficiente.

Al igual que antes, trataremos sucesivamente de la administración intravasal y extravasal del medicamento.

a – Administración intravasal:

La suma, miembro a miembro, de las ecuaciones (7.1) y (7.2), realizando las simplificaciones de términos iguales con signo opuesto, proporciona este resultado que aquí referimos a cantidades globales y no a concentraciones:

$$\frac{dQ_t}{dt} + \frac{dP_t}{dt} = -\lambda Q_t \quad \text{o sea} \quad dQ_t + dP_t = -\lambda Q_t dt$$

donde Q_t es la cantidad en el compartimiento central y P_t la cantidad en el compartimiento periférico. Integrando, entre 0 y t , por términos, y despejando P_t resulta:

$$P_t = -Q_t + Q_0 - \lambda \int_0^t Q_t dt \quad \text{o sea} \quad P_t = Q_0 - (Q_t + \lambda [\text{área bajo curva } Q_t]_0^t)$$

Con lo que hemos llegado a la fórmula sustractiva, o Σ^- , que mencionábamos en el correspondiente apartado anterior. Recordemos que $\lambda \times$ **área bajo la curva de cantidades** es la eliminación de medicamento entre los tiempos 0 y t .

b – Administración extravasal:

De la misma manera que antes, sumando las ecuaciones (9.1) y (9.2), obtenemos, una vez realizadas las simplificaciones:

$$\frac{dQ_t}{dt} + \frac{dP_t}{dt} = k_{01}Q_0e^{-k_{01}t} - \lambda Q_t \quad \text{o sea} \quad dQ_t + dP_t = (k_{01}Q_0e^{-k_{01}t} - \lambda Q_t)dt$$

de donde, integrando sus términos entre 0 y t , como antes, obtenemos:

$$P_t = Q_0(1 - e^{-k_{01}t}) - \left(Q_t + \lambda \int_0^t Q_t dt \right) = -\lambda Q_t$$

o sea

$$P_t = Q_0 - (Q_0e^{-k_{01}t}Q_t + \lambda [\text{área bajo curva}]_0^t)$$

donde $\lambda \times \text{área}_t$ es la eliminación de medicamento entre los tiempos 0 y t . Con lo que llegamos a parecida conclusión que en el caso anterior, adaptada esta vez a la administración extravasal del medicamento. También aquí esta última fórmula es la transcripción correcta y exacta del método “sigma menos”

En estos dos últimos casos, la fórmula (16) , más adelante expuesta en §6.4, nos permite pasar de cantidades a concentraciones y viceversa. Las fórmulas anteriores son igualmente válidas si sustituimos la Q de cantidades por la C de concentraciones.

5.3. Funciones de “Bateman”

Fueron utilizadas inicialmente en mediciones del grado de desintegración de sustancias radiactivas, y no mucho más tarde en farmacocinética como hemos visto.

La forma general de la función de Bateman es la que a continuación recordamos, esta vez referida a cantidades.

$$Q_t = \frac{Q_0 k}{k - \lambda} (e^{-\lambda t} - e^{-kt})$$

Para generalizar la situación, digamos que k representa la tasa de incorporación o de absorción, mientras que λ es la tasa de eliminación. La igualdad de valores de k en el numerador y el denominador del quebrado es fundamental para la constancia del valor de Q_0 , o en su caso de C_0 . En las adaptaciones de esta fórmula, para que conserve su carácter, sólo podemos modificar el k del numerador, sustituyéndolo por el valor conveniente v para lo que se pretenda evaluar, con lo que la función aunque ya no sea la de Bateman será “Bateman-like”. Eso sí, de acuerdo con la primera de las propiedades que señalábamos en su momento, el valor útil de Q_0 vendrá multiplicado por el del cociente v/k . Lo mismo podemos decir de C_0 . Este es el caso de la fórmulas (8.2). A estos nuevos valores les llamaremos Q'_0 y C'_0 .

Nosotros, en estas líneas, vamos a aplicar lo que acabamos de señalar para el uso correcto de esta función modificada en los dos casos de la cinética bicompartimental en que hallamos funciones de Bateman, esto es: en la determinación de valores de Q_t y de C_t en el compartimiento periférico cuando la administración del medicamento es intravasal, y en la evaluación de la suma de valores centrales y periféricos para cada tiempo t cuando la administración ha sido extravasal. En ambos casos puede ser muy útil el empleo del Programa “Bateman.bas” del QB64.

