

La función de Bateman en farmacocinética

Miguel Andériz López

Real Academia de Medicina de Zaragoza

miguel.anderiz@gmail.com

Introducción

En algunas de las Ciencias de la Salud, especialmente en Farmacia y en Medicina, se considera la denominada “**Función de Bateman**” en los estudios de Farmacocinética, casi de forma exclusiva cuando se trata de la distribución de un medicamento administrado por vía extravasal en una cinética monocompartimental.

El matemático que estudió esta función, Harry Bateria (1882 – 1946), inglés de nacimiento, la aplicó inicialmente al conocimiento de ciertas formas de desintegración molecular, y destacó por sus investigaciones en Física Matemática, especialmente en los campos de la Electrología y de la Óptica, siendo posteriormente aplicada la función que lleva su nombre al terreno de modelos farmacocinéticos.

No pretendemos en este artículo realizar un estudio exhaustivo en el último aspecto mencionado, pero sí completar lo habitualmente explicado en la literatura científica sobre este tema, destacando cuestiones que no hemos visto comentadas en las publicaciones que han sido objeto de nuestro estudio. Nos limitaremos a los modelos uni¹ y bicompartimentales, de tipo mamar, que son los más usados en este terreno.

Si bien hemos ya incluido en otros trabajos anteriores la mayoría de lo que aquí vamos a considerar, y que en su momento serán citados, no estará de más realizar una presentación unitaria del tema y sus aplicaciones. Cuando dichos trabajos sean debidos al autor del presente artículo, no se mencionará su nombre en las citas referidas.

¹Unicompartimental y monocompartimental son sinónimos.

1. Bases biomatemáticas

Conviene dejar claros algunos puntos por lo general ya conocidos. En los estudios de farmacocinética monocompartimentales el único compartimiento es la sangre y los órganos más irrigados: hígado, encéfalo, corazón, riñones, etc. Cuando se establece un modelo bicompartimental, el llamado compartimiento central está integrado por los órganos que acabamos de señalar y el resto de órganos constituyen el denominado compartimiento periférico.

Todas las mediciones de la dinámica de un fármaco se realizan a partir de muestras tomadas del compartimiento central, y lo que se suele medir es la concentración del medicamento en dicho medio. Si tanto los aportes como la eliminación del medicamento suponemos a efectos prácticos que se efectúan por medio de este compartimiento hablamos de modelos mamilares; si las eliminaciones, bien sean por metabolización o por excreción u otros procedimientos tienen lugar también en el compartimiento o compartimientos periféricos, decimos que el modelo es catenario.

Consideraremos en este estudio tan solo el caso de uno o dos compartimientos, y que tanto en un supuesto como en el otro el medicamento es administrado directamente por vía intravasal (a la sangre) o por vía extravasal (cutánea, digestiva, etc; inyectable, oral, etc). Otros modelos más complicados son menos utilizados en investigación.

El valor de la cantidad total, o dosis, del fármaco aplicado es naturalmente conocido. Sujetas a la precisión de las determinaciones analíticas que posteriormente se realicen están las concentraciones en sangre y las pérdidas del medicamento ya sean éstas por metabolización o por excreción del mismo. No entraremos en la consideración de temas como las dosis repetidas, el porcentaje de absorción del fármaco cuando la administración del mismo no es intravasal, y otros variados supuestos.

La función de Bateman es generalmente utilizada en el estudio de la dinámica de medicamentos administrados por vía extravasal en un modelo monocompartimental. Aquí desarrollaremos también otros posibles escenarios.

Dado que las cinéticas farmacodinámicas se realizan en tiempo continuo, el correcto planteamiento de los correspondientes modelos matemáticos debe hacerse mediante ecuaciones diferenciales. En este caso, la ecuación a resolver es la siguiente

$$(1) \quad \frac{dC}{dt} = kC_0e^{-kt} - \lambda C$$

en la que C es la concentración del fármaco, k es la tasa de absorción desde el lugar extravascular de la administración del mismo hasta el único compartimiento de este modelo, la sangre, y λ es la tasa de eliminación del medicamento por cualquier mecanismo que se produzca. La expresión C_0 se refiere a la concentración del medicamento en el momento inicial en dicho único compartimiento, e es la base del sistema de logaritmos naturales.

Así planteada la ecuación diferencial anterior es lineal, cuya correcta resolución proporcionará la concentración en sangre (único compartimiento del modelo) en un determinado tiempo t cuyo tipo de cinética es superior a la de orden 1, y cuya forma de resolverla se muestra en la cita² a pie de página. También se puede realizar por métodos numéricos, entre los que destaca el de Runge y Kutta³. De este último procedimiento, al alcance de todos los profesionales de Ciencias de la Salud, disponemos de un programa de ordenador, en QB64, que ponemos a disposición de los lectores que nos lo soliciten.

La solución de la ecuación (1) es la siguiente:

$$(2) \quad C_t = \frac{C_0 k}{k - \lambda} (e^{-\lambda t} - e^{-kt})$$

A la que corresponde el siguiente gráfico que viene representado por la función de Bateman.

