

# Uso del producto de convolución en el método modelo-independiente del Factor de Crecimiento Epidérmico para Ingeniería Genética.

Anselmo Iván Estrada Roa.

*Estudiante de Ingeniería Electrónica*  
*Universidad Nacional del Sur, Avda. Alem 1253, B8000CPB Bahía Blanca, Argentina*  
*imagabik@gmail.com*  
Agosto 2012

*Resumen:* El factor de crecimiento epidérmico (FCE), sustancia de naturaleza proteica y producida de manera natural por las células del cuerpo, es la encargada de la cicatrización. En el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana se produce de manera industrial a través de técnicas humano recombinantes. El proceso farmacéutico se puede expresar por medio de una función de entrada y otra de salida, ambas de carácter exponencial y acumulativo, la respuesta se puede expresar en función de la integral de convolución de dichas funciones, esto puede establecer la respuesta al proceso de absorción *in vivo*. Deduciendo la forma en que se absorbe el compuesto, puede obtenerse una modificación de la dosis del fármaco mediante la deconvolución de la respuesta y la función de concentración.

*Palabras clave:* Factor de crecimiento epidérmico, convolución, métodos farmacocinéticos,

## I. INTRODUCCIÓN.

El modelo matemático se basa en la convolución y deconvolución de tres variables las cuales son

- $I(t)$ . Función de entrada del fármaco.
- $W(t)$ . Función de respuesta intrínseca del fármaco.
- $R(t)$ . Función respuesta del organismo receptor del fármaco relacionados por medio del producto de convolución de  $I(t)$  y  $W(t)$ .

De esta forma, conocida dos de las funciones antes mencionadas se puede conseguir la tercera.

### A. Nociones previas.

Antes de aplicar el modelo anteriormente mencionado, es necesario dar algunas definiciones básicas, las cuales nos ayudarán a entender y luego hacer un análisis conceptual de lo aquí expuesto.

### B. Factor de crecimiento epidérmico.

El factor de crecimiento epidérmico (FCE), es una sustancia de naturaleza proteica que está presente en los macrófagos, queratinocitos y otras células del plasma sanguíneo, es un potente agente estimulante de la cicatrización. En caso de una herida, las células inflamatorias que migran a la zona dañada segregan FCE, que se distribuye ampliamente en secreciones tisulares y fluidos. El científico estadounidense Stanley Cohen lo identificó en los años 60, por lo que recibió junto a Rita Levi-Montalcini en 1986 el Premio Nobel de Medicina por sus descubrimientos sobre el FCE.

El Factor de Crecimiento Epidérmico Humano recombinante (FCE Hu-r) es una versión sintetizada de la proteína, la cual se obtiene de manera industrial en Cuba por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana. El efecto del Factor de Crecimiento ha sido ampliamente estudiado en el proceso de cicatrización y su eficacia ha sido demostrada en todos sus aspectos.

### C. Farmacocinética y métodos modelo-independiente.

La farmacocinética es una rama de la farmacología, que se encarga del estudio del paso de las drogas a través del organismo, por otra parte también existe la farmacodinamia, que se centra en las interacciones de las drogas con los distintos sistemas del individuo. Para crear el modelo matemático del desplazamiento de un fármaco en el cuerpo, se escoge dentro de una gama extensa de “métodos”, pero se los pueden separar en dos principales grupos, métodos modelo-dependiente e independiente [3], cada uno de los cuales se pueden diversificar en muchos más. Para conseguir el que más se ajuste a la cinética del fármaco se hacen mediciones y se escoge el que más se adapte, por medio de este procedimiento se pueden calcular dosis efectivas y tiempos de respuestas a los fármacos frente a los distintos sistemas, en este caso nos limitaremos a estudiar el método modelo independiente, y en particular el modelo del producto de convolución, el cual se adapta de mejor manera al régimen estudiado.

### D. Producto de convolución.

El producto de convolución se encuentra en muchas aplicaciones de ingeniería y matemáticas. En teoría de la probabilidad, en acústica, en ingeniería eléctrica, etc.

