



Universidad Nacional de Colombia
Departamento de Matemáticas
Modelos matemáticos (II-2022)
Tarea 4

Santiago Tovar Mosquera satovarmo@unal.edu.co

Juan David Carrascal Ibañez jdcarrascali@unal.edu.co

.....

Dosificación de un medicamento

El acetaminofén es uno de los fármacos de venta libre más usados en el mundo, al ser de fácil acceso, efectivo para combatir múltiples situaciones y muy económico. Se trata de un medicamento relativamente seguro, aunque es conocido que tomarlo en exceso puede causar problemas graves al hígado en adultos sanos. Sin embargo, mucha gente desconoce que existe un elevado riesgo de tener sobredosis por accidente, y en casos graves causar la muerte. Por lo que es necesario seguir las instrucciones del médico al pie de la letra cuando se consume un fármaco.

1. (Modelo simple) Proponga un modelo matemático que permita saber que sucede con la concentración del fármaco en la sangre para planear la administración de un fármaco para alcanzar niveles seguros y efectivos.

Considere las siguientes suposiciones para plantear el modelo

- El cuerpo completo se considera como un solo compartimento o redes de compartimentos que representan los diferentes órganos donde la droga es absorbida y degradada.
- La entrada de la droga es instantánea.
- La distribución de la droga en el cuerpo es uniforme y homogénea
- La tasa de eliminación de la droga es proporcional a la concentración de droga presente en el cuerpo.

Preguntas

- (a) ¿Cuál es la vida media del fármaco?
- (b) ¿Cuál es la concentración después de n tomas espaciadas T unidades de tiempo ?
- (c) ¿Cuál es la concentración para un número grande de tomas (enfermedad crónica) ?
- (d) ¿Cuál es la concentración para intervalos cortos entre dosis ?

(e) ¿Cuál es la concentración mínima efectiva (CME) para fines terapéuticos ?

(f) ¿Cuál es la concentración máxima permitida o concentración mínima tóxica (CMT)?

Solución

Partiendo de que la tasa de eliminación de la droga es proporcional a la concentración de droga presente en el cuerpo, obtenemos la siguiente ecuación:

$$\frac{dc}{dt} = \gamma c(t)$$

Donde $\gamma < 0$.

Solucionando esta ecuación diferencial obtenemos que:

$$\begin{aligned}\int \frac{1}{c(t)} dc &= \gamma \int dt \\ \ln(c(t)) + \beta_0 &= \gamma(t + \beta_1) \\ \ln(c(t)) &= \gamma \cdot t + \beta \\ c(t) &= e^\beta e^{\gamma \cdot t} \\ c(t) &= c_0 e^{-kt}\end{aligned}$$

Donde $k = -\gamma > 0$ Para hallar el valor de k debemos recordar la respuesta a la primera pregunta:

- **(a)** La vida media del fármaco, según las guías de clase es de entre 1 y 4 horas. Usaremos $T_{\text{media}} = 2,5$ horas.

Ahora, teniendo en cuenta que la vida media es el tiempo en que el fármaco tarda en reducirse a la mitad de su concentración tenemos que:

$$c(T_{\text{media}}) = \frac{c_0}{2}$$

Es decir:

$$c(T_{\text{media}}) = c_0 e^{-kT_{\text{media}}} = \frac{c_0}{2}$$

Luego

$$\begin{aligned}c_0 e^{-2,5k} &= \frac{c_0}{2} \\e^{-2,5k} &= \frac{1}{2} \\e^{2,5k} &= 2 \\2,5k &= \ln 2 \\k &= \frac{\ln 2}{2,5} \\k &= 0,28\end{aligned}$$

Ahora, para saber la concentración después de haberse tomado dos pastillas, supondremos que la nueva pastilla se ingiere justo a las 4 horas de haberse tomado la primera. ¿Cuál es la concentración en este punto? Sencillamente es:

$$c(4) = c_0 e^{-0,28 \times 4} = c_0 e^{-1,12} = c_1$$

Luego, la concentración en el organismo después de haber consumido la segunda pastilla puede ser modelada bajo la siguiente ecuación:

$$C_1(t) = (C_0 + C_1) e^{-0,28t} = (C_0 e^{-1,12} + C_0) e^{-0,28t} = C_0 (e^{-1,12} + 1) e^{-0,28t}$$