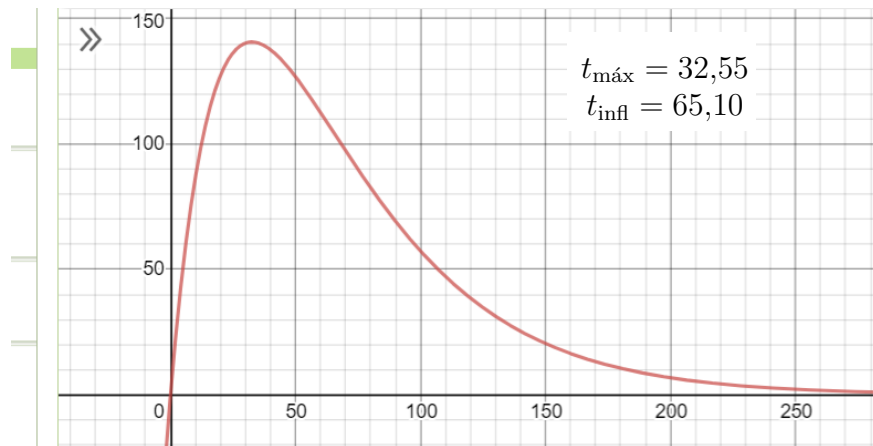


Gráfico 1: Función de Bateman.

² *Aproximación a la Biomatemática desde las Ciencias de la Salud*, 7.3.2

³ *Aproximación a la Biomatemática desde las Ciencias de la Salud*, 7.4.2

Este gráfico, realizado mediante el programa “Graficador de cónicas”, está confeccionado con los datos del Ejemplo 1, a partir de las cantidades de medicamento en sangre (modelo unicompartimental) pero no de las concentraciones. Aun así se han dividido por 10 los valores que han servido para la confección del mismo. Podemos decir que la “forma” de la curva viene dada por las cantidades contenidas dentro del paréntesis, mientras que su “estiramiento vertical” depende exclusivamente del valor del quebrado (factor) que está fuera del paréntesis.

El máximo de la función de Bateman y el punto de inflexión corresponden respectivamente a los siguientes valores, como es fácil demostrar derivando respecto del tiempo, t , la fórmula (2) e igualando a cero.

$$(3) \quad t_{\text{máx}} = \frac{\ln k - \ln \lambda}{k - \lambda} \quad t_{\text{infl}} = \frac{2(\ln k - \ln \lambda)}{k - \lambda}$$

En el gráfico siguiente se representan ambas curvas, la correspondiente a concentraciones y la propia de las cantidades. El valor del primer factor (el quebrado) es constante, igual en el primer caso a 80.99 y en el segundo a 3529, por lo que su cociente en cada determinación será igual 43.58, que es el volumen de distribución del fármaco como se puede comprobar.

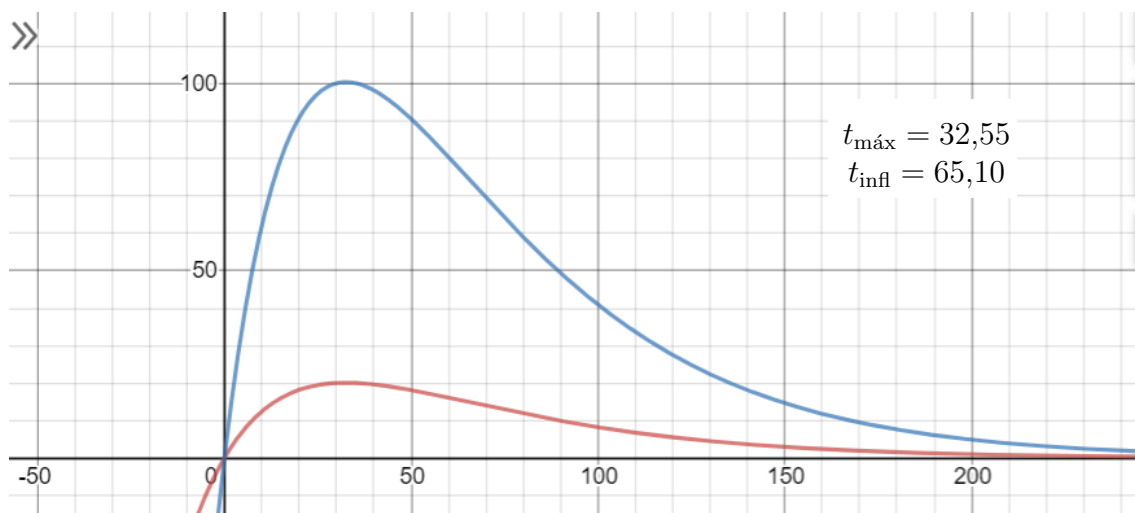


Gráfico 2: Comparación de curvas de cantidades y de concentraciones

La curva superior (en azul en el gráfico) corresponde a cantidades; la inferior (en rojo) a concentraciones. También están confeccionadas con los datos del Ejemplo 1, pero a efectos de limitación de espacio y claridad del gráfico, el valor del primer factor (constante) ha

sido de 500 para la curva de cantidades, y de 100 para la de concentraciones. Con lo que las ordenadas de la curva superior son 5 veces mayores que las de la inferior en igualdad de abscisas. En realidad, como antes hemos dicho, deberían ser 43.58 veces mayores. Lo mismo podemos señalar de las respectivas áreas bajo la curva.