#### Definición 1 Convolución.

Sean  $f(t)$  y  $g(t)$  funciones reales continuas o continuas a trozos para  $t \geq 0$ . El producto de convolución de  $f$  y  $g$  se denota por  $f(t) * g(t)$  y se define por:

$$(f * g)(t) = \int_0^t f(u)g(t - u) du \quad (1)$$

#### Teorema 1 Relación entre la transformada de Laplace y el producto de convolución.

Si  $f(t)$  y  $g(t)$  son funciones de orden exponencial  $s$  para  $t \geq 0$ , y existen  $L\{f(t)\}$  y  $L\{g(t)\}$ , entonces  $L\{(f * g)(t)\}$  existe y se cumple que

$$L\{(f * g)(t)\} = L\{f\} * L\{g\} \quad (2)$$

#### Teorema 2 Transformada de Laplace inversa.

Mediante  $L^{-1}\{F(s)\}$  se representa una función cuya transformada de Laplace es  $F(s)$ . Es decir, si  $L\{f(t)\} = F(s)$  entonces  $f(t) = L^{-1}\{F(s)\}$

En el sentido estricto, la inversa o antitransformada de Laplace no es única. Pero desde el punto de vista práctico, el valor de la integral de dos funciones no cambia si estas difieren en un conjunto numerable de puntos aislados. La forma más sencilla de hallar la antitransformada de  $F(s)$  es usando una tabla de transformadas.

Teniendo en cuenta “(1)”, se pueden obtener las expresiones

$$\frac{L\{(f * g)(t)\}}{L\{g(t)\}} = L\{f(t)\} \quad (2)$$

$$\frac{L\{(f * g)(t)\}}{L\{f(t)\}} = L\{g(t)\} \quad (3)$$

y aplicando la antitransformada de Laplace a las “(2)” y “(3)” se obtienen respectivamente

$$L^{-1}\left\{\frac{L\{(f * g)(t)\}}{L\{g(t)\}}\right\} = f(t) \quad (4)$$

$$L^{-1}\left\{\frac{L\{(f * g)(t)\}}{L\{f(t)\}}\right\} = g(t) \quad (5)$$

lo que también se denomina deconvolución de  $f(t)$  y  $g(t)$ .

## II. DESCRIPCIÓN DE LA CINÉTICA DEL FCE EN EL CUERPO.

Reconociendo dentro del modelo matemático la relación que existe entre  $I(t)$  y  $R(t)$  a través del producto de convolución, la tarea es hallar  $W(t)$ , que es la respuesta intrínseca del sistema frente al aumento de la concentración del fármaco en el sistema, esta tarea se divide en tres pasos.

1. Se efectúan mediciones para reconocer la manera en que se libera la dosis en el sistema, lo cual significa encontrar la función de "entrada"  $I(t)$ .

$t$	$t_0, t_1, t_2, \dots, t_n$
$I(t)$	$I_1, I_2, I_3, \dots, I_n$

Tabla1: Liberación del fármaco en función del tiempo.

2. Se mide la concentración en sangre  $C(t)$ .

$t$	$t_0, t_1, t_2, \dots, t_n$
$C(t)$	$C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$

Tabla 2: Concentración del fármaco en función del tiempo.

De los valores de concentración se puede obtener una aproximación de carácter monoexponencial o poliexponencial. Para la aproximación monoexponencial  $R_1(t) = ae^{-\alpha t}$  los coeficientes  $a$  y  $\alpha$  se pueden calcular por medio de regresión lineal  $\ln R_1 = \ln a - \alpha t$ .

Para el segundo caso se tiene que,  $R_2(t) = a_1 e^{-\alpha_1 t} + \dots + a_n e^{-\alpha_n t}$  para el cálculo de los  $a_n$  coeficientes se necesitará aplicar una regresión no lineal.