Dado que estamos considerando tomas espaciadas entre 4 horas tendremos que:

$$c_1(8) = C_0 (e^{-1,12} + 1) e^{-0,28 \times 4} = c_2$$

Y así

$$c_2(t) = c_0 e^{-0,28t} + c_2$$

Con el siguiente procedimiento generalizaremos el procedimiento anteriormente descrito:

- **(b)** Observemos lo siguiente con el fin de determinar la recursión requerida

$$C(T) = C_0 e^{-kT} := C_1, \quad k=0.28$$

Luego, la concentración inmediatamente después de haber tomado la segunda pastilla es $C_0 + C_1 = C_0 (e^{-kT} + 1)$. De manera tal que podemos modelar la concentración hasta la siguiente toma con la siguiente expresión:

$$C_1(t) = C_0 (e^{-kT} + 1) e^{-kt}, \quad \text{con } 0 < t < T$$

Análogamente:

$$C_1(T) = C_0(e^{-kT} + 1)e^{-kT} := C_2$$

De la misma forma, la concentración inmediatamente después de haber tomado la tercera pastilla es $C_0(e^{-kT} + 1)e^{-kT} + C_0 = C_0(e^{-2kT} + e^{-kT} + 1)$. Podemos ver que de manera recursiva, la concentración después haber tomado la $(n + 1)$ -ésima pastilla vendrá dada por:

$$C_n = C_0 \sum_{i=0}^n e^{-ikT}$$

De aquí en adelante haremos uso del siguiente script en MATLAB:

```
1 format long;
2 c0=0.5;
3 prompt="Numero de terminos \ ";
4 n=input(prompt);
5 k=0.28;
6 s=0;
7 T=1/60;
8 for i=0:n
9     s=exp(-T*i*k)+s;
10 end
```

Por otra parte, para considerar un número grande tomas; supondremos al igual que antes que las tomas se hacen cada 4 horas. Y para evaluar el número grande de tomas, calculamos el límite cuando $n \rightarrow \infty$

■ (c)

$$\lim_{n \rightarrow \infty} c_0 \sum_{i=1}^n e^{-1,12i} = c_0 \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n e^{-1,12i}$$

Para calcular el límite, primero veamos que la serie a evaluar es convergente. Para ello debemos encontrar una sucesión $\{a_i\}_{i \in \mathbb{N}}$ tal que

$$e^{-1,12i} < a_i$$

para todo $i \in \mathbb{N}$ donde además la serie asociada a a_i converja. Consideremos $a_i = (\frac{1}{2})^i$, su serie asociada es claramente convergente, ahora veamos. Así sucesivamente podemos evidenciar que para $i \geq 1$ se tiene que $e^{-1,12i} < a_i$. Luego como la serie de a_i converge, entonces la de $e^{-1,12i}$ también.

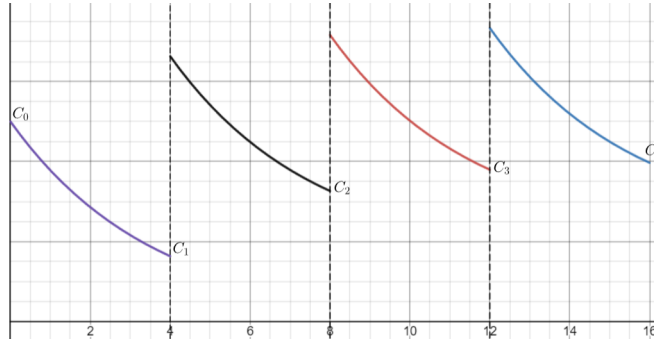
Finalmente, podemos considerar valores grandes de la serie en cuestión y ver hacia

donde converge.

$$\begin{aligned}
c_0 \sum_{i=1}^{10} e^{-1,12i} &= c_0 \times 0,4842753977438172 \\
c_0 \sum_{i=1}^{100} e^{-1,12i} &= c_0 \times 0,48429569429416053 \\
c_0 \sum_{i=1}^{1000} e^{-1,12i} &= c_0 \times 0,48429569429416053 \\
c_0 \sum_{i=1}^{10000} e^{-1,12i} &= c_0 \times 0,48429569429416053
\end{aligned}$$

Podemos asumir así, que:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} c_0 \sum_{i=1}^n e^{-1,12i} = c_0 0,4843$$



d. Consideraremos que un intervalo será corto si su medida es menor a 4 horas y calcularemos la concentración en un período de un día. Así,