1.1. *Propiedades de la función de Bateman*

Se pueden deducir automáticamente de la fórmula (2). Se refieren tanto a las concentraciones, C_i , como en su caso a las cantidades del medicamento, Q_i [AL18].

- 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, f , 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 el factor f en cualquier intervalo de tiempo que se considere.
- 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 .

1.2. *Cómo comprobar si una función es de Bateman*

Hay varias maneras de saberlo. La más simple de ellas tal vez sea, una vez obtenidos los valores de los parámetros que entran en la fórmula, C_0 , k , λ , comprobar la exactitud de los valores de la concentración del medicamento de los que dispongamos. Esta tarea se puede realizar también fácilmente utilizando programas informáticos de los que disponemos de una versión en QB64.

En un artículo nuestro anterior [AL16] demostramos la forma de hallar una solución algebraica elemental a la ecuación de Bateman que consiste en resolver la ecuación de segundo grado $Ax^2 - Bx + C = 0$ en la que $A = 1$, $B = \frac{C_2}{C_1}$, $C = \frac{C_3}{C_1}$, donde C_i son las

concentraciones del fármaco en sangre en tiempos t_i , tales que $t_2 = 2t_1$, $t_3 = 3t_1$. Las raíces de la ecuación cumplen las igualdades siguientes:

$$x_1 = e^{-\lambda t_1}, \quad x_2 = e^{-kt_1}.$$

De donde es fácil, tomando logaritmos naturales, obtener los valores de k y de λ . Ordinariamente los programas informáticos avisan cuando los datos no se ajustan a una función de Bateman, y también pueden calcular la concentración del medicamento en un tiempo determinado, fuera de los que sirvieron para los cálculos iniciales, lo cual les permite juzgar sobre la exactitud de la formula analizada.

Aun así habrá que tener en cuenta circunstancias como las concentraciones en el compartimiento periférico en las cinéticas bicompartimentales, debidas al diferente volumen de difusión de ambos compartimientos en este supuesto. Avanzaremos, no obstante, que en los programas de cálculo por el procedimiento de Runge y Kutta, este problema se encuentra previsto y solucionado. De todas formas, haremos referencia a él posteriormente, en el momento oportuno.

2. Bateman en la farmacocinética

En lo que podemos llamar la farmacocinética elemental, esto es la monocompartimental y la bicompartimental, hemos detectado tres circunstancias que sugieren otras tantas aplicaciones de la función de Bateman al cálculo, y que son:

- 1) Cinética monocompartimental vía extravasal.
- 2) Cinética bicompartimental intravasal, compartimiento periférico.
- 3) Cinética bicompartimental extravasal, suma de compartimientos central y periférico.

Sobre las bases de lo anteriormente dicho, iremos señalando las peculiaridades de cada una de estas tres circunstancias.

2.1. *Cinética monocompartimental vía extravasal*

Es el prototipo de la aplicación de la función de Bateman. Todo lo hasta aquí expuesto hemos dicho que es aplicable a este tipo de cinética. Sin embargo, ahora no solo se trata de

contemplar concentraciones de medicamento en el único compartimiento tenido en cuenta, sino también de calcular cantidades globales de dicho medicamento en tal compartimiento.

Aquí entra en juego una nueva consideración. En efecto, las cantidades son el producto de la concentración por el volumen de distribución de dicho compartimiento, también llamado *volumen de distribución*. En virtud de las propiedades antes señaladas a la función de Bateman, no hay ninguna modificación de los tiempos pero sí de los guarismos. Esto quiere decir que podemos operar lo mismo con las cantidades que con las concentraciones, sin más que tener en cuenta que la cantidad es igual a la concentración por el volumen de distribución. En la práctica se calcula el volumen de distribución dividiendo una cantidad por la concentración en el mismo tiempo. No olvidemos que la dosis de medicamento administrada nos proporciona el valor de la cantidad en tiempo cero.

Por consiguiente, la cantidad total presente en el compartimiento en el tiempo t , obedece a la siguiente fórmula:

$$(4) \quad Q_t = \frac{Q_0 k}{k - \lambda} (e^{-\lambda t} - e^{-kt})$$

Para el cálculo de Q_t se puede proceder similarmente a como lo hemos hecho con C_t en la fórmula (2), teniendo en cuenta que Q_0 es la dosis administrada.

No es necesario señalar a estas alturas que los diversos valores de Q_t según los tiempos se ajustan a la función de Bateman en este caso. Según nuestra costumbre seguiremos la exposición sobre la base de un ejemplo ya comentado en otras publicaciones [AL18]. La dosis, por vía subcutánea fue de **1.500 mg** de medicamento. Se han reseñado aparte las cantidades, Q_t , y las concentraciones, C_t , del fármaco en sangre. Hay que advertir que a nuestro alcance está evaluar mediante análisis químico las concentraciones en cada tiempo explorado pero no las cantidades totales salvo que conozcamos el volumen de distribución. También se han anotado los resultados de aplicar el método de Runge-Kutta de cálculo numérico, donde se puede apreciar la gran aproximación obtenida.

