



Modelo de decaimiento para eliminación de antibiótico *Ertapeném* sódico vía ecuación diferencial fuzzy

Francielle Santo Pedro*

Universidad Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

Resumen

La farmacocinética estudia el metabolismo de fármacos en el organismo. Se utilizan modelos matemáticos multicompartimentales para predecir la concentración plasmática del mismo. Diversos parámetros y mecanismos son estudiados en este proceso, lo que genera variaciones de individuo a individuo. Pensando en esto, se propone una cinética de eliminación de primera orden para el antibiótico *Ertapeném* a través de ecuaciones diferenciales fuzzy linealmente interactivas que, además de indicar la evolución del nivel de concentración en la sangre, presenta la variación de la incertidumbre (imprecisión) en el tiempo por medio de un parámetro. El modelo se muestra bastante satisfactorio en cuanto a la interpretación de su solución.

Trabajo realizado en conjunto con:

Laécio Carvalho de Barros¹, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.

Estevão Esmi², Universidad Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.

Daniel Eduardo Sánchez³, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.



Introducción

La farmacocinética estudia el proceso de metabolismo de los medicamentos en el cuerpo. Los modelos farmacocinéticos se utilizan de las ecuaciones diferenciales para predecir la concentración

*Parcialmente financiado por CAPES, e-mail: fran.stopedro@gmail.com

¹e-mail: laeciocb@ime.unicamp.br

²e-mail: eelaureano@ime.unicamp.br

³e-mail: danielsanch@gmail.com

plasmática de droga en diferentes instantes [1]. Medidas importantes para determinar la concentración plasmática son llamados como parámetros farmacocinéticos (vida media, volumen de distribución, constante de eliminación, entre otros). Enfermedades, interacciones farmacológicas, variaciones fisiológicas o genéticas pueden influenciar esos parámetros, o sea, la concentración plasmática en un determinado individuo.

Asumiendo que el organismo pueda ser representado por una serie de compartimentos interconectados, la cinética del fármaco es hecha a través de modelos multicompartmentales, donde la interacción entre los compartimentos modifica la concentración de los mismos. Los principales procesos farmacocinéticos son la absorción, la distribución y la eliminación de fármacos [1].

Procesos farmacocinéticos

La *absorción* es el proceso irreversible de transferencia de drogas desde el lugar administrado a la circulación sistémica. Por definición, la medicación administrada por vía intravenosa tiene una absorción inmediata, mientras que la administración extravascular debe llevarse a través de varias barreras hasta que llegue al torrente sanguíneo. Los retrasos o la pérdida del fármaco durante la absorción, además de la enfermedad y otros medicamentos, pueden producir una gran variabilidad en la respuesta y/o concentración del fármaco. [2].

La *distribución* es una transferencia reversible del fármaco al lugar de acción dentro del cuerpo. La tasa de distribución puede estar limitada por la permeabilidad o por la perfusión tisular [2].

La *eliminación* es una combinación de mecanismos en los que un fármaco se transfiere del torrente sanguíneo a los líquidos extracorpóreos, por ejemplo, bilis u orina [2].

Parámetros farmacocinéticos

La *vida media* es el tiempo requerido para reducir a la mitad la concentración plasmática o la cantidad de droga en el cuerpo. Un proceso se considera completo después de 4 a 5 vidas medias. La vida media determina la duración del efecto del medicamento y se considera independiente de la cantidad de droga presente en el cuerpo. [2].

El *volumen de distribución* es la cantidad de droga en un momento determinado que necesitaría distribuirse uniformemente para producir la concentración plasmática en ese mismo momento. El volumen de distribución varía con la altura y el peso individuales, siendo las principales causas de variación la acumulación de grasa o la acumulación de líquido. También varía con la edad [2].

La *constante de eliminación* corresponde a la fracción de fármaco eliminada por unidad de tiempo [1].

Modelamiento monocompartimental

El modelo monocompartimental (o cinética de eliminación de primer orden) es considerado un proceso lineal porque la tasa de eliminación es proporcional a la concentración de droga. En otras palabras, cuanto mayor es la concentración de droga, mayor es la tasa de eliminación. Por lo tanto, la concentración plasmática presenta una disminución exponencial y, si se representa en un gráfico semilogarítmico, presenta un comportamiento lineal [1].

