

DOSIFICACION INDIVIDUALIZADA DE MEDICAMENTOS

Ernesto Mercado Ramírez, José Alejandro Gamboa Rodríguez.
Area de Ingeniería Biomédica.

Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa.

Resumen-----

Este proyecto constituye un intento más por acercar el trabajo de tipo académico a las necesidades que, en aspectos de salud, padece la sociedad. Son esencialmente dos los tipos de problemas que una investigación de esta naturaleza debe confrontar, a saber :

- a) Vencer la incredulidad entre los médicos acerca de que las matemáticas, la computación y otras áreas de la ciencia están lejos de detectar los problemas reales que ellos diariamente tratan, y
 - b) El poder entender un problema médico real, generar una representación científica y encontrar una solución práctica al mismo.
-

El inicio de este trabajo fue motivado por la lectura del artículo Lund 2). De este se tomó la Fig. 1, la cual señala la enorme diferencia que existe entre distintas personas en relación a la concentración de medicamento libre en plasma en mgrs/ml, aún cuando reciben la misma dosis en mgrs/kg. Este experimento fue repetido por los investigadores de este proyecto en colaboración con el Instituto nacional de Neurología (SSA), encontrando los mismos resultados.

Estos datos se muestran en la Fig. 2 teniendo como eje horizontal la concentración estacionaria (concentración que se logra después de varios meses de estar tomando el medicamento) y en el vertical la dosis terapéutica bajo la cual se encontraban las personas, expresada en mgr/día. Es importante comentar que dicho valor estacionario se obtuvo del promedio de concentraciones que se captaron de los 31 pacientes, a los cuales se les tomaron 11 muestra sanguíneas, cada media hora. El medicamento del tratamiento fue el fenobarbital y se consideraron pacientes de ambos sexos y deferentes edades; La dispersión es enorme; por ejemplo, en

pacientes sometidos a una dosis de 300 mgs/día se detectaron concentraciones tan bajas como 0.2mgr/ml ó 4.5 mgr/ml, mientras que en otros pacientes dicha concentración se elevaba hasta valores de 24 y 28 mgr/ml, debido a la gran variación de concentración que produce la misma dosis entre distintas personas. Es necesario entonces poseer un mejor medio de control sobre el paciente, uno que elimine (o cure) su problema y que además disminuya los efectos tóxicos que todo medicamento trae de manera inherente.