Ejemplo 1. Presentamos la siguiente tabla en la que ya constan también, por brevedad, los resultados obtenidos con la aplicación del procedimiento de Runge-Kutta, realizable mediante el correspondiente programa. Según costumbre, el punto es la coma decimal.

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

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

Tabla 1: R-K significa Runge – Kutta

la sangre, compartimiento central y único en este modelo.

El valor de C_0 puede calcularse, a partir de cualquier concentración C_t en un tiempo t , despejando C_0 en la fórmula (2), lo que da lugar a

$$(5) \quad C_0 = \frac{C_t(k - \lambda)}{k(e^{-\lambda t} - e^{-kt})}$$

El volumen de distribución en sangre (compartimiento único en este caso) se halla sin más que dividir la dosis administrada, Q_0 , por C_0 .

Estos resultados se han obtenido utilizando la función de Bateman que aparece en las fórmulas (2) y (4) anteriores. Con los datos de la Tabla 1 se pueden calcular, ya sea directamente ya mediante programa informático, los parámetros del ejemplo, que son: $Q_0 = 1500$, $C_0 = 34,42$, $k = 0,04$, $\lambda = 0,023$. El volumen de distribución resulta por lo tanto ser $V_d = \frac{Q_0}{C_0} = \frac{1500}{34,42} = 43,58$ l.

Para la comprobación de que la cantidad y la concentración siguen una función de Bateman dependiente del tiempo, podemos tomar, de acuerdo con lo anteriormente dicho, las siguientes ternas de valores correspondientes a los tiempos $t, 2t, 3t$: (10,20,30), (20,40,60), (30,60,90) y ninguna más en este ejemplo. Es aconsejable no tomar todos los valores de tiempo muy pequeños, ya que la “subida” de la función de Bateman es de muy rápida pendiente antes de alcanzar su máximo, por lo que nos expondríamos a cometer errores importantes en las determinaciones analíticas. No hay que olvidar que ahora estamos manejando modelos matemáticos, que pueden ser diferentes en determinados casos de los resultados reales, estando estos resultados expuestos a varias causas de error: absorción incompleta del medicamento, imprecisiones de las determinaciones realizadas, etc.

2.1.1. CONCEPTOS COMPLEMENTARIOS

Podemos aplicar una parte de los conceptos expuestos en otra de nuestras recientes publicaciones [AL20] para completar este apartado, como son las *áreas bajo curvas de concentración y de cantidades*, la *eliminación del medicamento*, el *aclaramiento* y las principales relaciones entre las correspondientes fórmulas. Estos conceptos son de tipo general, siendo aplicables a todos los supuestos farmacocinéticos, pero lo que nos interesa considerar ahora es su aplicación concreta a la función de Bateman.

Consideremos el área bajo **curva de concentraciones** y la cantidad eliminada, todo ello desde la administración del fármaco hasta el tiempo t .

Área bajo curva de concentraciones:

$$(6) \quad A_t = \frac{C_0}{\lambda(k - \lambda)} [k(1 - e^{-\lambda t}) - \lambda(1 - e^{-kt})]$$

Cantidad eliminada:

$$(7) \quad A_t = \frac{Q_0}{k - \lambda} [k(1 - e^{-\lambda t}) - \lambda(1 - e^{-kt})]$$

Si se tratase del área bajo **la curva de cantidades**, sustituiríamos en la fórmula del área de concentraciones la cantidad constante C_0 por la también constante Q_0 , y dado que $Q_0 = C_0 \times V_d$ (V_d es el Volumen de distribución del medicamento), el resultado sería el área bajo la curva de cantidades, en virtud de las propiedades de las integrales, que es el valor del área bajo la curva de concentraciones multiplicado por el volumen de distribución. El cálculo de las áreas se realiza por integración (formal o numérica); el de E_t se deduce abajo.

En cuanto a las relaciones entre estas fórmulas, dado que las expresiones entre corchetes son iguales en ambos casos, podemos automáticamente calcular los cocientes:

$$(8) \quad \frac{E_t}{A_t} = \lambda \frac{Q_0}{C_0} = \lambda V_d = \text{Aclaramiento.}$$

Otra forma de expresar el área bajo la curva de cantidades, $ABCQ_t$, sería, consecuentemente con lo que acabamos de señalar:

$$(9) \quad ABCQ_T = A_t \times V_d = \frac{E_t}{\lambda}.$$

Y cuando el tiempo t tiende a infinito se deduce de las fórmulas anteriores:

$$(10) \quad A_\infty = \frac{C_0}{\lambda}, \quad E_\infty = Q_0, \quad \text{ABCQ}_\infty = \frac{Q_0}{\lambda}.$$

El lector puede asumir el trabajo de comprobar con sus propios medios que los valores de las fórmulas (6) hasta la (10), ambas inclusive, aplicadas a los datos del ejemplo anterior, para un tiempo $t = 40$, por ejemplo, son los siguientes:

$$A_{40} = 501,775, \quad E_{40} = 502,941, \quad \text{ACL} = 1,00234, \quad \text{ABCQ}_{40} = 21867$$

$$A_\infty = 1496,52, \quad E_\infty = 1500, \quad \text{ABCQ}_\infty = 65217,39.$$

Nótese que aquí la coma indica separación y el punto es la coma decimal.