- Para intervalos de 1 hora: $C_0 \sum_{i=0}^{24} e^{-ik} = C_0 \times 4,1$
- Para intervalos de 30 minutos: $C_0 \sum_{i=0}^{48} e^{-0,5ik} = C_0 \times 7,64$
- Para intervalos de 1 minuto en una hora : $C_0 \sum_{i=0}^{60} e^{-ik/60} = C_0 \times 53,21$

e. La concentración mínima efectiva se define como la concentración mínima producida por una única dosis a partir de la cuál se producen efectos terapéuticos. Sabemos que esto se alcanza a partir de un instante \hat{t} con $30min < \hat{t} < 60min$. Así pues,

$$CME = C_0 e^{-k\hat{t}}$$

En este modelo tiene sentido suponer que $t = 60$ pues la función es decreciente de esta manera. Aquí podemos ver una deficiencia del modelo pues al aumentar el tiempo la concentración

es inferior a CME, lo cual en la práctica resulta ser falso.

$$CME = C_0 e^{-k} = 0,76C_0$$

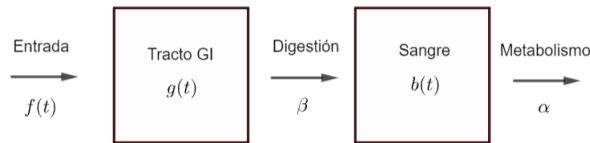
f.

La concentración máxima permitida se define como la concentración máxima alcanzada por el fármaco a partir del consumo de una sola dosis. Pero sabemos que el modelo nos indica que esto se alcanza en $t = 0$, lo cual también resulta falso en la práctica. Sin embargo, la concentración máxima permitida será:

$$CMT = C_0$$

2.(Mejorando el modelo) Una deficiencia del modelo es la suposición de un aumento instantáneo de la concentración cada vez que se administra un fármaco. Un fármaco, como el acetaminofén, que se toma por vía oral requiere un tiempo finito difundir en el torrente sanguíneo; por lo tanto, la suposición no es realista para dicho fármaco.

Plantee un nuevo modelo considerando dos compartimentos que corresponden al tracto gastro intestinal y otro al torrente sanguíneo. Resuelva de nuevo las preguntas anteriores. Compare los resultados de los dos modelos.



$$\begin{aligned}\frac{dg}{dt} &= f(t) - \beta g(t) \\ \frac{db}{dt} &= \beta g(t) - \alpha b(t)\end{aligned}$$

Donde,

- $f(t)$ es la concentración de la dosis en el instante $t = 0$.
- $b(t)$ representa la cantidad de droga en el torrente sanguíneo en el instante t .
- $g(t)$ representa la cantidad de droga en el tracto gastrointestinal.
- α representa el metabolismo de la droga en el torrente sanguíneo.
- β representa el metabolismo de la droga en el tracto gastrointestinal.

Para resolver este sistema, transformaremos el sistema en una ecuación lineal de segundo orden. Este nuevo sistema será de la forma:

$$Ay'' + By' + Cy = 0$$

Procedemos a resolver esta ecuación usando el método de coeficientes indeterminados como sigue:

Sea $y = e^{rt}$. De manera que

$$\begin{aligned} r^2 e^{rt} + r e^{rt} + e^{rt} &= 0 \\ r^2 + r + 1 &= 0 \end{aligned}$$

De donde, obtenemos que la solución general de este sistema es:

$$y_h = c_1 e^{r_1 t} + c_2 e^{r_2 t}$$

Ahora bien tomando $f(t) = 0,5$ nuestro sistema de ecuaciones es:

$$\begin{aligned} \frac{dg}{dt} &= 0,5 - \beta g(t) \\ \frac{db}{dt} &= \beta g(t) - \alpha b(t) \end{aligned}$$

Podemos reescribir este sistema usando la notación del operador diferencial D (motivado por el método de anuladores).

$$\begin{aligned} [D + \beta][g(t)] &= 0,5 \quad (*) \\ -\beta[g(t)] + [D + \alpha][b(t)] &= 0 \quad (**) \end{aligned}$$

Multiplicamos por β en la ecuación (*) y por $[D + \beta]$ en la ecuación (**)

$$\begin{aligned} \beta[D + \beta][g(t)] &= 0,5\beta \quad (*) \\ [D + \beta][-\beta[g(t)] + [D + \alpha][b(t)]] &= 0 \quad (**) \end{aligned}$$

