Farmacocinética Forense: El camino de la cocaína

CAR-1960
Matemáticas aplicadas

Teresita de Jesús Mapel Cuel | Dra. Brenda Tapia Santos | Dr. Víctor Pérez García
Facultad de Matemáticas, Universidad Veracruzana

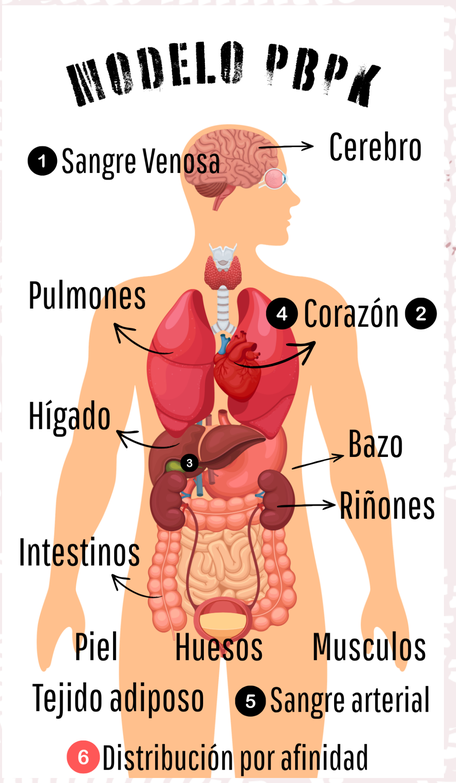
Introducción

Se considera un modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK), limitado por permeabilidad, que estudia la **absorción, distribución, metabolismo y excreción** de la cocaína.

Objetivos

- Estudiar un modelo PBPK de cocaína de interés forense.
- Analizar los puntos de equilibrio y su estabilidad.

Ruta fisiológica



Modelo PBPK

El modelo PBPK consta de 13 compartimentos, 11 de ellos con 2 subcompartimentos (Tejido sanguíneo y extravascular). Además, se dividen en dos subgrupos: órganos eliminadores y órganos no eliminadores. Todos los parámetros son estrictamente positivos.

Modelo PBPK

Órganos no eliminadores

$$\frac{dC_{bT}}{dt} = \frac{Q_T}{V_{bT}}(C_{in} - C_{bT}) - \frac{PS_T}{V_{bT}}\left(C_{bT} - \frac{C_T}{K_{p:T}}\right), \tag{1}$$

$$\frac{dC_T}{dt} = \frac{PS_T}{V_{bT}}\left(C_{bT} - \frac{C_T}{K_{p:T}}\right). \tag{2}$$

Órganos eliminadores

$$\frac{dC_T}{dt} = \frac{PS_T}{V_{bT}}\left(C_{bT} - \frac{C_T}{K_{p:T}}\right) - Cl_T\left(\frac{C_T}{K_{p:T}}\right). \tag{3}$$

Compartimento venoso

$$\frac{dC_v}{dt} = \frac{1}{V_v}\left[\sum_{i=1}^{n} Q_{Ti}C_{bT} - Q_{lu}C_v - Cl_pC_v\right]. \tag{4}$$

Simbología

- C_{bT}: Concentración en el tejido sanguíneo
- C_T: Concentración en el tejido extravascular
- C_{in}: Concentración de entrada
- C_v: Concentración en venas
- Q_T: Flujo sanguíneo del tejido
- V_{bT}: Volumen sanguíneo del tejido
- V_v: Volumen en venas
- PS_T: Permeabilidad-superficie del tejido
- $K_{p:T}$: Coeficiente de partición plasma-tejido
- Cl_T: Aclaramiento del tejido
- Cl_p: Aclaramiento plasmático
- Q_{lu}: Flujo pulmonar

Análisis de estabilidad

$$\alpha = Q_T + Cl_T(1+Q_T), \quad m = \sum_{i=1}^{n} Q_{Ti}, \quad \beta = V_{bT}(Q_{lu}+Cl_p), \quad \gamma = Q_T + 1, \quad k = (K_{p:T})^{-1}, \quad \delta = 1 + Cl_T.$$