Advertencia importante

El lector puede comprobar, tomando solamente una cifra decimal válida en las cantidades que no se expresan como números enteros en el ejemplo 1, que acabamos de manejar, que se pueden descubrir equivalencias inesperadas. Por citar algunas de ellas, veríamos que con los datos ya manejados podemos observar que sensiblemente se verifican:

$$A_t = E_t, \quad \frac{C_0}{Q_0} = \lambda, \quad \frac{1}{\lambda} = V_d.$$

Con un poco de imaginación podemos pensar que hemos descubierto nuevas identidades que hasta ahora no había detectado nadie. Nada más erróneo. Si hubiéramos efectuado el mismo ejemplo con otros datos de partida, podríamos ver que ninguna de las “igualdades” que figuran en esta advertencia se cumple.

Esto demuestra de paso que los llamados **contraejemplos** pueden jugar un papel decisivo, ya que están al alcance de todos y poseen, como en este caso, un valor verdadero. La correcta aplicación de la lógica matemática, a partir de las identidades básicas ciertas es la única forma de deducir nuevas igualdades, que no han de ser rehusadas por los posibles contraejemplos a los que sometamos los resultados.

De todo esto se vuelve a deducir la necesaria asistencia de verdaderos expertos en matemáticas en este tipo de trabajos. Desgraciadamente hemos podido comprobar que esta asistencia falla en muchas más ocasiones que las que sería de desear.

2.2. Cinética bicompartimental intravasal, c. periférico

Milo Gibaldi y Donald Perrier [Gib82], utilizando las transformadas de Laplace, resuelven el sistema de ecuaciones diferenciales propio de la cinética bicompartimental por vía intraasal, que para el compartimiento periférico dan los siguientes resultados:

$$(11) \quad C_{P(t)} = \frac{C_0 k_{21}}{\alpha - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t})$$

$$(12) \quad Q_{P(t)} = \frac{Q_0 k_{21}}{\alpha - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t})$$

Este apartado puede consultarse en una reciente publicación nuestra [AL18]. Aquí nos llaman la atención las semejanzas que presentan estas dos fórmulas con la función de Bateman, y efectivamente, en virtud de las propiedades anteriormente mencionadas, lo son, como se puede confirmar por el uso de los mencionados programas citados en §1.2.

Las letras C y Q se refieren, respectivamente, a Concentraciones y Cantidades. Los subíndices de las mismas, P , indican el compartimiento periférico. Los símbolos C_0 , Q_0 deben entenderse como propios del compartimiento central, así como las letras griegas α , β , ya conocidas. Los parámetros k_{21} , k_{12} tienen aquí como misión compensar las diferencias del volumen de distribución central y periférico del medicamento.

En ambas fórmulas, en el numerador del primer factor, llama la atención que la letra α , que debería figurar si las funciones de Bateman fueran “puras”, ha sido sustituida por k_{21} , k_{12} . Las funciones no dejan por eso de ser de Bateman, pero algunas de sus características son alteradas, especialmente los resultados de C_0 y de Q_0 , por lo cual decimos que son funciones de Bateman “like”.

Corolario. *Despejando en las fórmulas (11) y (12) el paréntesis, e igualando después, obtenemos fácilmente:*

$$C_{P_t} \frac{1}{C_0 k_{21}} = Q_{P_t} \frac{1}{Q_0 k_{12}}$$

Y ahora, multiplicando sucesivamente por cada uno de los denominadores, obtenemos

$$(13) \quad Q_{P_t} = C_{P_t} \frac{Q_0 k_{12}}{C_0 k_{21}}, \quad C_{P_t} = Q_{P_t} \frac{C_0 k_{21}}{Q_0 k_{12}}.$$

Con lo cual llegamos a otra manera de calcular bien sea la concentración, bien la can-

tividad de un medicamento en el compartimiento periférico en caso de cinética bicompartimental, con el error de volumen ya corregido. Posteriormente podremos comprobar que estas fórmulas son válidas tanto en el caso de la administración intravasal como en el de la extravasal.

Facilitamos a continuación el ejemplo propuesto para este caso en nuestra última cita [AL18].

Ejemplo 2. Se administran a un paciente 180 mg de un medicamento, por vía intravenosa “en bolo”. Anotamos las concentraciones del mismo en sangre, en los tiempos que se indican en horas. y también las que, pasado un tiempo conveniente, figurarían si se hubiese administrado la misma dosis al mismo paciente por vía extravasal. No olvidemos que todas las muestras se toman en sangre, o sea en el compartimiento central. También conviene recordar que no estamos trabajando sobre casos reales sino sobre modelos matemáticos.

Tiempo en horas	Admin. intravasal	Admin. extravasal
0.5	11.4723	5.8605
1	8.9957	7.7021
2	6.6198	7.4909
3	5.6651	6.4539
4	5.1828	5.6960
6	4.6038	4.8597
8	4.1567	4.3489
9	3.9533	4.1317
12	3.4025	3.5539

Obtenemos así los siguientes valores:

$$Q_0 = 180 \text{ mg}, \quad A_0 = 9,50186, \quad B_0 = 6,19814, \quad C_0 = 15,7, \quad C_{P_0} = 12,8^4$$

$$\alpha = 1,1202, \quad \beta = 0,04998, \quad k_{12} = 0,5792, \quad k_{21} = 0,4725, \quad k_{10} = \lambda = 0,1185,$$

$$\text{Volum. comp. central} = 11,465 \text{ l}, \text{ Volum. comp. perif.} = 14,054 \text{ l}.$$

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

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

⁴Es la concentración “inicial” en el compartimiento periférico.