Otra forma de obtener  $R(t)$ , la cual también resulta efectiva, es hacerlo de manera numérica, basándose en la ley de los trapecios, operando de esta forma se tiene que.

$$R(t_k) = \int_0^{t_k} I(u) C(t-u) du \approx \frac{1}{2} \sum_{j=1}^k I_j C_{j-1} (t_j - t_{j-1}) \quad (6)$$

3. Se obtiene  $W(t)$  por deconvolución

$$L\{R\} = L\{I * W\} = L\{I\} \cdot L\{W\} \quad (7)$$

Donde aplicando transformada inversa de Laplace se obtiene la siguiente expresión

$$L^{-1}\left\{\frac{L\{R\}}{L\{I\}}\right\} = L^{-1}\{L\{W\}\} = W \quad (8)$$

### E. Análisis conceptual del método.

En definitiva, conociendo las aproximaciones de las tres funciones involucradas, se pueden hacer deducciones de interés especial como la determinación de la función de entrada  $I$  que asegura una respuesta  $R$ , ya que la función  $W$  es conocida (mejor dicho una aproximación a  $W$ ). De esta forma se puede saber que dosis nos da una respuesta específica, esto es hablando en términos de cantidad, pero también se puede pensar en la mejor forma para la administración de la droga (tabletas, infusión, intravenosa, crema, etc.), para el objetivo requerido.

### F. Usos del FCE.

El FCE como antes fue dicho es un excelente agente de cicatrización, cuyo nombre comercial es Heberprot-P, del cual se han hecho estudios farmacológicos muy extensos en el tratamiento de profundas heridas en donde se ha demostrado una alta efectividad, uno de los casos más impactantes que dan fe de la eficacia es en individuos con ulcera de pie diabético (UPD), donde Heberprot-P ha comprobado una alta efectividad, sin dejar de lado, que el universo de individuos tenían diagnóstico de amputación. Las siguientes imágenes son un ejemplo de ello.



Figura 1: Antes del tratamiento.



Figura 2: A las 5 semanas.



Figura 3: A los 3 meses.

Cabe destacar que el método de administración es a través de inyecciones intralesionales, ya que de este modo es más directo, por lo tanto más efectivo.



Figura 4: Aplicación del medicamento en la lesión.



Figura 5: Presentación del producto.

Otro uso del FCE es en el ámbito de la cosmética, en donde se extrae el FCE del plasma sanguíneo del individuo, o se usa versión del FCE, obtenido por medio de técnicas humano recombinantes (FCE Hu-r), la ventaja de usar FCE extraído del individuo es que casi no existen contraindicaciones para esta práctica, también se descartan contagio de enfermedades, en el mismo contexto, también se pueden encontrar cremas de carácter cosmetológico las cuales se basan en las propiedades regenerativas del FCE.

#### REFERENCIAS

- [1] Wikipedia, *Factor de crecimiento epidérmico*, [internet], disponible en [http://es.wikipedia.org/wiki/Factor\\_de\\_crecimiento\\_epidermico](http://es.wikipedia.org/wiki/Factor_de_crecimiento_epidermico)
- [2] Estudiabetes.org, *Medicamento cubano evita las amputaciones por pie diabético!!!!!! ya está en argentina*, [internet], disponible en <http://www.estudiabetes.org/profiles/blogs/medicamento-cubano-evita-las>
- [3] Apuntes farmacología, *métodos farmacocinéticos*, [internet], disponible en [http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias\\_quimicas\\_y\\_farmaceuticas/cide01/cap2/2-2-3-1.html](http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/cide01/cap2/2-2-3-1.html)
- [4] Elcuerpo.es, *Medicina antiaging rejuvenecimiento facial: los factores de crecimiento*, [internet], disponible en <http://www.elcuerpo.es/rejuvenecimiento-facial-los-factores-de-crecimiento-item37.php>
- [5] LatindexUCR, *Repositorios de revistas científicas de la universidad de costa rica*, [internet], disponible en <http://www.latindex.ucr.ac.cr/>