

Un par de Métodos Mecánico-Estadísticos para Aplicaciones en Farmacocinética

Alejandra Daza González, Gilberto Atilano Amaya Ventura y Abigail Martínez Estrada.
FES Cuautitlán, UNAM. Av. 1º de mayo S/N, Cuautitlán Izcalli, Edo. Méx. C.P. 54760
aledazag@hotmail.com, giliq@yahoo.com.mx, abimares@yahoo.com.mx

RESUMEN

Se presenta un par de modelos mecánico-estadísticos aplicados a procesos farmacocinéticos. El primero de ellos, basado en técnicas de Monte Carlo, considera un autómata celular consistente en seis tipos de pseudopartículas (substrato, enzima, complejo activado, producto, obstáculos y sitios vacíos) moviéndose en un espacio discreto, colisionado entre ellas e interactuando de forma tal que se puedan simular los procesos de difusión y reacción química. Este modelo estocástico, basado en caminantes al azar, se aplica para simular los procesos LADME farmacocinéticos (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción) de los medicamentos en el hígado, modelado como una estructura fractal. En segunda instancia, se aplica un autómata celular en retículas de Boltzmann para simular la farmacocinética de medicamentos administrados vía cutánea, evaluando la velocidad de los procesos de reacción-difusión que tienen lugar en una estructura regular tipo ladrillo-argamasa del estrato córneo de la piel.

ABSTRACT

A pair of statistical mechanics models applied to pharmacokinetic processes, are presented. The first one, based on Monte Carlo's technique, considers a cellular automata consisting in six kind of pseudoparticles (substrate, enzyme, activated complex, product, obstacles and vacuum sites), moving in a discretized space, collisioning between them and interacting in such a way that the diffusion and chemical reaction process can be simulated. This model based on a Monte Carlo's method is applied to simulate LADME pharmacokinetic processes (liberation, absorption, distribution, metabolism and excretion) of drugs in the liver, which is modeled as a fractal structure. Secondly, a lattice Boltzmann cellular automata is applied to simulate the pharmacokinetics of drugs administrated by percutaneous route, evaluating the rate of the diffusion-reaction process that take place inside a regular brick and mortar structure, representing the stratum corneum of skin.

1. Procesos LADME y su Modelación Matemática

El análisis experimental, teórico y computacional de la rapidez con la que cambia la concentración y volumen de distribución de compuestos tales como drogas, metabolitos, nutrientes, hormonas y toxinas, en los diferentes órganos del cuerpo humano, se denomina farmacocinética. Esta palabra proviene de dos vocablos griegos: $\phi\alpha\rho\mu\alpha\chi\omicron\nu$ que significa droga y $\kappa\iota\nu\eta$, movimiento. Entonces, la ciencia y herramientas de la cinética química y de los fenómenos de transporte, aplicadas a los procesos físicos, químicos y biológicos a los que se ve sometido un medicamento a lo largo de un organismo, es lo que se entiende por farmacocinética. La aplicación y teoría de la ciencia y técnicas de la farmacocinética permite que los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME) de los medicamentos, puedan ser descritos matemáticamente; y por lo tanto, que se pueda hacer una descripción cuantitativa de las cantidades y concentración de los fármacos en la anatomía, en función del tiempo y de los regímenes de dosificación.

La administración de fármacos puede realizarse por vía entérica o por otras rutas parenterales como: sublingual, bucal, gástrica, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, intratecal, ocular, vaginal, subcutánea, percutánea, o por inhalación (Sharma, K.R., 2010).

Una vez administrado, el medicamento pasa a la circulación sistémica, llegando al hígado a través de la vena portal, donde es metabolizado. Una porción significativa de la droga reacciona con las enzimas que se encuentran en el hígado. Después los productos y los remanentes son reincorporados a la circulación sistémica. La concentración de la droga y sus

cambios pueden ser monitoreados a través del plasma. La caída de la concentración de la droga en el plasma ocurre a través de los procesos de eliminación. Algunos problemas en cuanto a lograr los niveles requeridos de concentración del fármaco en la sangre, se pueden resolver diseñando métodos adecuados de liberación.