La concentración plasmática de droga en el instante t es dada por la ecuación diferencial:

$$C'(t) = -k C(t), \quad (1)$$

cuya solución es dada por

$$C(t) = C(0) e^{-kt} \quad (2)$$

siendo, C la concentración del fármaco; $C(0)$ es la concentración inicial de droga inmediatamente posterior a la inyección intravenosa y k es la tasa de eliminación.

Un método para encontrar la tasa de eliminación constante k consiste en trazar el logaritmo de la concentración plasmática de droga en función del tiempo, lo que producirá una recta. La inclinación de esa recta será $-k$.

La vida media puede ser obtenida a través de la relación $C(t) = \frac{1}{2}C(0)$, lo que implicará en $t_{\frac{1}{2}} = \frac{0,693}{k}$ y $C(0)$ puede ser determinado a partir del gráfico, extrapolando el ajuste para la fase de eliminación de vuelta para $t = 0$. Note que $C(0)$ no corresponde a la concentración máxima de droga en el plasma.

El noventa y cinco por ciento de los fármacos en concentración terapéutica se eliminan por la cinética de primer orden. En ellas, los procesos de eliminación no están saturados y pueden adaptarse a las necesidades del cuerpo para reducir la acumulación de droga [2].

Concentración plasmática del *Ertapeném* sódico

El *Ertapeném* es un fármaco antibiótico de acción prolongada de la clase de los *carbapenemas*. Se elimina principalmente por los riñones. La cinética de eliminación de este fármaco es representada por un modelo monocompartmental [3].

En Tabla 1 tenemos las concentraciones plasmáticas medias (mcg/mL) del *Ertapeném*, posterior a una infusión intravenosa de dosis única de 1g, con velocidad de infusión constante durante 30 minutos dadas a adultos jóvenes saludables.

Cuadro 1: Concentraciones plasmáticas medias (mcg/mL) del *Ertapeném* posterior a infusión intravenosa de dosis única de 1g

0.5h	1h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	18 h	24 h
155	115	83	48	31	20	9	3	1

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon con ajuste asumiendo linealidad, es decir, linealidad en el tiempo de absorción y logaritmo de las concentraciones. La vida media plasmática promedio en adultos jóvenes saludables es de aproximadamente 4 horas, la constante de eliminación es de 0,203 y la concentración inicial, dada por la intercepción en línea recta, es de aproximadamente 115 mcg/mL .

El modelo determinístico es representado por un problema de valor inicial y dado por

$$\begin{cases} C'(t) = -0,203 C(t), \\ C(0) = 115 \in \mathbb{R}. \end{cases} \quad (3)$$

cuya solución $C(t) = 115e^{-0,203t}$ es mostrada en Figura 1.

¹Datos obtenidos de http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23904302016&pIdAnexo=3954808 en 19/07/2019.

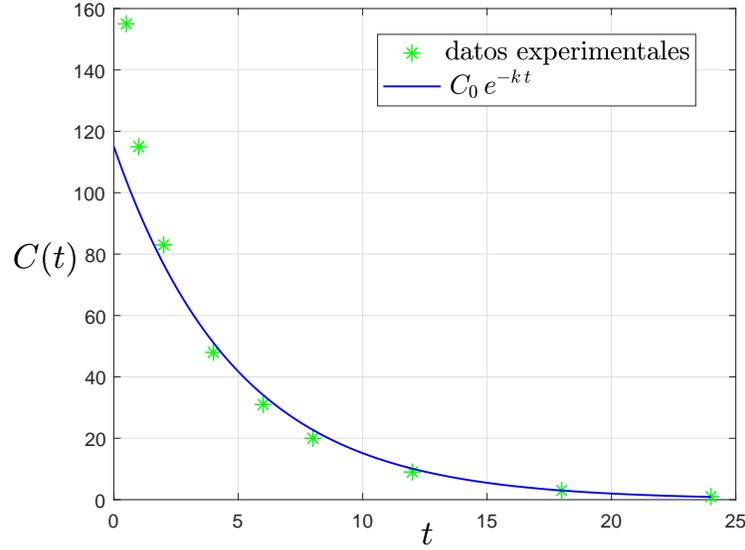


Figura 1: Concentraciones plasmáticas del *Ertapeném* (mcg/mL) por tiempo (h). Los puntos son las mediciones experimentales (Tabla 1). La concentración inicial es $C_0 = 115 mcg/mL$ y $k = 0,203$.