5.3.1. COMPARTIMIENTO. PERIFÉRICO INTRAVASAL.

De acuerdo con las fórmulas (8.2) el valor k del numerador ha de ser igual a k_{12} para las cantidades y k_{21} para las concentraciones. El resto de valores k ha de ser igual a α y los valores λ igual a β . Por la propiedad primera ya citada, en este mismo supuesto, $Q'_0 = \mathbf{93.085}$ y $C'_0 = \mathbf{8.119}$.

Como consecuencia de lo que estamos comentando, si queremos utilizar la función de BATEMAN “pura” para realizar evaluaciones analíticas de los valores en diferentes tiempos del compartimiento periférico en la cinética intravasal, debemos sustituir Q_0 y C_0 por su producto por k_{12}/α para las cantidades y por k_{21}/α para las concentraciones. En estos casos el numerador mencionado contendría el valor α en lugar del correspondiente k_{ij} con lo que manejaríamos una función de Bateman “pura” y no “like”, como lo son las de la fórmula (8.2).

El lector puede tomarse la molestia de realizar estas comprobaciones con la ayuda si lo prefiere de los Programas “.bas” indicados antes. Para simplificarle el trabajo, sugerimos que compruebe la igualdad de los numeradores en el caso de nuestro ejemplo: $\alpha Q'_0 = k_{12} Q_0$ O sea: $\mathbf{1.12 \times 93.085 = 0.5792 \times 180 = 104.255}$. Lo mismo ha de suceder en el caso de concentraciones.

5.3.2. SUMA DE VALOR Q CENTRAL Y VALOR Q PERIFÉRICO EXTRAVASAL

Es de interés considerar esta suma de valores porque, conocido uno de ellos, digamos el del compartimiento central, que viene ya calculado mediante fórmulas analíticas seguras, si conocemos esta suma se pueden evaluar con exactitud los valores del compartimiento periférico por simple diferencia. No olvidemos que estamos ahora tratando de la cinética bicompartimental de medicamentos administrados por vía extravasal (inyecciones no endovenosas, vía digestiva, etc).

La función de Bateman, que ya hemos dicho que se ajusta a esta suma, puede ser utilizada en su forma “pura” o bien como “like function” según hemos indicado. No olvidemos que en ningún caso estamos autorizados a manipular más que sobre el segundo factor del numerador de la función, factor ciertamente fijo, con la variante natural de actuar sobre Q_0 o sobre C_0 si queremos que la función de Bateman utilizada sea “pura”.

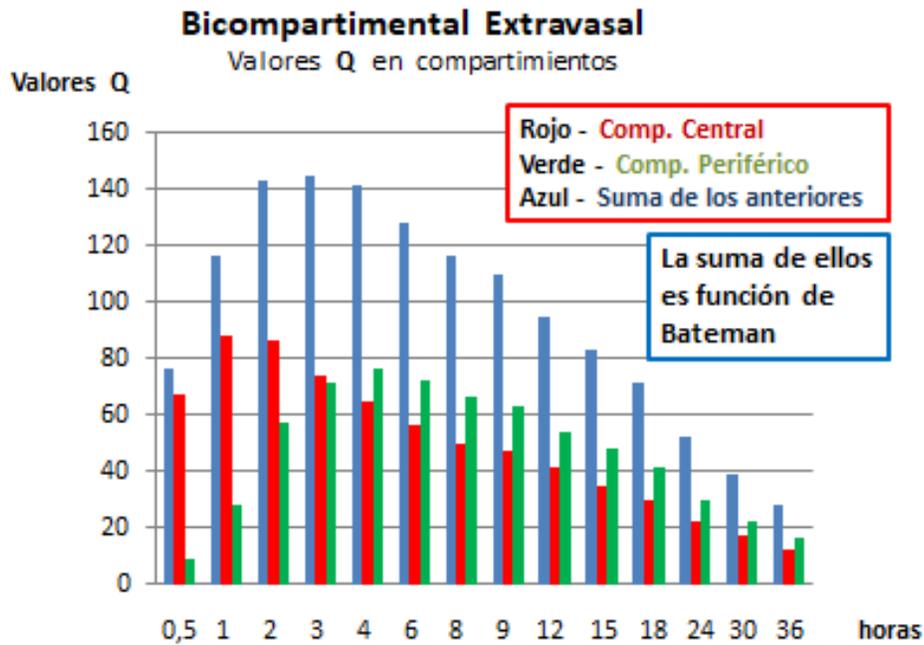


Figura 3

Resulta, por consiguiente, imprescindible evaluar los valores de k y de λ de esta nueva función. Ello se consigue mediante la aplicación de las siguientes fórmulas.

$$k = k_{01}(\alpha - \beta); \quad \lambda = \beta$$

Queda por determinar el valor Q_0 ó C_0 , según queramos utilizar la fórmula “like” o la “pura”. Pero esto último es ya mera consecuencia de lo que hemos dicho. Con los datos de nuestro ejemplo, $k = 1.17457 \times (1.1202 - 0.05) = 1.257$.