Los estudios farmacocinéticos pueden ser llevados a cabo mediante:

- modelos no compartimentales.
- modelos compartimentales.
- métodos bioanalíticos.
- modelos farmacocinéticos de población.

La farmacodinamia es la parte de la farmacología que se dedica a analizar la forma en que la droga interactúa con el organismo.

En este trabajo se presentan un par de modelos físico-matemáticos que al igual que los modelos compartimentales, describen la evolución temporal de la concentración del fármaco dentro del organismo, pero introduciéndose también en los fenómenos de transporte involucrados. El primer modelo es de naturaleza estocástica, un caminante al azar tratado mediante un método de Monte Carlo, y aplicado a la distribución, metabolismo y excreción de fármacos en el hígado. El segundo corresponde al paso de fármacos a través de la piel, con reacción química simultánea (metabolismo) y excreción, resolviendo las ecuaciones de reacción-difusión mediante un autómata celular en retículas de Boltzmann, de naturaleza semideterminista (pues se aplican distribuciones de Maxwell-Boltzmann en la formulación de las ecuaciones gobernantes). El trabajo, pues, se divide en dos partes, empezando con el desarrollo de la farmacocinética de medicamentos administrados vía percutánea.

2. Antecedentes

Este trabajo tiene su origen en el desarrollo del proyecto de maestría que la Química Alejandra Daza González llevó a cabo en 2006, La mitad de él, correspondiente al modelo de retículas de Boltzmann, fue presentada en modalidad de cartel, en el Congreso de la Sociedad Mexicana de Física de ese año. Hasta el conocimiento de los autores, no existe aún un trabajo reportado en la literatura semejante a este. La idea para realizar este modelo surgió por un artículo publicado en 2003 (Frasch, H.F.; Barbero, A.M., 2003), donde utilizan el método tradicional de elementos finitos pero tomando solo en cuenta los procesos de difusión. Con las retículas de Boltzmann, nosotros añadimos el efecto reaccionante. Además se puede demostrar que nuestro modelo es más versátil y fácil de programar. La idea de construir el modelo de Monte Carlo para la farmacocinética fractal en el hígado, surgió de un artículo publicado en 2004 (Kosmidis et al, 2004).

3. Modelo Farmacocinético para Administración Percutánea.

El estudio del transporte de fármacos a través de la piel es importante para el diseño de dosis farmacéuticas de varios medicamentos. La piel es una membrana permeable a través de la cual se lleva a cabo el intercambio de sustancias entre nuestro organismo y el medio ambiente. Puede aprovecharse la vía de administración cutánea para administrar cierto tipo de fármacos. En farmacocinética es importante conocer el tiempo que tarda un medicamento en atravesar la dermis y pasar al torrente sanguíneo, para después emigrar al sitio de acción. Algunos medicamentos, como ciertas pomadas para las quemaduras y reconstituyentes epidérmicos reaccionan dentro de la piel, que está constituida por corneocitos, poros y una bicapa lipídica (figura 1).