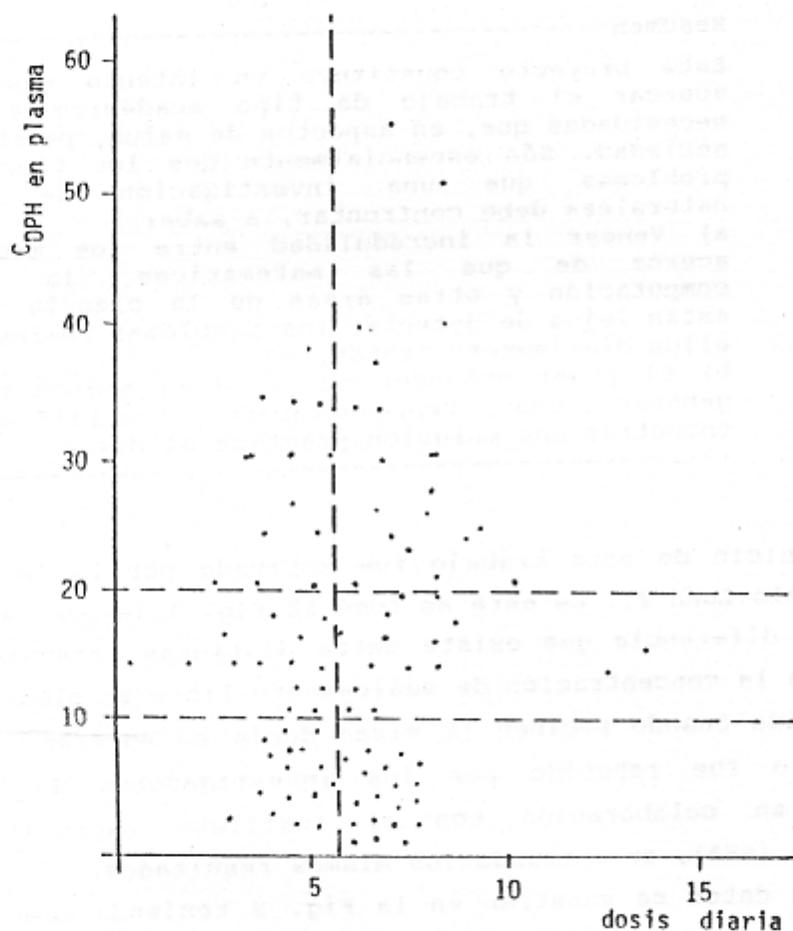


Figura 1. Relación entre dosis diaria en mgs/ks de fenitoina (DPH) y la concentración en plasma en 294 pacientes epilépticos. Cada punto es una persona

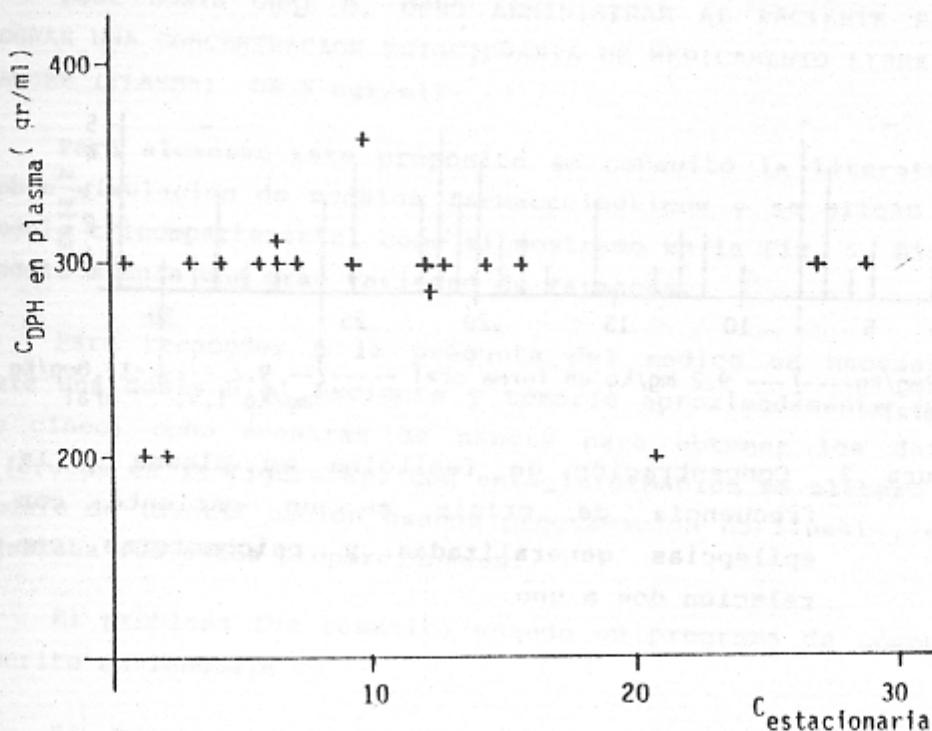


Figura 2. Relación entre la dosis terapéutica y la concentración.

Las Figuras 3 y 4 (Lund L.), remarcán la enorme importancia que tiene un buen control del medicamento libre en sangre. La Fig. 3 muestra la relación entre concentración, tiempo y número de crisis epilépticas generalizadas y psicomotoras, en relación uno a dos, así como las diferentes formas de administrar la dosis. El aspecto más importante a resaltar, es que mientras la concentración fue menor a 10 mgr/ml, el paciente tuvo 51 crisis en 30 días de monitoreo, y una vez que se elevó la concentración a un nivel superior a los 10 mgr/ml las crisis desaparecieron en los siguientes 15 días. La Fig. 4 extiende estos mismos aspectos en un periodo de observación aún mayor (36 meses).