El valor de β ya hemos visto que es $\beta = 0.05$. Queda por determinar el valor Q'_0 , que es

$$Q'_0 = \frac{k_{01}}{k} Q_0 = \frac{1.17457}{1.257} \times 180 = 168.196$$

Así pues, siguiendo con el ejemplo, podemos establecer la suma de valores Σ (central + periférico) como

$$\text{Forma "pura":} \quad \Sigma Q_t = \frac{Q'_0 k}{k - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-k t})$$

$$\text{Forma "like":} \quad \Sigma Q_t = \frac{Q_0 k_{01}}{k - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-k t})$$

Solo nos queda comprobar que $Q_0'k = Q_0k_{01} = \mathbf{211.42}$, como así es. Respecto de las concentraciones obraríamos de parecida manera, sin más que tener en cuenta las correcciones de volumen varias veces señaladas.

En la Tabla 8 mostramos los valores de Q en el compartimiento periférico obtenidos mediante la fórmula (12) (*sigma menos*) y el procedimiento del que estamos tratando ahora. Puede apreciarse la total coincidencia, excepto en el valor del Q periférico correspondiente a la primera fila (tiempo = 0.5) , que tan solo difiere en 26 centésimas.

tiempo	Q periférico Σ^-	Q perif Bateman
0.5	10.4456	10.7063 *
1	29.0229	29.0229
2	59.2805	59.2805
3	73.5813	73.5813
4	77.7203	77.7203
6	74.5841	74.5841
8	68.1030	68.1030
9	64.8442	64.8442
12	55.8436	55.8436

Tabla 8

Para terminar este apartado intentaremos dar respuesta ahora a una interesante pregunta: ¿podrían determinarse las **concentraciones** de un medicamento en el compartimiento periférico utilizando la técnica que acabamos de exponer? Se entiende que estamos tratando todavía de una cinética bicompartimental extravasal.

La respuesta es que, en general, **no**. La razón de ello es que las concentraciones están en función del volumen de distribución del medicamento, y este volumen es diferente en ambos compartimientos. Si volvemos a las fórmulas (8.2) , relativas a la cinética bicompartimental intravasal, podemos apreciar que en la de la concentración en el compartimiento periférico figura el factor k_{21} , mientras que en la estimación de la cantidad ese mismo factor es k_{12} . Lo mismo sucede aquí ya que hay que aplicar estas “correcciones” debidas a los diferentes volúmenes, que también se aplican en todos los procedimientos de este tipo.

Ahora bien, el intento de deducir las concentraciones en lugar de las cantidades nos obliga a multiplicar unos datos por un factor y otros por un factor distinto del anterior, lo cual, en virtud de las propiedades de la función de Bateman, por lo general hace perder a la nueva función obtenida esta característica, resultando inaplicable. Este inconveniente no se presenta al tratar de las cantidades de medicamento presentes en cada compartimiento.

Estos inconvenientes desaparecen si utilizamos la fórmula (16) más adelante expuesta. Así es como hemos calculado los valores que figuran en la Tabla 9 de resultados, a partir del valor del Q periférico.

tiempo	Q periférico Σ^-	Q perif Bateman
0.5	0.7432	0.7618 *
1	2.0651	2.0651
2	4.2181	4.2181
3	5.2356	5.2356
4	5.5301	5.5301
6	5.3070	5.3070
8	4.8458	4.8458
9	4.6139	4.6139
12	3.9735	3.9735

Tabla 9

Nota. Si calculamos la función de Bateman partiendo de los valores de la suma “central + perif” en los tiempos 1, 2, 3, obtenemos para $Q_{P(0,5)} = \mathbf{10.4678}$ y para $C_{P(0,5)} = \mathbf{0.7450}$. Los valores de las tablas se han obtenido a partir de los tiempos 2, 4, 6; ya que partir de valores extremos distorsiona los resultados. Por otra parte, el rápido ascenso de los valores de la función de Bateman hasta alcanzar el máximo, exige también una mayor precisión en las evaluaciones que la que aquí hemos aplicado al modelo

Eso equivale a haber calculado las concentraciones en el compartimento periférico dividiendo las correspondientes cantidades por el volumen de distribución de dicho compartimento, que en nuestro ejemplo es $V_p = \mathbf{14.054}$. La precisión es también absoluta en la tabla anterior, con la pequeña desviación de la concentración de la primera fila, correspondiente al tiempo 0.5 (menos de 2 centésimas), lo cual era lógico esperar.