Sumando estas dos ecuaciones obtenemos:

$$[D + \beta][D + \alpha][b(t)] = 0,5\beta$$

Luego, por propiedades del operador diferencial:

$$b'' + (\alpha + \beta)b' + \beta\alpha b = 0,5\beta$$

Haciendo uso de la ecuación general encontrada anteriormente

$$\begin{aligned} r^2 + (\alpha + \beta)r + \beta\alpha &= 0 \\ (r + \alpha)(r + \beta) &= 0 \end{aligned}$$

Las soluciones a esta ultima ecuación son $r_1 = -\alpha$ y $r_2 = -\beta$. Así, la solución homogénea está dada por:

$$y_h = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

Para calcular la parte no homogénea, considerando la solución particular:

$$b'' + (\alpha + \beta)b' + \beta\alpha b = 0,5\beta$$

β debe ser un polinomio de grado 0, de manera que $b(t) = K$ para alguna constante K . Luego, $\beta\alpha K = 0,5\beta$ y así $K = 0,5/\alpha$. Finalmente por el teorema de superposición de posiciones:

$$b(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + 0,5/\alpha$$

Estimación de parámetros

Recordemos que $b(t)$ representa la cantidad de droga en el torrente sanguíneo en función del tiempo. Veemos más adelante que A y B representan las cantidades de droga en el sistema sanguíneo y gastro intestinal respectivamente. Ahora bien, hallamos $g(t)$ haciendo uso de la segunda ecuación del sistema planteado al inicio:

$$\begin{aligned} \beta g(t) &= \frac{db}{dt} + \alpha b(t) \\ &= -\alpha Ae^{-\alpha t} - \beta Be^{-\beta t} + \alpha Ae^{-\alpha t} + \alpha Be^{-\beta t} + 1 \end{aligned}$$

Luego,

$$g(t) = \left(\frac{\alpha - \beta}{\beta}\right)Be^{-\beta t} + \frac{1}{\beta}$$

Sea \hat{t} el tiempo que tarda en diluirse el fármaco, sabemos que $30 < \hat{t} < 60$. Pero es esto es equivalente a:

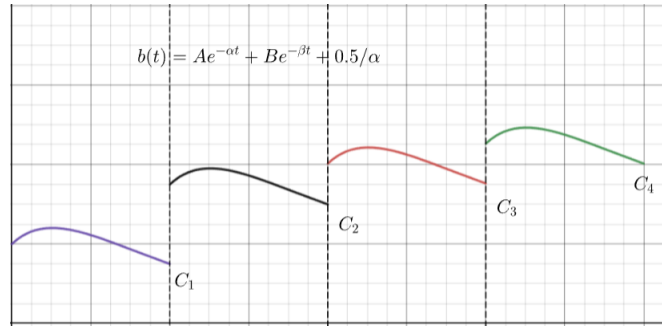
$$\begin{aligned} g(\hat{t}) &= \left(\frac{\alpha - \beta}{\beta}\right)Be^{-\beta\hat{t}} + \frac{1}{\beta} = 0 \\ Be^{-\beta\hat{t}} &= \frac{1}{\beta - \alpha} \\ B &= \frac{e^{\beta\hat{t}}}{\beta - \alpha} > 0 \end{aligned}$$

Por otra parte en el instante $t = 0$ tenemos que:

$$b(0) = A + B + \frac{1}{\alpha} = 0$$

De modo que $A = -B - \frac{1}{\alpha} = -(B + \frac{1}{\alpha})$. Por otra parte, se sabe que alrededor del 90 % de la dosis se metaboliza por conjugación hepática, esto es, en el conjunto del sistema sanguíneo y gastrointestinal. De manera que $\alpha + \beta = 90$, donde es necesario que $\beta \ll \alpha$ para que el modelo sea acorde con el hecho de que el fármaco se metaboliza mucho más rápido en el tracto GI que en el torrente sanguíneo. Mostraremos algunos cálculos para valores específicos de α más adelante.

b. Observamos la siguiente representación gráfica de la misma recursión del punto 1



Podemos ponderar el efecto de cada una de los componentes de $b(t)$ al consumir n pastillas espaciadas por T unidades de tiempo. Usando el razonamiento hecho en el punto b del numeral anterior encontramos que el aporte de cada una de estas componentes es:

- $Ae^{-\alpha t}$: $A_n(t) = A \sum_{i=0}^n e^{-\alpha iT}$.
- $Be^{-\alpha t}$: $B_n(t) = B \sum_{i=0}^n e^{-\beta iT}$.
- $\frac{0,5}{\alpha}$; $\frac{0,5n}{\alpha}$