Tabla 2: **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

Hay dos clases de columnas en la tabla: las obtenidas del ejemplo por los procedimientos habituales y las que muestran los resultados de la aplicación del cálculo numérico, método de Runge-Kutta. En estas últimas puede apreciarse la excelente aproximación alcanzada con los programas adecuados.

2.3. *Cinética bicompartimental extravasal, suma de compartimientos central y periférico*

Cuando se trata de una cinética bicompartimental y el medicamento se ha administrado por vía extravasal, es precisamente la suma de valores (cantidades especialmente) del compartimiento central más las del periférico, en los distintos tiempos, la que cumple la función de Bateman, siempre que se tome suficiente número de determinaciones y de tiempos. En la Tabla 3 facilitamos los oportunos datos propios del Ejemplo 2, pero aplicados ahora a la vía extravasal. Las sumas de valores, a partir de la Tabla 3, están en la Tabla 4.

Puede comprobarse fácilmente que las sumas de **cantidades** cumplen la función de Bateman, pero no podemos estar tan seguros cuando tratamos de las sumas de **concentraciones** (central + periférica). Este hecho nos lleva a un nuevo y menos conocido procedimiento para calcular cantidades o concentraciones en el compartimiento periférico cuando se trata de una cinética bicompartimental extravasal. En efecto, conocida la suma en un tiempo dado, basta restarle el correspondiente valor del compartimiento central para conocer el del mismo valor en el periférico.

Tabla 3: 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

Tabla 4

Tiempo	$Q_c + Q_p$	$C_c + C_p$
0.5	77.6362	6.6037
1	117.3275	9.7672
2	145.1630	11.7090
3	147.5745	11.6895
4	143.0247	11.2261
6	130.2998	10.1667
8	117.9632	9.1947
9	112.2145	8.7456
12	96.5885	7.5274

Hasta ahora el único procedimiento para realizar estas evaluaciones ha sido el denominado “Sigma menos”, que consiste en restar en cada tiempo de la dosis administrada la suma de las cantidades del fármaco presentes en el lugar de la administración extravasal, en el compartimiento central y el eliminado hasta dicho tiempo. Debemos decir que este método ha dado resultados satisfactorios y que nosotros lo usamos como referencia, tal como también aquí lo vamos a efectuar.

La dificultad es averiguar los parámetros de esa función “*like*” de Bateman que nos permitan el cálculo de las sumas de valores. No es tarea difícil y podemos presentar los siguientes resultados.

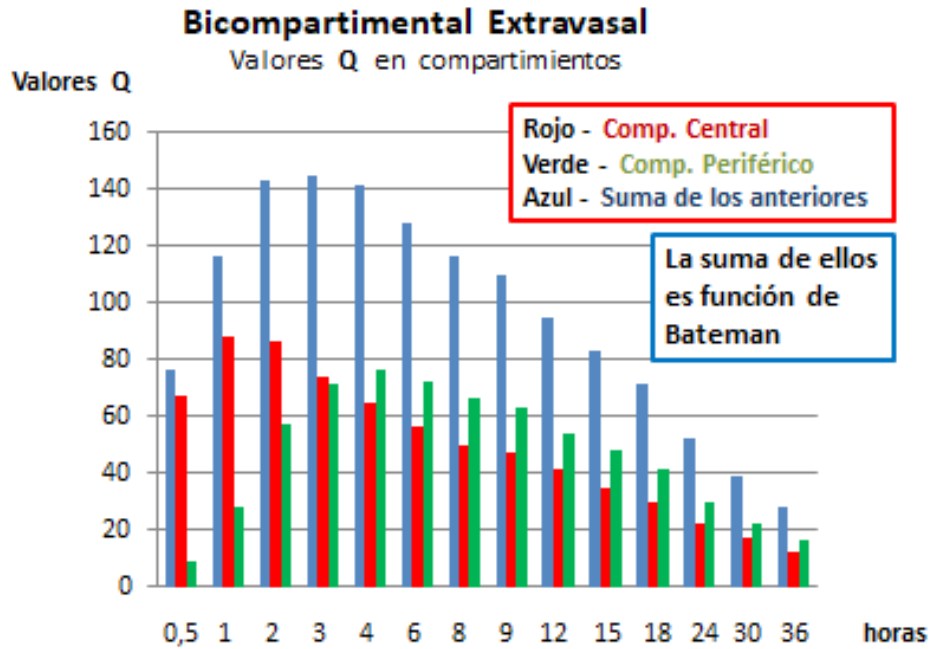


Gráfico 3: Sumas de valores

En la fórmula (2) hacemos las siguientes sustituciones:

$$(14) \quad k = k_{01}(\alpha - \beta), \quad \lambda = \beta.$$

Ya hemos visto que $k_{01} = 1,17457$ es la tasa de absorción del medicamento, desde el lugar de su administración extravasal al compartimiento central. Los valores de α, β son los mismos que los del Ejemplo 2. Las funciones de Bateman a emplear, en consecuencia con lo dicho, son pues para cantidades:

$$(15) \quad \text{Forma "pura":} \quad \Sigma Q_t = \frac{Q'_0 k}{k - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-k t})$$

$$(16) \quad \text{Forma "like":} \quad \Sigma Q_t = \frac{Q_0 k_{01}}{k - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-k t})$$