Por último, seguimos considerando relativamente más segura la fórmula basada en el “sigma menos”, pese a que ésta tampoco es “infalible” aunque sí bien planteada.

6. COMPLEMENTOS

A petición de los supervisores de este artículo, ampliamos la información que hemos dado sobre los procedimientos para determinar la cantidad y la concentración de un medicamento en el compartimento periférico en el caso de un modelo bicompartimental.

6.1. ADMINISTRACIÓN INTRAVASAL

Las ecuaciones (7.1) y (7.2), que ya sabemos que forman un sistema, se pueden poner en forma matricial:

$$\begin{bmatrix} -(k_{12} + \lambda) & k_{21} \\ k_{12} & -k_{21} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Q_C \\ Q_P \end{bmatrix}$$

O sea, en el ejemplo:

$$\begin{bmatrix} -\mathbf{0.6977} & \mathbf{0.4725} \\ \mathbf{0.5792} & -\mathbf{0.4725} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Q_C \\ Q_P \end{bmatrix}$$

La ecuación característica y los valores propios de la matriz del sistema son¹⁴:

$$\lambda^2 + \mathbf{1.1702}\lambda + \mathbf{0.0560}$$

$$\lambda_1 = -\mathbf{0.049982}$$

$$\lambda_2 = -\mathbf{1.120218}$$

que puede comprobarse que coinciden con los exponentes de β y α respectivamente en el ejemplo que hemos utilizado para este tipo de cinética. Es interesante ver que los valores primitivamente utilizados son los de las constantes que representan las “tasas de paso” de un compartimiento al otro, es decir los k_{ij} propios de cada caso. A partir de ellos se determinan los demás valores. La consecuencia que se deduce de esto es que cualquier modificación en los valores de la matriz del sistema obligaría a replantearse el modelo.

Las fórmulas (8.1) y (8.2) son el resultado de resolver este sistema de ecuaciones diferenciales. También existe, como sabemos, la fórmula indirecta pero “segura”, también llamada Σ^- , a la que ya hemos hecho referencia.

6.2. ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL

En este apartado la documentación encontrada, tanto en publicaciones nacionales como internacionales es escasa y confusa. Si bien están correctamente descritos los pormenores referentes a determinaciones en el compartimiento central, no sucede lo mismo con el periférico, donde abundan la imprecisión y la casi total ausencia de referencias. Podemos decir

¹⁴ “Aproximación a la Biomatemática desde las Ciencias de la Salud” 2.3.1

que tan solo se utiliza la consabida regla de la sustracción (*método sustractivo o “sigma menos”*) que no tenemos por qué repetir ya que ha quedado descrito con anterioridad. Intentaremos proporcionar a continuación una solución a esta cuestión.

Una consideración especial

Queda por consiguiente una pregunta clave. Así como en el caso del modelo bicompartimental intravasal disponíamos de fórmulas de cálculo directo de Q_t y de C_t (8.2), ¿no habrá alguna parecida que nos permita abordar este mismo cálculo en el caso bicompartimental extravasal? La respuesta es que, si la hay, nosotros no la conocemos ni la hemos visto expresada en ninguna publicación. Con esto no queremos decir que no existan medios de realizar con exactitud este tipo de cálculos.

Existen algunas soluciones aproximadas para la resolución de valores en función del tiempo, tanto de cantidades ($Q_{P(t)}$) como de concentraciones ($C_{P(t)}$), en el **compartimiento periférico** en el caso de la dinámica **bicompartimental** cuando el medicamento se administra por **vía extravasal**. Sin embargo, estas aproximaciones son más bien “groseras” por lo que resulta mucho más aceptable la realización del método de Runge y Kutta, tanta veces citado, que proporciona aproximaciones muy suficientes aparte de que está al alcance de profesionales no matemáticos de Ciencias de la Salud. Nosotros mismos hemos encontrado algunas de estas aproximaciones, poco fiables, empleando variantes del método **predicor – corrector**.

Una solución exacta del sistema (9.1), (9.2) ha quedado detallada en §5.2 mediante la suma miembro a miembro de las dos ecuaciones del sistema, eliminando los términos que se neutralizan. Resulta así, y es matemáticamente correcto, el contenido de §5.1 en el que se demuestra que procediendo de esta forma actuamos según el mencionado método del Σ^- , totalmente adaptado al modelo matemático propuesto. Otra cosa sería la realidad biológica.