De manera que la concentración en sangre después de haber tomado la $n + 1$ -ésima pastillas será:

$$C_n = A \sum_{i=0}^n e^{-\alpha iT} + B \sum_{i=0}^n e^{-\beta iT} + \frac{0,5n}{\alpha}$$

c. De nuevo, por el razonamiento hecho en el punto c) anterior tenemos que los dos primeros términos de C_n convergen, sin embargo el tercer término si es divergente. Por lo tanto, si aumentamos mucho el número de tomas, la concentración excederá inclusive el nivel de sangre, lo cuál indica que el abuso del medicamento sí puede resultar ser letal. Fijaremos el valor de $\alpha = 0,2$

Usamos el siguiente script de MATLAB para realizar los cálculos requeridos:

```

1 format long;
2 c0=0.5;
3 prompt="Numero de terminos \ ";
4 n=input(prompt);
5 k=0.28;
6 alpha=0.2;
7 beta=0.7;
8 t=45/60;
9 s=0;
10 m=0;
11 B=exp(beta*t)/(beta-alpha);
12 A=-(B+1/alpha);
13 T=4;
14 for i=0:n
15     s=exp(-i*T*alpha)+s;
16     m=exp(-i*T*beta)+m;
17 end
18 A*s+B*m + (n/alpha)

```

Para un consumo periódico de cada $T = 4$ horas:

- Con 10 dosis:

$$C_{10} = A \sum_{i=0}^{10} e^{-\alpha iT} + B \sum_{i=0}^{10} e^{-\beta iT} + \frac{0,5 \times 10}{\alpha} = 38,38$$

- Con 100 dosis:

$$C_{100} = A \sum_{i=0}^{100} e^{-\alpha iT} + B \sum_{i=0}^{100} e^{-\beta iT} + \frac{0,5 \times 100}{\alpha} = 488,38$$

- Con 1000 dosis:

$$C_{1000} = A \sum_{i=0}^{1000} e^{-\alpha iT} + B \sum_{i=0}^{1000} e^{-\beta iT} + \frac{0,5 \times 1000}{\alpha} = 4988,38$$

d. Consideraremos que un intervalo será corto si su medida es menor a 4 horas y calcularemos la concentración en un período de un día. Así,

- Para intervalos de 1 hora: 80.79
- Para intervalos de 30 minutos: 164.03
- Para intervalos de 1 minuto en una hora : -14.96

Notamos que este modelo falla al momento de considerar la situación en que se consumen muchas pastillas en períodos muy cortos de tiempo. Para este último caso, resulta más adecuado el primer modelo.

e. La concentración mínima efectiva se define como la concentración mínima producida por una única dosis a partir de la cuál se producen efectos terapéuticos. Sabemos que esto se alcanza a partir de un instante \hat{t} con $30min < \hat{t} < 60min$. Así pues, esta concentración se alcanzará en:

$$b(\hat{t}) = Ae^{-\alpha\hat{t}} + Be^{-\beta\hat{t}} + 0,5/\alpha$$

Tomando por ejemplo $\hat{t} = 45min$, obtenemos $b(\hat{t}) = 2,95$. La concentración máxima permitida se define como la concentración máxima alcanzada por el fármaco a partir del consumo de una sola dosis. f.

La concentración máxima permitida se define como la concentración máxima alcanzada por el fármaco a partir del consumo de una sola dosis. Para este caso es válido afirmar que este valor se alcanza donde $b'(t) = 0$ pues esta función es convexa.

$$\begin{aligned} -\alpha Ae^{-\alpha t} - \beta Be^{-\beta t} &= 0 \\ -\alpha Ae^{-\alpha t} &= \beta Be^{-\beta t} \\ e^{(\beta-\alpha)t} &= \frac{-\beta B}{-\alpha A} \\ \hat{t} &:= \frac{1}{\beta - \alpha} \ln\left(\frac{-\beta B}{\alpha A}\right) \end{aligned}$$

Es decir, la concentración máxima permitida es

$$b(\hat{t}) = 5,52$$

Referencias

- [1] NAGLE-SAFF-SNIDER, Ecuaciones diferenciales con problemas de frontera
- [2] ELURU, ANDHRA PRADESH, Using Differential equations to Model Drug Concentrations within the Field of Pharmacokinetics/pharmacodynamics
- [3] PIETRO FAGIOLINO, FARMACOCINÉTICA Y BIOFARMACIA