Con los datos del Ejemplo 2, el valor actual de k , de acuerdo con la fórmula (14) es $k = 1,257$, y el de $\beta = 0,04998$, $Q_0 = 180$, $Q'_0 = Q_0$, $\frac{k_{01}}{k} = 168,196$. En ambas fórmulas el valor de los dos numeradores ha de ser el mismo, esto es que se cumple $Q'_0 k = Q_0 k_{01} = 211,42$,

por lo que en consecuencia es indiferente emplear cualquiera de ellas.

El cálculo de las concentraciones en dicho compartimiento periférico no puede basarse ya en la función de Bateman, debido a la diferencia de valores del volumen compartimental central y del periférico. Lo que sí podemos hacer es aplicar a las cantidades la conocida fórmula

$$(17) \quad C_{P(t)} = \frac{C_0 k_{21}}{Q_0 k_{12}} Q_{P(t)}, \quad \text{ver (13)}.$$

Con esto inhabilitamos la columna de la derecha de la Tabla 4, y podemos dar ya los resultados definitivos de nuestros cálculos del Ejemplo 2, realizados con arreglo a lo últimamente señalado. Estos cálculos hay dos formas de realizarlos, como vamos a ver inmediata y sucesivamente.

2.3.1. CÁLCULO Σ - DE LA SUMA DE CANTIDADES (CENTRAL MÁS PERIFÉRICA)

Designamos como Q_0 a la dosis administrada por vía extravasal en un modelo bicompartimental. Sea Q_t la cantidad remanente en el tiempo t en el lugar donde ha sido depositado el medicamento (subcutáneo, digestivo, etc). Designamos por E_t a la cantidad eliminada hasta ese mismo tiempo. La suma de cantidades, en el tiempo t , en ambos compartimientos será $Q_{c_t} + Q_{p_t}$. Es evidente que se cumple:

$$(18) \quad Q_{c_t} + Q_{p_t} = Q_0 - (Q_t + E_t)$$

Ahora bien, sabemos por estudios anteriores [AL16] que

$$(19) \quad Q_t = Q_0 e^{-k_{01}t}$$

$$(20) \quad E_t = \lambda k_{01} Q_0 \left[\frac{M_1}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t}) + \frac{M_2}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) + \frac{M_3}{k_{01}} (1 - e^{-k_{01}t}) \right]$$

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

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

Tabla 5

Tiempo	Suma $Q_c + Q_p$	Q periférica	C periférica
0.5	77.6275	10.4443	0.7432
1	117.3183	29.0200	2.0649
2	145.1580	59.2771	4.2178
3	147.5728	73.5790	5.2355
4	143.0246	77.7193	5.5301
6	130.3006	74.5843	5.3070
8	117.9640	68.1035	4.8458
9	112.2152	64.8446	4.6140
12	96.5892	55.8440	3.9735

Su suma, $M_1 + M_2 + M_3$, ya sabemos también que vale cero en todo caso. Para facilitar los cálculos, tanto manuales como informáticos, hacemos:

$$\frac{M_1}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t}) = H_1, \quad \frac{M_2}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) = H_2, \quad \frac{M_1}{k_{01}} (1 - e^{-k_{01}t}) = H_3.$$

También sabemos que aquí K_{01} es la tasa de absorción del medicamento y que λ es la tasa de eliminación del mismo. Con ello la fórmula (18) queda así:

$$(21) \quad Q_{c_t} + Q_{p_t} = Q_0 [1 - \{e^{-k_{01}t} + \lambda k_{01} (H_1 + H_2 + H_3)\}].$$

Veamos los resultados (Ejemplo 2) en la siguiente Tabla 5, que se ha realizado siguiendo estrictamente las indicaciones que hemos dado en este apartado.

Los valores básicos que nos han servido para la confección de la Tabla 5 son los mismos que hemos utilizado para calcular los datos expuestos en la Tabla 3. Puede observarse, comparando dichas Tablas y la 4, la gran aproximación conseguida mediante el empleo de las fórmulas anteriores. Estos valores básicos son los siguientes:

$$Q_0 = 180, \quad C_0 = 15,7, \quad \alpha = 1,1202, \quad \beta = 0,04998, \\ \lambda = 0,1185, \quad k_{12} = 0,5792, \quad k_{21} = 0,4725. \quad k_{01} = 1,17457.$$

El programa Q-Basic 64 que hemos empleado nos proporciona en función de estas entradas los valores de la suma de las cantidades de medicamento en el compartimiento central más

el periférico, la cantidad del mismo en el compartimiento periférico y la concentración correspondiente en el mismo.

Dado que el cálculo de las concentraciones puede verse dificultado por las diferencias de volumen entre ambos compartimientos, hemos hecho uso de la fórmula (17) que obvia estos inconvenientes. La suma de concentraciones para cada uno de los tiempos investigados, expuesta en la Tabla 4, pierde gran parte de su utilidad al correr el riesgo de que esta suma no siempre sea una función de Bateman.