E_1: órgano no eliminador

$$E_1 = \left(1, K_{p:T}, \frac{m}{Cl_p + Q_{lu}}\right)$$

Polinomio característico

$$P_1(\lambda) = \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3.$$

$$a_1 = \beta + k + \gamma, \quad a_2 = \beta k + \beta\gamma + (\gamma - 1)k, \quad a_3 = (\gamma - 1)\beta k.$$

E_2: órgano eliminador

$$E_2 = \left(\frac{Q_T(1+Cl_T)}{\alpha}, \frac{Q_T K_{p:T}}{\alpha}, \frac{Q_T(1+Cl_T)m}{(Q_{lu}+Cl_p)\alpha}\right)$$

Polinomio característico

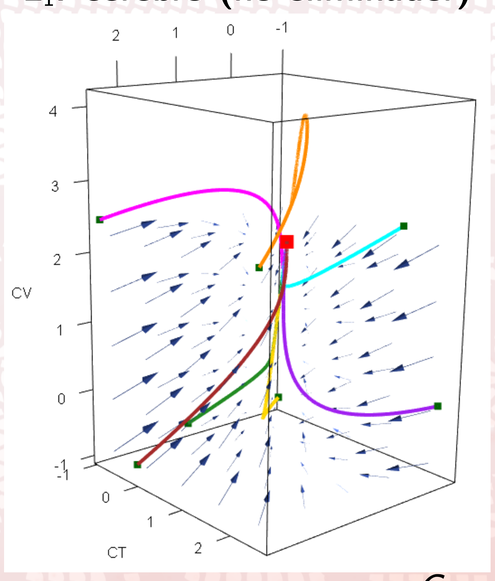
$$P_2(\lambda) = \lambda^3 + b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3.$$

$$b_1 = \beta + \gamma + k\delta, \quad b_2 = \beta\gamma + \beta k\delta + \gamma k\delta - k, \quad b_3 = \beta k(\gamma\delta - 1).$$

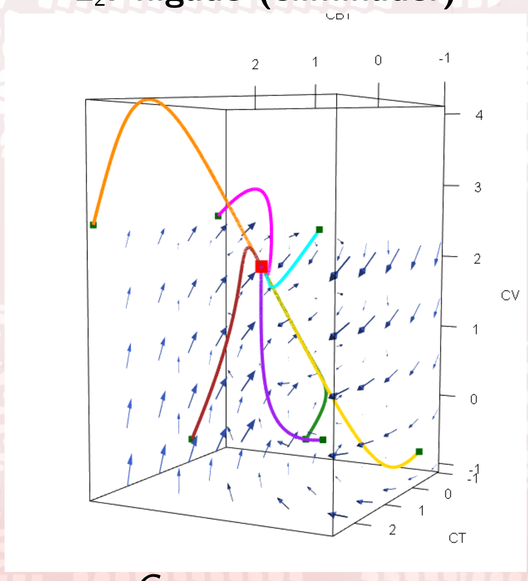
Criterio de Routh–Hurwitz

Como $\beta, k > 0$, $\gamma > 1$ y $\delta > 1$, todos los coeficientes son positivos y se verifican $a_1a_2 > a_3$ y $b_1b_2 > b_3$. Por lo tanto, **los equilibrios E_1 y E_2 son localmente asintóticamente estables**.

E_1: cerebro (no eliminador)



E_2: hígado (eliminador)



$x = C_{bT}$, $y = C_T$, $z = C_v$

Conclusiones

- **Estabilidad:** los equilibrios estudiados son localmente asintóticamente estables bajo los supuestos considerados.
- **Concordancia:** las simulaciones con parámetros de la literatura concuerdan con el análisis cualitativo.
- **Potencial forense:** el modelo ofrece un marco para estudiar las concentraciones de cocaína desde una perspectiva forense.

Referencias

1. Bravo-Gómez, M. E. et al. (2019). Revisiting a physiologically based pharmacokinetic model for cocaine with a forensic scope. *Toxicology Research*, 8, 432–446. DOI: 10.1039/C8TX00309B.

2. Camacho-García, L. N. (2018). *Construcción de un modelo PBPK de cocaína en rata*. Tesis de licenciatura, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.