No hay ninguna dificultad por el hecho de que la fórmula adecuada (12) sea un poco “complicada”. Siempre se podrá presentar “más simplificada” al igual que se hace con la fórmula (10) en la que se hace uso de los valores M_1, M_2, M_3 , ya explicados en el apartado §4. Una de estas simplificaciones podría ser la siguiente.

$$(13) \quad Q_{P(t)} = Q_0 [1 - \{k_{01} (H_1 + H_2 + H_3) + e^{-k_{01}(x)}\}]$$

en la que el miembro a la izquierda del signo = significa “cantidad de medicamento en el tiempo t , en el compartimiento periférico”. x es igual al tiempo t y los H_i ($i = 1, 2, 3$) son:

$$\begin{aligned} H_1 &= \frac{M_1}{\alpha} (\lambda + (\alpha - \lambda)e^{-\alpha x}) \\ H_2 &= \frac{M_1}{\beta} (\lambda + (\beta - \lambda)e^{-\beta x}) \\ H_3 &= \frac{M_1}{k_{01}} (\lambda + (k_{01} - \lambda)e^{-k_{01}x}) \end{aligned}$$

Con lo cual resulta ya muy fácil llevar los datos a un programa informático, para el cual sirve también perfectamente la fórmula (13), con lo que este problema queda ya resuelto de manera definitiva y sin necesidad de buscarse complicaciones innecesarias.

Aún queda otro punto por aclarar. Lo que acabamos de decir se refiere a la evaluación o cálculo de cantidades globales de medicamento. ¿Cómo procederemos cuando se trate del cálculo de concentraciones? Es muy sencillo y lo sabemos ya, puesto que se trata de sustituir el primer factor del segundo miembro de la fórmula (13) que quedaría ahora así:

$$(14) \quad C_{P(t)} = \frac{C_0 k_{21}}{k_{12}} [1 - \{k_{01} (H_1 + H_2 + H_3) + e^{-k_{01}(x)}\}]$$

6.3. ADMINISTRACIÓN INTRAVASAL

Lo mismo podemos aplicar a la fórmula (11), para el cálculo de concentraciones en el compartimiento periférico, en tiempo x , con una cinética bicompartimental **intravasal**. Haciendo:

$$\begin{aligned} h_1 &= A_0 \left(\frac{\lambda}{\alpha} + e^{-\alpha x} \right) \left(1 - \frac{\lambda}{\alpha} \right) \\ h_2 &= A_0 \left(\frac{\lambda}{\beta} + e^{-\beta x} \right) \left(1 - \frac{\lambda}{\beta} \right) \end{aligned}$$

quedaría de esta forma:

$$(15) \quad C_{P(t)} = \frac{C_0 k_{21}}{k_{12}} [1 - C_0 (h_1 + h_2)]$$

6.4. Crítica, comentarios, sugerencias.

Desde luego llama la atención la ausencia general de este tipo de fórmulas, tanto en las publicaciones nacionales como en las extranjeras, ciertamente que en contraste con el hallazgo de fórmulas “directas” referentes al compartimiento periférico en la administración intravascular que en este artículo hemos recogido en (8.2).

Dos defectos, ya señalados anteriormente, debemos resaltar aquí y ahora.

Un primer defecto, del que ya hemos hablado es que el volumen de distribución, diferente en los dos compartimientos, no entra en el planteamiento de las ecuaciones bicompartimentales presentadas, lo que nos obligó a incluir factores “rectificatorios” en las fórmulas (8.2), ya que en la primera de ellas (bicompartimental intravascular, *concentración* en compartimiento periférico) figura el factor k_{21} , y en la segunda (*cantidad*, en lugar de *concentración*) el factor k_{12} , fórmula esta última citada por cierto en la traducción del Gibaldi-Perrier.

Dado que los volúmenes de distribución son constantes dentro de cada caso, es fácil introducir la rectificación oportuna, cosa también posible en el cálculo numérico mediante el procedimiento de Runge y Kutta. El lector podrá apreciar en su momento estas mismas rectificaciones en nuestros programas informáticos, lo cual hace que éstos proporcionen resultados ya corregidos.

Ciertamente que los propios Loo y Riegelman intentaron solucionar esta carencia, y hemos visto la forma de utilizar su conjetura, no demostrada, que estima el volumen de distribución periférico en función del central y de las constantes k_{12} y k_{21} , como sabemos. Sus resultados los hemos utilizado en las correcciones señaladas.