II. DOSIFICACION INDIVIDUALIZADA DE MEDICAMENTOS

El fin que persiguió este proyecto a lo largo a lo largo de sus diversas etapas, fue el de poder proporcionar al médico tratante un instrumento eficaz para dosificar a las personas y lograr mejorar efectos terapéuticos. La idea fue entonces poder auxiliar al médico a responder la siguiente pregunta:

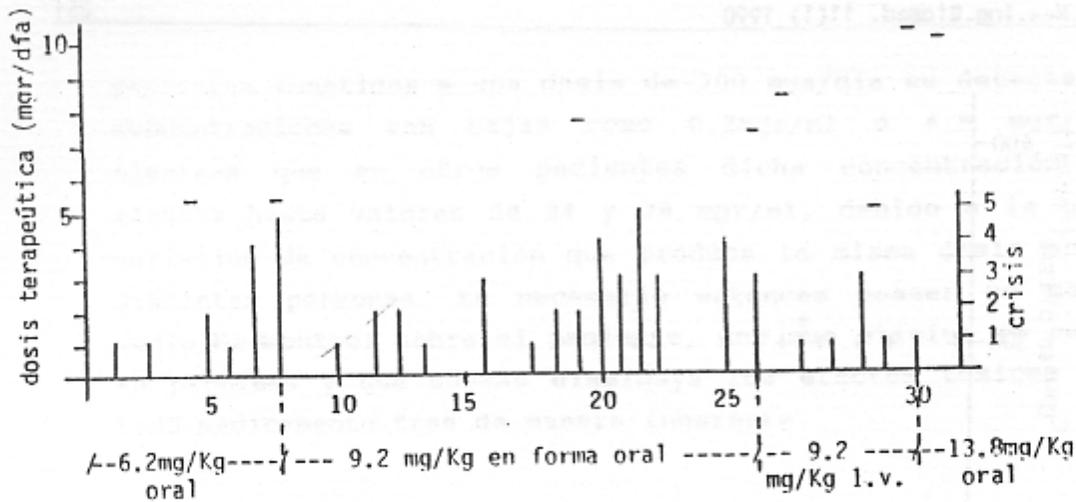


Figura 3. Concentración de fenitoina en plasma y la frecuencia de crisis en un paciente con epilepsias generalizadas y psicomotoras con relación dos a uno.

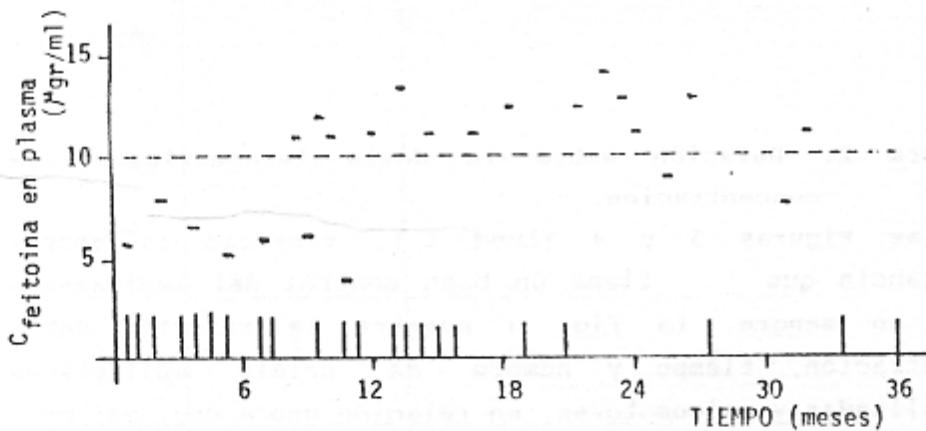


Figura 4. Concentración plasmática de fenitoina y la frecuencia de crisis epilépticas en un paciente tratado con 6.8 mg/kg de peso. Cada barra representa una crisis generalizada.