Rara vez es posible determinar la concentración del fármaco directamente desde el lugar de acción. Tenga en cuenta que el valor adoptado en el modelo determinístico es la intersección de la recta formada por los logaritmos de los datos. Sin embargo, como se puede ver en la Figura 1, hay valores de concentración superiores al C_0 adoptado por nosotros. Así, son utilizadas muestras alternativas, entre ellas el plasma sanguíneo [9]. Además, la sangre tiene muchas células proteicas y esto dificulta la predicción de la concentración del principio activo específico [10]. Por estos motivos, y muchos otros mencionados anteriormente en la Introducción (como enfermedades, interacciones farmacológicas, variaciones fisiológicas o genéticas), la concentración plasmática de un fármaco puede variar de un individuo a otro, por lo que un enfoque con ecuaciones diferenciales fuzzy que trata con la incertidumbre se presenta como una alternativa.

En este trabajo trataremos a la incertidumbre (imprecisión, subjetividad) a partir del modelamiento y solución de ecuaciones diferenciales fuzzy.

Ecuaciones diferenciales fuzzy vía derivada interactiva

Un número fuzzy U es un subconjunto fuzzy de \mathbb{R} , definido pela función de pertenencia $\mu_U : \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$ y decimos que $\mu_U(t)$ es el grado de pertenencia de t en U . Cuando U es un subconjunto clásico su función de pertenencia se reduce a la función indicadora $\chi_U : \mathbb{R} \rightarrow \{0, 1\}$ en que $\chi_U : \mathbb{R} = 1$ si $t \in U$ y $\chi_U : \mathbb{R} = 0$ si $t \notin U$ [4].

Denotamos al conjunto de los números fuzzy por $\mathbb{R}_{\mathcal{F}}$. El α -nivel de un número fuzzy U , es dado por $[U]_{\alpha} = \{t \in \mathbb{R} \mid \mu_U(t) \geq \alpha\}$, $0 < \alpha \leq 1$, y $[U]_0 = \overline{\{t \in \mathbb{R} \mid \mu_U(t) > 0\}} = \overline{\text{supp } U}$. La métrica utilizada es la de Pompeiu-Hausdorff $d_{\infty} : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_+ \cup \{0\}$ y es definida por $d_{\infty}(U, V) = \sup_{0 \leq \alpha \leq 1} \max\{|u_{\alpha}^+ - v_{\alpha}^+|, |u_{\alpha}^- - v_{\alpha}^-|\}$, siendo $U, V \in \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$, con $[U]_{\alpha} = [u_{\alpha}^-, u_{\alpha}^+]$ y $[V]_{\alpha} = [v_{\alpha}^-, v_{\alpha}^+]$ [7].

Una distribución de posibilidad conjunta J es un subconjunto de \mathbb{R}^2 con función de pertenencia normal y soporte compacto. Denotamos por $\mathcal{F}_J(\mathbb{R}^2)$ a la familia de distribuciones de posibilidad conjunta de \mathbb{R}^2 . Sean $U_1, U_2 \in \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$ y $J \in \mathcal{F}_J(\mathbb{R}^2)$. La distribución J es un distribución de posibilidad conjunta de U_1 y U_2 si

$$\max_{t_j \in \mathbb{R}, j \neq i} \mu_J(t_1, t_2) = \mu_{U_i}(t_i).$$

La *interactividad* entre números fuzzy es determinada por una distribución de posibilidad conjunta [6].

Sea J una distribución de posibilidad conjunta de $U_1, U_2 \in \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$ y $f : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ una función continua. La función f_J es dicha ser el principio de extensión de f vía J [6] y su función de pertenencia es dada por

$$\mu_{f_J(U_1, U_2)}(z) = \sup_{z=f(t_1, t_2)} \mu_J(t_1, t_2).$$

Dos números fuzzy son *linealmente correlacionados* [5] si existen $q, r \in \mathbb{R}$ tales que

$$[V]_{\alpha} = q[U]_{\alpha} + r.$$

Las cuatro operaciones aritméticas entre números fuzzy linealmente correlacionados [8] es definida, en niveles, por:

- $[V +_L U]_{\alpha} = (1 + q)[U]_{\alpha} + r, \forall \alpha \in [0, 1].$
- $[V -_L U]_{\alpha} = (q - 1)[U]_{\alpha} + r, \forall \alpha \in [0, 1].$
- $[V \cdot_L U]_{\alpha} = \{qx_1^2 + rx_1 \in \mathbb{R} | x_1 \in [U]_{\alpha}\}, \forall \alpha \in [0, 1].$
- $[V \div_L U]_{\alpha} = \{q + \frac{r}{x_1} \in \mathbb{R} | x_1 \in [U]_{\alpha}\}, \forall \alpha \in [0, 1].$

Un proceso fuzzy es una función fuzzy que asocia cada número real con un número fuzzy, esto es, $F : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$. Decimos que un proceso fuzzy es linealmente correlacionado [8] cuando, para h suficientemente pequeño, tenemos

$$[F(t + h)]_{\alpha} = q(h)[F(t)]_{\alpha} + r(h). \quad (4)$$

Esto significa que el valor futuro $F(t + h)$ está linealmente correlacionado con el valor presente $F(t)$, para cada h suficientemente pequeño.

Sea $F : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$ un proceso fuzzy linealmente correlacionado para todo $t_0, t_0 + h \in [a, b]$. De acuerdo con [5], F es dicha ser L -diferenciable en t_0 si existe un número fuzzy $F'_L(t_0)$ tal que el límite

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{F(t_0 + h) -_L F(t_0)}{h}$$

existe y es igual a $F'_L(t_0)$, en la métrica d_{∞} . Además, $F'_L(t_0)$ es llamada de *derivada fuzzy linealmente correlacionada* de F en t_0 . En el extremo de $[a, b]$, consideramos la derivada de apenas un lado.

Teorema 1 [5] *Si $F : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$ es L -diferenciable en t_0 y $[F(t)]_{\alpha} = [f_{\alpha}^{-}(t), f_{\alpha}^{+}(t)]$, para $\alpha \in [0, 1]$, entonces f_{α}^{-} y f_{α}^{+} son diferenciables en t_0 y para cada h , con valor absoluto suficientemente pequeño, tenemos*

$$[F'_L(t_0)]_{\alpha} = \begin{cases} i. & [(f_{\alpha}^{-})'(t_0), (f_{\alpha}^{+})'(t_0)] & \text{si } q(h) \geq 1, \\ ii. & [(f_{\alpha}^{+})'(t_0), (f_{\alpha}^{-})'(t_0)] & \text{si } 0 < q(h) < 1, \\ iii. & \{(f_{\alpha})'(t_0)\} & \text{si } q(h) \leq 0. \end{cases}$$

En este trabajo, consideramos que la concentración plasmática del *Ertapeném* es un proceso fuzzy linealmente interactivo (ver ecuación (4)). De esa forma, obtenemos el siguiente problema de valor inicial fuzzy:

$$\begin{cases} C'(t) = -kC(t), \\ C(0) = C_0 \in \mathbb{R}_{\mathcal{F}}. \end{cases} \quad (5)$$

siendo que $k \in \mathbb{R}$ y $C(t) \in \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$.

Desde literatura, se sabe que posterior a 4 o 5 vidas medias el proceso de eliminación del fármaco es considerado completo. Así, optamos por el caso (ii) del Teorema 1, pues no es esperada mucha incertidumbre al final del proceso.

Resolviendo el siguiente sistema, $\forall \alpha \in [0, 1]$,

$$\begin{cases} [(c_\alpha^+)'(t), (c_\alpha^-)'(t)] = [-kc_\alpha^+(t), -kc_\alpha^-(t)], \\ [C(0)]_\alpha = [(c_0)_\alpha^-, (c_0)_\alpha^+], \end{cases} \quad (6)$$

obtenemos el proceso fuzzy $C(t) = C_0 e^{-kt}$, siendo $C_0 \in \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$ (Ver Figura 2).