Es éste el momento de **sugerir** una manera muy sencilla de calcular las concentraciones de un medicamento en el compartimiento periférico, válida tanto en el caso de administración intravascular del fármaco como extravascular. Para ello utilizamos los datos ya calculados de las cantidades en cualquier tiempo, que multiplicamos por un factor fijo en cada paciente. Este factor es $\frac{C_0 k_{21}}{Q_0 k_{12}}$ con lo que la fórmula general y su recíproca quedan así:

$$(16) \quad C_{P(t)} = \frac{C_0 k_{21}}{Q_0 k_{12}} Q_{P(t)} \quad Q_{P(t)} = \frac{Q_0 k_{12}}{C_0 k_{21}} C_{P(t)}$$

Es fácil ver que se aprovecha la razón de volúmenes **central/periférico** y que se sustituye Q_0 por C_0 , o viceversa. Con esto simplificamos el cálculo al máximo. El lector puede

comprobarlo sobre las tablas de valores que hemos dado al tratar de las cinéticas bicompartimentales. Por cierto, en todos nuestros ejemplos de este artículo el valor del factor por el que hay que multiplicar $Q_{P(t)}$ para obtener $C_{P(t)}$ es **0.071154**... Esto permite que los programas de cálculo suministren simultáneamente *cantidades y concentraciones*. Obsérvese que consideramos primario el cálculo de las cantidades en cada tiempo.

Un segundo defecto del mencionado modelo matemático lo constituye el hecho de que en su planteamiento no se tiene en cuenta que la eliminación de los medicamentos también puede tener lugar en el compartimiento periférico, cosa que es omitida en estos modelos. Alguna alusión hacen a este respecto Gibaldi y Perrier en su conocido tratado de Farmacocinética, si bien no aportan ninguna solución comprobada al mismo. Esto nos motiva para dar entrada al último epígrafe de este artículo.

6.5. Aclaración en cinética bicompartimental

Los cálculos abreviados de cantidad y de concentración Q, C , de medicamento, administrados por vía intravascular y extravascular, en el compartimiento periférico se encuentran respectivamente en en las fórmulas (11) , (15). Los de la administración extravascular en las fórmulas (12) y (13) la cantidad, y [14] la concentración. Las razones de su separación en el texto obedecen al orden natural de exposición y a la posterior incorporación de este apartado §6.

7. MODELOS CATENARIOS

Recordemos que los modelos que hasta ahora hemos tenido en cuenta son **modelos mamilares**, caracterizados porque todo el aporte y toda la eliminación del medicamento se hacen por medio del compartimiento central. Si consideramos la posibilidad de algún tipo parcial de eliminación por compartimiento/s periférico/s tenemos que hablar de **modelos catenarios**.

Retomando los últimos párrafos anteriores, hemos de señalar que Gibaldi Y Perrier citan cifras orientativas para evaluar esa tasa de eliminación por el compartimiento periférico: el denominado valor de $k_{20} = \frac{\alpha\beta}{k_{12}}$, que en nuestro ejemplo valdría aproximadamente $k_{20} = \mathbf{0.0967}$. No creemos sea muy válida esta expresión, ni que baste añadirla a las que ya tenemos, pues se trata de diferente tipo de modelo, ya que el que manejamos está estructurado como mamar y el nuevo sería catenario al permitir parte de eliminación medicamentosa por un compartimiento distinto del central.

Esta carencia afecta incluso a la que hemos denominado *fórmula buena* del método sus-tractivo. Si existe (y así lo planteamos ahora) algún grado de eliminación del medicamento en el compartimiento periférico, éste no es tenido en cuenta en un modelo planteado bajo la premisa de que toda la eliminación tiene lugar únicamente en el compartimiento central.

Consecuentemente con lo que estamos exponiendo ahora, las ecuaciones (7.2) y (9.2) adoptarían esta expresión:

$$\frac{dQ_P}{dt} = k_{12}Q_C - (k_{21} + k_{20})Q_P$$

Bajo este enfoque el error afecta no solo a la “*fórmula buena*” sino también a todos los cálculos basados en ella, incluida la solución del correspondiente sistema de ecuaciones diferenciales. Los métodos de Runge-Kutta darían, no obstante, soluciones a este sistema modificado, resultados que hemos recogido en las tablas que presentamos a continuación, sin entrar en discusiones acerca de su adecuación a la realidad.