¿QUE DOSIS ORAL D, DEBO ADMINISTRAR AL PACIENTE PARA LOGRAR UNA CONCENTRACION ESTACIONARIA DE MEDICAMENTO LIBRE EN SANGRE (PLASMA) DE X mgr/ml?

Para alcanzar este propósito se consultó la literatura sobre simulación de modelos farmacocinéticos y se eligió un modelo tricompartmental como el mostrado en la Fig. 5. Dicho modelo simula una gran variedad de fármacos.

Para responder a la pregunta del médico es necesario dale una dosis D al paciente y tomarle aproximadamente (más de cinco) ocho muestras de sangre para obtener los datos Y_i (cruces en la figura 6). Con esta información se elaboró un modelo de identificación, usando programación no lineal, que ajustaba los datos proporcionados.

El problema fue resuelto usando un programa de cómputo escrito en lenguaje C.

El programa fue estructurado de manera tal que el que decida usarlo, encontrará un ambiente amigable, es decir, no hallará complicaciones, ni tampoco requerirá de poseer conocimientos sobre el campo de programación no lineal. Las opciones que presenta el programa son :

1. 'Tiempos y concentraciones igualmente espaciados'. Aquí se pide el intervalo de muestreo (en horas) y el número de muestras que se van a usar, con dichos datos el programa calcula tiempos y concentraciones, con los que se alimenta al programa y se obtiene el valor de los parámetros K_1 , K_2 , K_{23} , K_{32} y V_d ; donde K_1 es la tasa de absorción, K_2 es la tasa de eliminación, K_{23} es la tasa de absorción de sangre a tejidos, K_{32} es la tasa de eliminación de tejidos a sangre y V_d es el volúmen de distribución . Esta primera opción se hizo con el fin y depurar el programa; puesto que en la práctica la opción que se usará es la descrita a continuación.

2. 'Tiempos y concentraciones proporcionadas por el usuario'. Esta opción es la que se usará en la práctica. Primero se solicita el número de muestras que se le tomaron al paciente, después se pide la concentración i-ésima (C_i) y el tiempo (t_i) en el cual fue tomada dicha concentración

donde $i = 0, 1, 2, \dots$, número de muestras. Con estos datos se trata de ajustar una curva que pase por dichos puntos, si es posible obtener dicha curva, el problema estará resuelto pues se obtendrán de manera automática el valor de los parámetros K_1, K_2, K_{21}, K_{32} y V_d , así como el valor de la dosis requerida por el paciente monitoreado, teniendo en cuenta que esto último es lo más importante.

3. 'Ecuaciones de restricción proporcionadas por el usuario'. Esta opción debe ser usada por una persona experta en el uso de modelos de optimización no lineal, pues en ella se da oportunidad al usuario de modificar las restricciones del problema. Se recomienda su uso sólo en el caso de que se desee experimentar con condiciones diferentes a las actuales.

En todas las opciones antes referidas una vez que el algoritmo convergió, se presenta opcionalmente -únicamente si usted lo desea - de manera gráfica las curvas de las iteraciones 1, 2, 3, 5, 10 y la última. Finalmente aparece una pantalla en la que se muestran los resultados finales, valor de los parámetros, función objetivo y la dosis que el paciente requiere.

Dependiendo de la computadora con la que se cuente, el programa tendrá de 35 a 2 minutos o menos. Por ejemplo: en una computadora XT sin coprocesador matemático tardará 35 minutos, aproximadamente, si tiene coprocesador matemático tardará de 2 a 3 minutos (observe la gran diferencia); en una AT sin coprocesador matemático tardará de 15 a 20 minutos, dependiendo de la velocidad de la computadora, pero si tiene coprocesador matemático (C.M.) tardará de 1 a 2 minutos. Como se puede observar el tiempo de ejecución del programa varía de manera significativa si se tiene un C.M. esto es debido a que el algoritmo es puramente matemático y el número de operaciones que realiza es sumamente elevado. Por los motivos expuestos se recomienda que si su computadora no posee un C.M. y desea emplear el programa; haga el esfuerzo de adaptarle uno para obtener resultados rápidos.