No hay que olvidar tampoco que, al ser diferentes los volúmenes de distribución de los medicamentos en el compartimiento central y en el periférico (ya que ahora tratamos de cinéticas bicompartimentales) el factor, ciertamente menor que la unidad, por el que habría que multiplicar a las cantidades para obtener las concentraciones sería “algo distinto” en un caso y en otro, lo cual podría comprometer la cualidad de Bateman de la suma de concentraciones centrales más periféricas. La mencionada fórmula (17), basada en la relación de volúmenes de Loo y Riegelman, hace desaparecer estos inconvenientes. En realidad, lo que hasta ahora venimos diciendo del fundamental problema que nos ocupa, el cálculo de las sumas $Q_c + Q_p$ no ha sido otra cosa que seguir una variante fácil del método sigma menos. Es hora ya, por consiguiente, de que abordemos este mismo problema mediante la construcción de la oportuna función de Bateman.

2.3.2. LA SUMA $Q_c + Q_p$ Y LA FUNCIÓN DE BATEMAN

Es muy frecuente que cuando hacemos estudios sobre una función de Bateman, comprobatorios o instrumentales, aparezcan parámetros que alteran su valor en distintos tramos de la curva, particularmente en el primero, antes del máximo, donde pequeñas variaciones de la abscisa (el tiempo) pueden acarrear considerables variaciones de la ordenada (concentración, cantidad) debido a la fuerte pendiente de la curva en ese tramo.

Nosotros utilizamos dos criterios que minimizan estas variaciones locales: por una parte elegir los tiempos de forma que éstos sean tres, y que en relación al primero el segundo tiempo sea el doble y el tercero el triple. Esto permite también una solución algebraica del problema [AL16]. El otro criterio es que, de esos tres puntos, el primero tenga una abscisa inferior a la del máximo, el segundo la tenga comprendida entre la del máximo y la del punto de inflexión, y el tercero la tenga mayor que este último punto. Por supuesto, la relación señalada en el primer criterio ha de mantenerse también. Recordemos que las

abscisas equivalen al tiempo a partir de la administración del medicamento.

Las fórmulas (14) nos suministran los valores de k, λ de la función Bateman de la suma $Qc + Qp$. Las fórmulas (3) nos permiten calcular las abscisas $t_{\text{máx}}$ y t_{infl} del máximo y del punto de inflexión respectivamente. Aplicándolas a los datos que vimos en el Ejemplo 2, obtenemos sucesivamente:

$$k = 1,257, \quad \lambda = ,05, \quad t_{\text{máx}} = 2,6717, \quad t_{\text{infl}} = 5,3434.$$

Con lo que es evidente que los tres puntos de referencia que hay que tomar son los correspondientes a los tiempos $t_1 = 2, t_2 = 4, t_3 = 6$. El empleo del programa adecuado nos da los siguientes valores de los parámetros:

$$Q_0 = 169,229, \quad k = 1,2574, \quad \lambda = 0,0502.$$

Con estos valores y con lo que queda dicho, podemos confeccionar la Tabla 6:

Tabla 6

Tiempo	Suma $Qc + Qp$	Q periférica	C periférica
0.5	77.8853	10.6947	0.7610
1	117.4897	29.1851	2.0766
2	145.1505	59.2680	4.2172
3	147.5463	73.5531	5.2336
4	143.0247	77.7203	5.5301
6	130.3118	74.5961	5.3078
8	117.9407	68.0805	4.8442
9	112.1712	64.8009	4.6109
12	96.4906	55.7457	3.9665

La aproximación de valores a los de la Tabla 3 es tan solo un poco inferior en precisión a los de la Tabla 5, lo cual confirma el acierto del empleo de la función de Bateman en este tipo concreto de determinaciones, junto a los otros procedimientos ya conocidos.

Nota importante

Este último apartado §2.3.2 sustituye y corrige a las dos tablas finales del apartado §5.3.2 del artículo recientemente escrito por el mismo autor en el anterior trabajo [AL18].

Esas dos tablas se incluyeron en dicho artículo por equivocación administrativa, no por error técnico, y vienen aquí presentadas en su versión correcta en la Tabla 6 de este mismo artículo como final de dicho apartado.

El autor admite para sí la total y exclusiva responsabilidad de la equivocación, pese a que la impresión fue sometida al tipo habitual de pruebas científicas y de imprenta. Suministrará explicaciones y programas a quienes se lo soliciten a su dirección de correo electrónico.

Referencias

- [AL16] M. Andériz López, *Enfoque matemático de problemas básicos en farmacocinética*, Farmacogenética y su entorno, Fundación Genes y Gentes. Gobierno de Aragón, 2016, pp. 47–79.
- [AL18] ———, *Ecuaciones diferenciales en farmacocinética*, Rev. Real Academia de Ciencias. Zaragoza. **73** (2018), 59–95.
- [AL20] ———, *Complementos de farmacocinética*, Academia de Farmacia. Zaragoza. (2020), En prensa.
- [Gib82] D. Gibaldi, M. Perrier, *Farmacocinética*, Ed. Reverté, S.A., 1982.