Tabla 10: Nueva tabla con los datos del compartimiento periférico corregidos para un valor $k_{20} = 0,0967$ (Vía intravasal) (Modelo catenario)

Resolución por el método de Runge-Kutta

tiempo	Cantidad				Concentración			
	Central		Periférico		Central		Periférico	
	Mamil	Caten	Mamil	Caten	Mamil	Caten	Mamil	Caten
0.5	131.5278	131.454	39.3720	38.418	11.4721	11.466	2.8015	2.734
1	103.1341	102.690	60.8874	57.932	8.9956	8.957	4.3324	4.122
2	75.8943	73.796	77.7809	70.237	6.6197	6.437	5.5344	4.998
3	64.9502	60.543	80.4664	60.835	5.6651	5.281	5.7255	4.898
4	59.4211	52.615	78.6560	63.670	5.1828	4.589	5.5967	4.530
6	52.7836	41.840	72.0540	52.143	4.6039	3.649	5.1269	3.710
8	47.6565	33.753	65.2940	42.217	4.1567	2.944	4.6459	3.004
9	45.3251	30.341	62.1188	37.962	3.9533	2.646	4.4200	2.701
12	39.0084	22.048	53.4728	27.592	3.4024	1.923	3.8048	1.963

Las diferencias son notables

Tabla 11: Nueva tabla con los datos del compartimiento periférico corregidos para un valor $k_{20} = 0,0967$ (Vía extravasal) (Modelo catenario)

Resolución por el método de Runge-Kutta

tiempo	Cantidad				Concentración			
	Central		Periférico		Central		Periférico	
	Mamil	Caten	Mamil	Caten	Mamil	Caten	Mamil	Caten
0.5	67.1388	76.628	10.4369	15.438	5.8560	5.854	0.7426	0.730
1	88.2593	88.120	29.0038	28.013	7.6982	7.686	2.0637	1.993
2	85.8698	84.855	59.2586	55.000	7.4898	7.401	4.2165	3.913
3	73.9953	71.253	73.5686	65.288	6.4540	6.215	5.2347	4.645
4	65.3105	60.376	77.7163	65.663	5.6965	5.266	5.5298	4.672
6	55.7251	46.405	74.5905	56.651	4.8604	4.048	5.3074	4.031
8	49.8752	37.115	68.1214	46.277	4.3502	3.237	4.8471	3.293
9	47.3899	33.323	64.8712	41.652	4.1335	2.907	4.6159	2.964
12	40.7899	24.197	55.9104	30.292	3.5578	2.111	3.9783	2.155

Las diferencias son verdaderamente notables

Antes de dar por terminado este artículo surge una última pregunta. ¿Vale la pena elaborar un modelo en el que intervengan los factores que acabamos de discutir, para intentar darle unas soluciones completas? La opinión mundial de los expertos en farmacocinética es negativa al respecto. Tienen razón a nuestro juicio, pues, aparte de las mayores dificultades que entrañaría el hacerlo así, está la realidad de que los nuevos modelos tampoco serían completos.

No olvidemos que lo que se puede pedir a los modelos matemáticos es que ayuden a resolver problemas parciales de las realidades biológicas. Todo lo que sea salirse de estas premisas es salirse de la propia matemática. Tampoco puede caer en saco roto la advertencia a nuestros profesionales de Ciencias de la Salud, en los tiempos actuales, de que una necesidad que tienen para seguir investigando es el manejo del cálculo numérico y de los métodos sencillos informáticos, en lo que tanto venimos insistiendo.

Nota. La validez de los valores consignados en estas tablas está condicionada por lo que hemos comentado anteriormente. El modelo aquí ya no es mamilar sino catenario. Los valores “mamilares” son los vistos repetidas veces, obtenidos en estas últimas tablas, por el método de Runge-Kutta para facilitar en lo posible las comparaciones.

Nota. La introducción del valor $k_{20} = \mathbf{0.0967}$ en las ecuaciones (7.2) y (9.2), sustituyendo el coeficiente k_{21} por $(k_{21} + k_{20})$, daría lugar a valores propios diferentes en la matriz básica

de los sistemas; esto es: $\beta = -0.1016$, $\alpha = -1.1608$, con lo que el resto de constantes k_{ij} también podrían ser diferentes que las que hasta aquí hemos manejado. No obstante hemos conservado por razones biológicas los valores k_{12}, k_{21}, λ utilizados hasta ahora.

8. CONCLUSIÓN

Nos habíamos propuesto presentar de forma clara e inequívoca las ecuaciones diferenciales cuya solución permite desarrollar los tipos aquí estudiados de farmacocinética compartimental. No se ha pretendido hacer un estudio exhaustivo del tema, sino dejar claros puntos algún tanto confusos en obras clásicas y actuales.