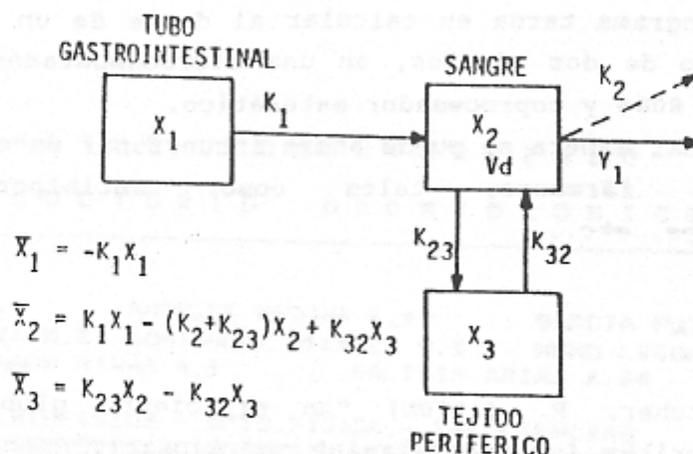


Figura 5. Modelo Farmacocinético Tricompartamental

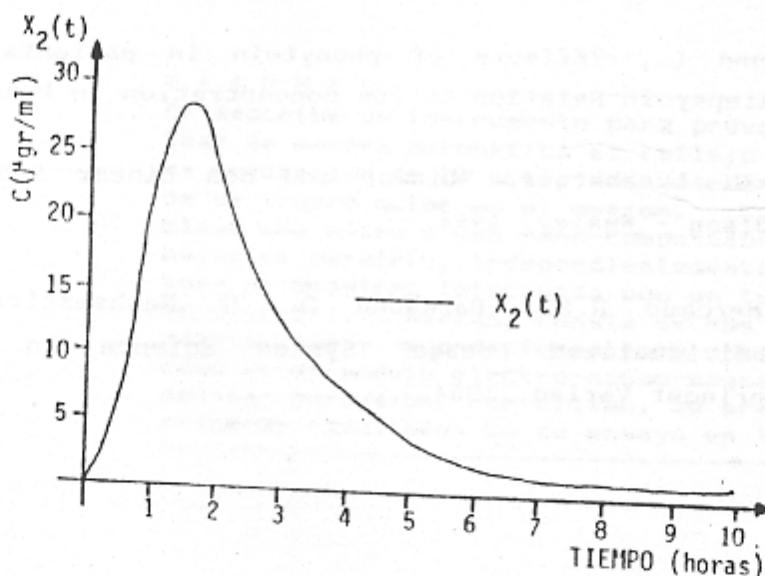


Figura 6. Perfil de las concentraciones de medicamento libre en plasma después de una dosis oral en personas que por primera vez toman el medicamento (x) y solución X_2 al modelo farmacocinético (---)

CONCLUSIONES

Con la ayuda de este programa computacional, que ha adquirido una presentación más profesional con las pantallas y estructuras adecuadas diseñadas por el Ing. Gamboa, se abre la posibilidad de poder colaborar con el control del

paciente epiléptico que inicia tratamiento, calculándole las dosis necesarias que eliminan sus crisis epilépticas y reducen los efectos tóxicos de la droga.

El programa tarda en calcular la dosis de un paciente, un promedio de dos minutos, en una microcomputadora con un procesador 8086 y coprocesador matemático.

De igual manera se puede ahora incunccionar en el control de otros fármacos, tales como: antihipertensivos, antibióticos, etc..

BIBLIOGRAFIA

1. Fletcher, R. (1970b) "An efficient, globally converge algorithm for unconstraint and linearly constraint optimat problems". 7ht. International Mathematical Program Symposium, the Hungue.
2. Lund L., "Effects of phenytoin in patients with Epilepsy in Relation to its Concentration in Plasma"
3. D.G. Luenberger, "Linear and Non Linear Programing", Addison - Wesley, 1984.
4. Mercado R.E., Barahona D. "A Mathematical model individualized Dosage" System Science in Health ca Springer Verlag, 1984.