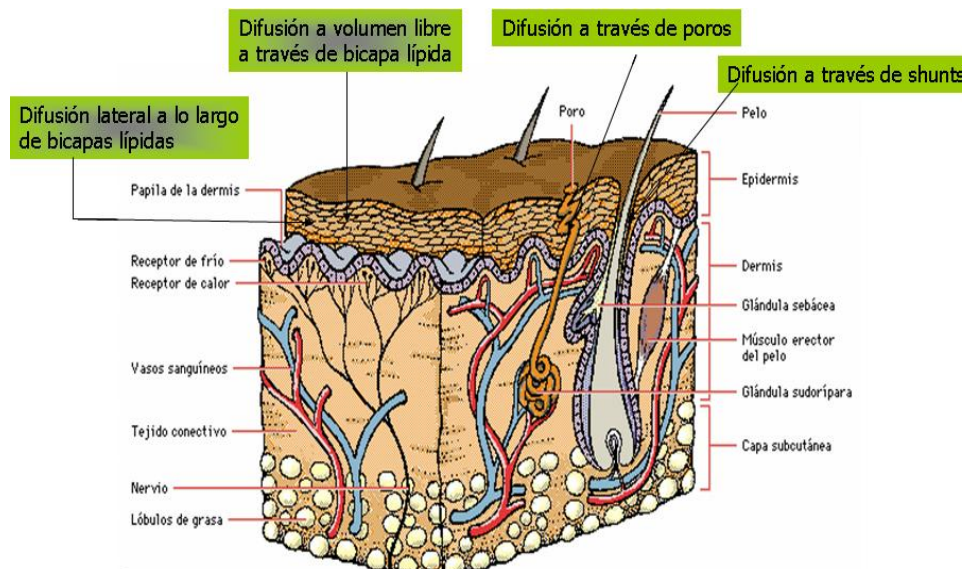


Figura 1. Las cuatro rutas de transporte de fármacos a través de la piel

El transporte de fármacos a través de la piel suele llevarse a cabo a través de cuatro rutas bien identificadas desde la década de los 30's:

- **Difusión a Volumen libre a través de la bicapa lipídica:** para la cual se han propuesto modelos de difusión con ecuaciones diferenciales parciales y se han resuelto por métodos de elementos finitos y caminantes al azar.
- **Difusión a través de poros:** para los que se han propuesto modelos estocásticos, reptación y caminantes al azar.
- **Difusión a través de folículos pilosos y conductos de sudor:** mismos modelos que en el caso anterior.
- **Difusión lateral a lo largo de las bicapas lipídicas:** mismos modelos que en los dos casos precedentes.

Para cada trayectoria se han propuesto modelos físico-matemáticos que han logrado muy buenos avances en la predicción de los tiempos de residencia y flujos de fármacos de diferentes características físicas y químicas a través del estrato córneo. Y con el trabajo de varios investigadores se ha logrado construir un mapa que permite identificar las regiones en las que predomina cada uno de los mecanismos anteriormente mencionados, en función del tamaño de partícula y el coeficiente de reparto octanol/agua, para solutos hidrofóbicos.

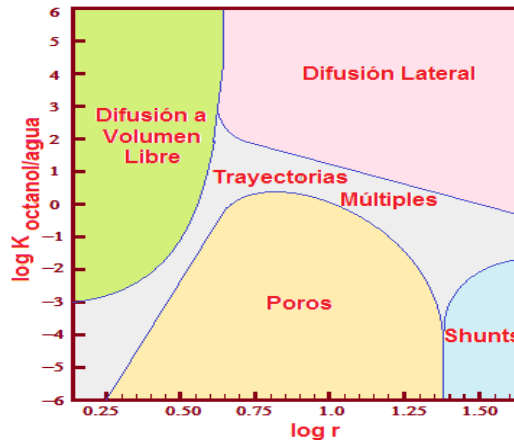


Figura 2. Zonas de predominio de los mecanismos de transporte de fármacos administrados vía percutánea

Este trabajo se dedica a analizar el transporte a través de la bicapa lípida por difusión a volumen libre.

Elementos Finitos: En mayo de 2003 H. Frederick Frasch y Ana M. Barbero (Frasch, H.F.; Barbero, A.M., 2003) reportaron soluciones vía elementos finitos para la difusión a través de representaciones bidimensionales de la trayectoria lípida del estrato córneo:

- Analizaron dos modelos: uno simplificado conformado por ladrillos bien ordenados y otro complejo con corneocitos de geometría irregular.
- Asumieron que la difusión ocurre solamente dentro de los lípidos del estrato córneo isotrópico.
- Calcularon las densidades de flujo en estado estacionario y los tiempos de retardo.
- Compararon sus resultados con los de una membrana homogénea de material lipídico del mismo espesor.
- Sus resultados confirman que el modelo heterogéneo del estrato córneo se comporta igual que una membrana homogénea.
- Esto significa que las simulaciones de la difusión por elementos finitos son bien aproximadas por una solución apropiada de la ecuación de difusión para membranas homogéneas.