Es innegable el papel que a día de hoy juegan la informática y el cálculo numérico en el esclarecimiento de estos problemas. Por otra parte es preciso reconocer que la precisión de las mediciones de niveles en sangre de muchos medicamentos va ganando en calidad cada año que transcurre.

El profesional de Ciencias de la Salud interesado en estos aspectos puede por sí mismo, con una leve pero buena asesoría matemática, resolver la mayoría de los problemas que aquí hemos discutido, siempre que disponga de un mínimo de conocimientos y de los programas informáticos necesarios.

El autor, que dispone de todos los programas informáticos a que nos hemos referido en las anteriores líneas, ha preparado una versión en QB64 de los mismos, que podrá servir gratuitamente por vía electrónica, junto con un folleto explicativo de su uso, a quienes estén interesados en ellos.

Por último, las ecuaciones diferenciales que hemos utilizado, aunque son correctas no son completas, como también hemos comprobado, y no lo son porque en ellas no pueden entrar todas las condiciones biológicas que realmente suceden. Como modelos matemáticos sirven, y bien, pero no dejan de ser modelos aunque, como todos ellos, procuren acercarse lo más posible a la realidad. El entender esto es fundamental para enfocar acertadamente la actual Biomatemática.

Nota. El autor agradece a los Profesores D. Mariano Mateo Arrizabalaga y a D. Ignacio Andrés Arribas, ambos miembros de número de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, las modificaciones del texto que le han sugerido, y de modo especial al primero de ellos las precisiones en lo que a terminología farmacológica se refiere.

ANEXO

Valores utilizados en los ejemplos de las cinéticas bicompartimentales:

$Q_0 = 180$	$\alpha = 1.1202$	$\lambda = k_{10} = 0.1185$	$M_1 = 11.094458$
$C_0 = 15.7$	$\beta = 0.04998$	$k_{01} = 1.17475$	$M_2 = 0.3510027$
			$M_3 = 11.44546$
$A_0 = 9.50186$	$k_{12} = 0.5792$	Vol. central = 11.465	
$B_0 = 6.19814$	$k_{21} = 0.4725$	Vol. perifér = 14.054	

En el planteamiento de las ecuaciones diferenciales entran únicamente las tasas k_{ij} .

Orden a seguir en la evaluación de parámetros:

Es imprescindible conocer la dosis administrada, así como la vía de administración y el tipo de modelo matemático compartimental.

Se parte siempre de los valores de las concentraciones en sangre del medicamento.

Para iniciar los cálculos, seguir instrucciones de las Propositiones 1 y 2 del artículo ya mencionado: “Cálculo matemático de parámetros básicos en Farmacocinética”. 1.3.c y 2.1

A fin de ganar en precisión, conviene recalcular los valores de los exponentes α, β por el procedimiento indicado en §6 “Complementos” de este mismo artículo.

Las constantes que son expresión de tasas biológicas k_{ij} no varían aunque cambie la vía de administración del medicamento.

Fórmulas fundamentales expresadas en este Artículo:

- (1) Cinética unicompartimental intravasal “en bolo”. Ecuación diferencial Q_t
- (2) Cinética unicompartimental intravasal “en bolo”. Ecuación diferencial C_t
- (3) Cinética unicompartimental intravasal “en bolo”. Solución general.
- (4) Cinética unicompartimental extravasal Ecuación diferencial Q_t
- (5) Cinética unicompartimental extravasal Ecuación diferencial C_t

- (6) Cinética unicompartimental extravasal Ecuación diferencial. Solución general.
- (7) Cinética bicompartimental intravasal. Sistema de ecuaciones diferenciales.
- (8) Cinética bicompartimental intravasal. Soluciones a las anteriores.
- (9) Cinética bicompartimental extravasal. Sistema de ecuaciones diferenciales.
- (10) Cinética bicompartimental extravasal. Solución en compartimiento central.
- (11) Cinética bicompartimental intravasal. Solución simplificada Σ^- en compart. periférico.
- (12) Cinética bicompartimental extravasal. Solución simplificada Σ^- en compart. periférico.
- (13) Cinét. bicompart. extravasal. Solución Σ^- en compart. Perifér. Q_t Fórmula abreviada.
- (14) Cinét. bicompart. extravasal. Solución Σ^- en compart. Perifér. C_t Fórmula abreviada.
- (15) Cinét. bicompart. intravasal. Solución Σ^- en compart. Perifér. C_t Fórmula abreviada.
- (16) Cinéticas bicompartimentales: cambio mutuo recíproco entre concentraciones y cantidades, para tiempos iguales, en compartimiento periférico.