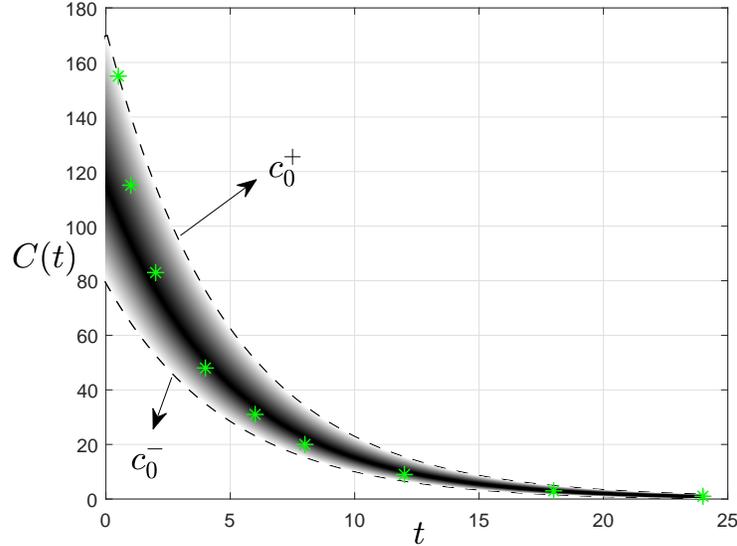


Figura 2: Concentraciones plasmáticas del Ertapeném (*mcg/mL*) por tiempo (*h*), como proceso fuzzy linealmente interactivo, en escala de grises (de blanco a negro los α -niveles de 0 hasta 1). Los puntos verdes son las mediciones experimentales indicadas en Tabla 1. La concentración inicial es dada por el número fuzzy triangular $C_0 = (80; 115; 170)$ y $k = 0,203$.

En Figura 1, la curva determinística no cubre todos los datos experimentales, diferentemente a la curva fuzzy obtenida por la Figura 2. En este último caso, podemos obtener los parámetros $q(h)$ y $r(h)$ del proceso fuzzy haciendo la siguiente substitución:

$$C(t+h) = C_0 e^{-k(t+h)} = (e^{-kh})C_0 e^{-kt} + 0 = q(h)C(t+h) + r(h).$$

Luego, $q(h) = e^{-kh}$ y $r(h) = 0$. De esa forma, e^{-kh} es la razón con que la incertidumbre (ou imprecisión) decae.

Conclusión

En este trabajo presentamos un modelo de cinética de eliminación, de primera orden fuzzy, del fármaco Ertapeném. En el texto vemos que muchos factores pueden influenciar la concentración plasmática en un individuo, así, tomando en cuenta esta naturaleza incierta (o imprecisa), un modelo de ecuaciones diferenciales fuzzy interactivo fue propuesto. Lo interesante de esta propuesta es que modelamos un escenario de incertidumbres y su evolución en el tiempo a través del parámetro $q(h) = e^{-kh}$, para cada h . Además, obtenemos un resultado satisfactorio sin precisar tornar nuestro modelo muy complejo.

Referencias

- [1] J. Menegotto. *Aplicação da Teoria dos Conjuntos Fuzzy em Modelos Farmacocinéticos Multi-compartimentais*. Master thesis, University of Campinas, Brazil, 2011.
- [2] B. Leslie Z., and P. Zia-Amirhosseini. Basic principles of pharmacokinetics. *Toxicologic pathology* **23**(2): 115–123, 1995.
- [3] T. Tängdén *et al.* Frequent emergence of porin-deficient subpopulations with reduced carbapenem susceptibility in ESBL-producing *Escherichia coli* during exposure to ertapenem in an in vitro pharmacokinetic model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **68**(6): 1319–1326, 2013.
- [4] L. C. Barros, R. C. Bassanezi, and W. A. Lodwick. *A First Course in Fuzzy Logic, Fuzzy Dynamical Systems, and Biomathematics*. Springer Berlin Heidelberg, 2017.
- [5] L. C. Barros and F. S. Pedro. Fuzzy differential equations with interactive derivative. *Fuzzy sets and systems* **309**: 64–80, 2017.
- [6] C. Carlsson, R. Füller, and P. Majlender, Additions of Completely Correlated Fuzzy Numbers. In: *Proceedings of 2004 IEEE International Conference on Fuzzy Systems* **1**: 535-539, 2004.
- [7] L. T. Gomes, L. C. Barros, and B. Bede. *Fuzzy Differential Equations in Various Approaches*. Springer, 2015.
- [8] F. Santo Pedro, *Sobre equações diferenciais para processos fuzzy linearmente correlacionados: aplicações em dinâmica de população*. Doctoral thesis, University of Campinas, Brazil, 2017.
- [9] S. Storpirtis, and V. O. Consiglieri, Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Revista de farmácia e bioquímica da Universidade de São Paulo* **31**(2): 63–70, 1995.
- [10] T. N. Tozer, and M. Rowland, *Introdução à farmacocinética e à farmacodinâmica: as bases quantitativas da terapia farmacológica*. Artmed Editora, 2009.