4. Método de redes de Boltzmann

Este es un método que proviene de la teoría cinética de la mecánica estadística y originalmente fue desarrollado para la dinámica de fluidos. Ha tenido mucho éxito en esa área y sus aplicaciones se han extendido para incluir procesos complejos de transferencia de calor, inestabilidades termohidrodinámicas, mecánica cuántica, fluidos reaccionantes, etc. El método de redes de Boltzmann tiene la ventaja de que permite linealizar la ecuación gobernante de reacción-difusión para la cinética de Michaelis-Menten, mientras que otros métodos como el de elementos finitos y diferencias finitas no pueden hacerlo. Además este método es muy versátil, se adapta prácticamente a cualesquiera geometrías y condiciones de frontera, puede manejar medios con propiedades de transporte no homogéneos de manera relativamente sencilla, y es mucho más fácil de programar que un método de elementos finitos. Es un método explícito, se formula localmente, pero por su profundo fundamento físico, le permite considerar interacciones globales.

Es un método mesoscópico que se basa en la fluidización de funciones de distribución de partículas asociadas a una red rectangular, sufriendo colisiones entre ellas y respetando los principios de conservación de momentum, masa y energía, así como las invarianzas traslacionales y rotacionales. Luego, empleando expansiones a multiescala de Chapman-Enskog (Mohamad, A.A. 2011; Succi, S., 2001) se recupera la ecuación de transporte macroscópica asociada al fenómeno de estudio, que en este caso es la ley de Fick.

Considerando un sistema con dos especies químicas (sustrato y producto), las ecuaciones de redes de Boltzmann para sus funciones de distribución son (Dawson et al, 1993; He & Li, 2000):

$$f_i(\mathbf{x} + c \Delta t \mathbf{e}_i, t + \Delta t) - f(x, t) = \Omega_{f,i}(\mathbf{x}, t); \quad (1)$$

$$g_i(\mathbf{x} + c \Delta t \mathbf{e}_i, t + \Delta t) - g(x, t) = \Omega_{g,i}(\mathbf{x}, t) \quad (2)$$

donde el operador de colisión, Ω , puede evaluarse siguiendo la propuesta de Dawson:

$$\Omega_{f,i}(\mathbf{x}, t) = \Omega_{f,i}^{NR}(\mathbf{x}, t) + \Omega_{f,i}^R(\mathbf{x}, t) \quad (3)$$

$$\Omega_{g,i}(\mathbf{x}, t) = \Omega_{g,i}^{NR}(\mathbf{x}, t) + \Omega_{g,i}^R(\mathbf{x}, t) \quad (4)$$

Para los términos no reaccionantes (superíndice NR), se puede utilizar la aproximación de Bathnagar, Gross y Krook:

$$\Omega_{f,i}^{NR}(\mathbf{x}, t) = - \frac{f_i(\mathbf{x}, t) - f_i^{eq}(\mathbf{x}, t)}{\tau_1} \quad (5)$$

$$\Omega_{g,i}^{NR}(\mathbf{x}, t) = - \frac{g_i(\mathbf{x}, t) - g_i^{eq}(\mathbf{x}, t)}{\tau_2} \quad (6)$$

$\tau_1 = 9D_1/2+1$ y $\tau_2 = 9D_2/2+1$ son los tiempos de relajación hacia las funciones de distribución al equilibrio del reactivo (con coeficiente de difusión D_1) y del producto (con coeficiente difusivo D_2). Dichas funciones de distribución al equilibrio son:

$$f_i^{eq}(\mathbf{x}, t) = w_i \frac{u(\mathbf{x}, t)}{Q} \quad (7)$$

$$g_i^{eq}(\mathbf{x}, t) = w_i \frac{v(\mathbf{x}, t)}{Q} \quad (8)$$

Donde:

$$u(\mathbf{x}, t) = \sum_{i=0}^{Q-1} f_i(\mathbf{x}, t) \quad (9)$$

$$v(\mathbf{x}, t) = \sum_{i=0}^{Q-1} g_i(\mathbf{x}, t) \quad (10)$$

Para la parte reaccionante se pueden obtener las siguientes formas isotrópicas:

$$\Omega_{f,i}^R(\mathbf{x}, t) = \Delta t \frac{R_1(u, v)}{Q} \quad (11)$$

$$\Omega_{g,i}^R(\mathbf{x}, t) = \Delta t \frac{R_2(u, v)}{Q} \quad (12)$$

En las cuales R_1 y R_2 corresponden a los términos cinético-químicos, comúnmente relacionados a una cinética enzimática tipo Michaelis- Menten. Consecuentemente las ecuaciones de recurrencia para la evolución del autómata en redes de Boltzmann son:

$$f_i(\mathbf{x} + c\Delta t \mathbf{e}_i, t + \Delta t) = (1 - \omega_1) f_i(\mathbf{x}, t) + \omega_1 f_i^{eq}(\mathbf{x}, t) + \Delta t R_1(u, v) / Q \quad (13)$$

$$g_i(\mathbf{x} + c\Delta t \mathbf{e}_i, t + \Delta t) = (1 - \omega_2) g_i(\mathbf{x}, t) + \omega_2 g_i^{eq}(\mathbf{x}, t) + \Delta t R_2(u, v) / Q \quad (14)$$

Donde Q es el número de sitios nodales en la malla unitaria.

En nuestro trabajo se utilizó el modelo D2Q9, bidimensional con 9 nodos y nueve direcciones de movimiento.

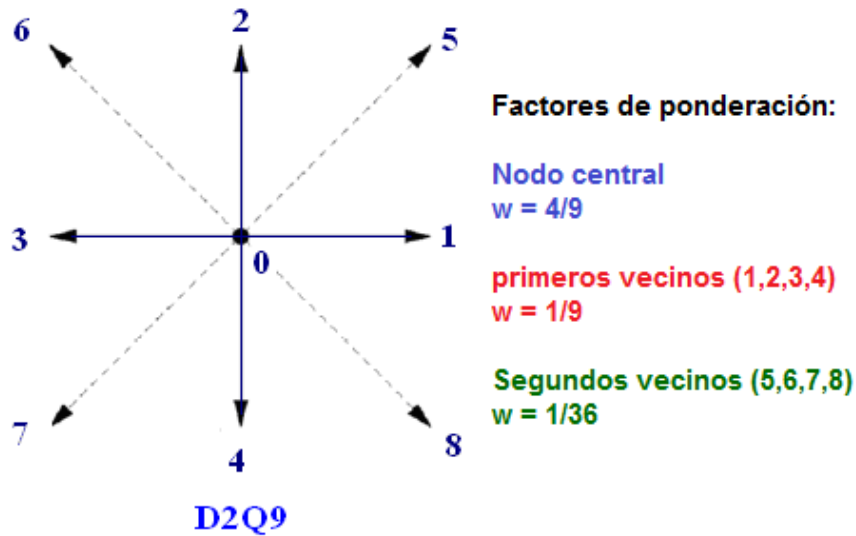


Figura 3. Estencil unitario para la simulación del transporte de fármacos a través de la piel con reacción química, mediante el método de retículas de Boltzmann.

$\omega_1 = 1/\tau_1$, es el recíproco del tiempo de relajación para el sustrato, que depende directamente de su coeficiente de difusión, mientras que $\omega_2 = 1/\tau_2$ es el recíproco del tiempo de relajación para el producto.

4.1 Simulación mediante retículas de Boltzmann

Se formuló un programa basado en el método de redes de Boltzmann, con la siguiente estructura:

- Especificación de parámetros de la retícula (número de nodos, paso de tiempo, direcciones de los vectores unitarios del modelo D2Q9, factores de ponderación para cada dirección).
- Especificación por sitios nodales ocupados por la bicapa lípida
- Especificación de los nodos ocupados por enzima
- Especificación de propiedades físicas, cinéticas y de transporte (coeficientes de difusión, coeficientes cinéticos para la reacción tipo Michaelis-Menten, densidades, concentración) de reactivos y productos.
- Especificación de condiciones iniciales (concentración de enzima y sustrato en el estrato córneo).
- Implementación de un ciclo de cálculos iterativos en el tiempo.
- Implementación de un par de ciclos de cálculos iterativos anidados para barrer lo largo y ancho de la malla de retículas de Boltzmann.
- Implementación de un ciclo anidado para barrer las nueve direcciones del estencil unitario del autómata.
 - Cálculo de la distribución al equilibrio de reactivos.
 - Cálculo de distribución al equilibrio de productos.
 - Cálculo del operador de colisión no reaccionante del reactivo.
 - Cálculo del operador de colisión no reaccionante del producto.
 - Cálculo de los términos cinéticos para reactivo y producto.

$$R_1 = \frac{-kC_E C_S}{1+k_M C_S}; R_2 = -R_1$$

- Evaluación del operador de colisión reaccionante del reactivo y del producto.
- Evaluación de la función de distribución del reactivo y del producto para el nuevo tiempo $(t + \Delta t)$ y en las nuevas posiciones $(x + c \Delta t e_i)$.
- Condiciones de frontera (incluyendo la interfase bicapa lípida-enzima).
- Fin del ciclo para las nueve direcciones del estencil unitario.
- Fin de los ciclos para el barrido a lo largo y ancho de la malla.
- Graficación de resultados (Concentración del producto en todos los sitios del estrato córneo)
- Fin del ciclo de tiempo

Como resultado de la ejecución de este algoritmo se obtienen los siguientes patrones de difusión y concentración del producto para el caso en que el medicamento que se transporta a través de la piel, reacciona siguiendo una cinética de Michaelis-Menten.

Los sitios de reacción pueden distribuirse al azar, tanto en número como en posición y tamaño, aunque en este ejemplo se les ubicó en las paredes verticales del estrato córneo:

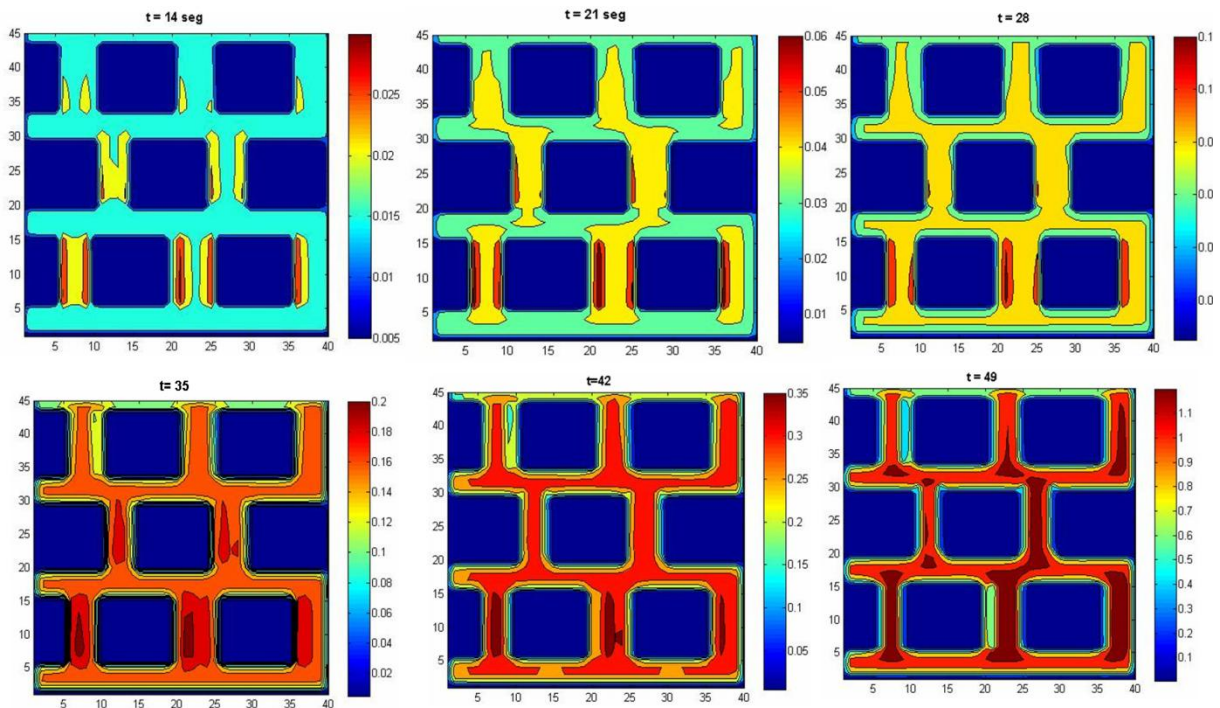


Figura 4. Resultados de la simulación de transporte de fármacos con reacción química a través del estrato córneo.

5. Modelo farmacocinético para el Metabolismo en el Hígado:

Una vez que el medicamento llega al hígado a través de la vena portal, reacciona químicamente con las enzimas, siguiendo una cinética tipo Michaelis-Menten. A pesar de que el hígado es tridimensional, aquí se considerará un modelo fractal bidimensional. Aunque es factible formular algoritmos en elementos finitos o retículas de Boltzmann para la farmacocinética hepática, la morfología y fisiología del hígado hacen poco práctico un modelo determinista. Por eso se optó por un modelo estocástico de caminantes al azar.

6. Método de Monte Carlo:

Este método es de naturaleza estadística estocástica y corresponde a la conformación de una red rectangular con sitios nodales en los que se distribuyen inicialmente al azar seis diferentes tipos de partícula: sustrato, enzima, complejo, producto, sitios vacíos y obstáculos. Cada pseudopartícula sigue una trayectoria aleatoria dentro de la retícula. En general se introducen obstáculos inmóviles con concentración C_{obst} y se fuerza a que las partículas se muevan por doquier, rebotando con los obstáculos y las paredes del órgano. Se emplea una cinética tipo Michaelis-Menten, simulándose pasos de fluidización y colisiones entre partículas. El algoritmo es el siguiente:

- primero se distribuyen aleatoriamente las partículas, para ello se sortean al azar un par de números, que corresponden a las coordenadas (x, y) de un sitio nodal.
- se identifica la naturaleza de la partícula que ocupa el sitio (x, y)
- Ahora se fluidizan las partículas. Para ello, se sortea un número entre 1 y 4, si el resultado es 1, la partícula seleccionada se moverá al este, si es 2 al norte, si es 3 al occidente y si es 4 al sur.
- La partícula seleccionada llega a un nodo vecino y se encuentra con otra partícula.
- Si por ejemplo, se trata de una enzima que colisiona con un sustrato, entonces tienen la probabilidad de reaccionar. La reacción se materializa, dando lugar a un complejo si después de sortear un número entre 0 y 1, el resultado es mayor que el coeficiente cinético normalizado de la reacción enzimática (normalmente del tipo de Michaelis-Menten). Si no es así, las partículas no reaccionan y rebotan regresando a sus posiciones de procedencia.
- Si fuese una enzima la partícula seleccionada al azar y se encontrase con un producto entonces no hay reacción y solamente rebotan, lo mismo ocurre si se encuentra con un obstáculo; mientras que si se encuentra con un sitio vacío, entonces se verifica el efecto de fluidización, intercambiándose las posiciones de enzima y vacío.
- Cuando dos complejos colisionan se lleva a cabo la reacción, nuevamente con cierta probabilidad proporcional al coeficiente cinético normalizado del segundo paso del mecanismo de Michaelis-Menten.
- Todas las demás colisiones son inefectivas en cuanto a reacción química y las parejas de partículas solo rebotan o intercambian de posición en el caso de que una de ellas sea un vacío, simulándose la fluidización.
- La red rectangular posee obstáculos inmóviles que simulan la morfología fractal del hígado. Contiene además una serie de sitios de entrada y de salida distribuidos al azar, pero también estáticos.
- Lateralmente se establecen condiciones de frontera periódicas.

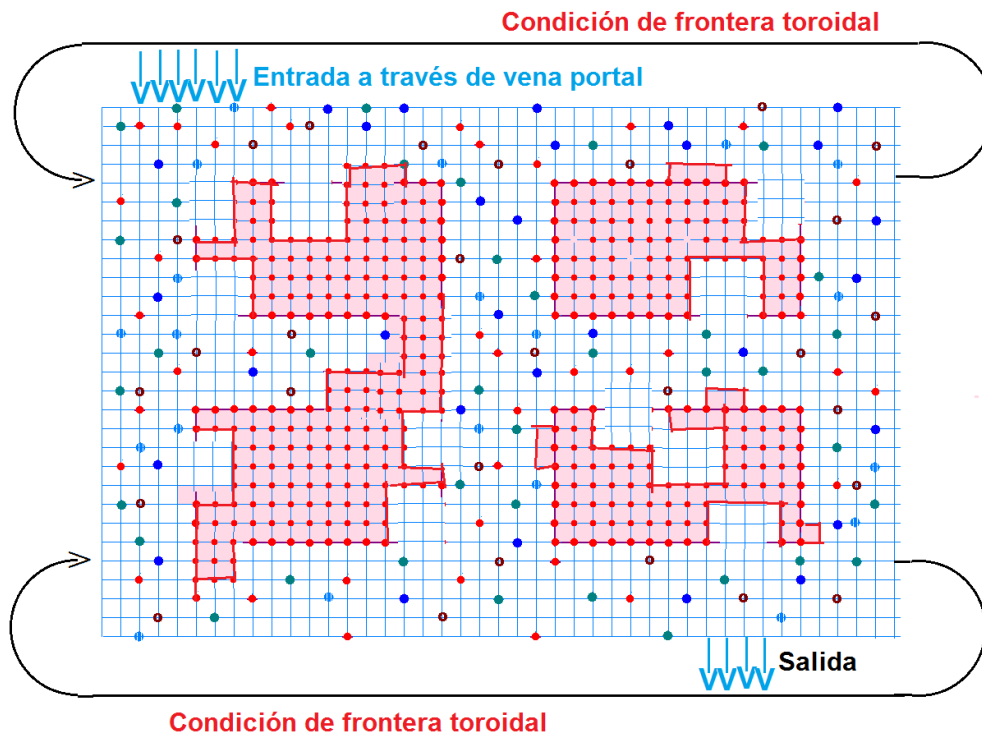


Figura 5. Representación esquemática del autómata celular utilizado para el modelo de caminantes al azar de la farmacocinética en el hígado. En rojo los clúster que corresponden a los obstáculos.

En un artículo publicado en 1976 (Hosehen, J. & Kopelman, R., 1976) identificaron los clúster más grandes de enzima y en su algoritmo computacional permitían que las reacciones enzimáticas solamente ocurrieran en dichos sitios. El clúster enzimático en el umbral de la percolación es conocido como fractal de percolación, pues puede demostrarse que posee una estructura autocontenida. Otro modelo es el de reacción en todos los clusters enzimáticos, como el propuesto por Kosmidis en sus simulaciones. Ambos modelos producen estadísticamente los mismos resultados a bajas concentraciones de obstáculos, pero difieren a periodos de tiempos largos si la concentración de obstáculos es alta y la concentración de enzima es baja, como en la figura 5. La razón es que cada sitio del clúster más largo está conectado a los demás sitios reaccionantes, mientras que en el modelo de todos los clúster también hay varias islas pequeñas donde las pseudopartículas de substratos podrían acceder pero no las de enzima. Estas pequeñas islas se pueden interpretar como áreas donde es difícil que ocurra la reacción de Michaelis-Menten. Ambos modelos conducen a resultados útiles. Cuando no se utilizan clusters de obstáculos el espacio es Euclidiano con dimensionalidad igual a dos (no fraccionaria). El modelo del clúster más largo se ha utilizado desde la década de los 90's para simular procesos de liberación de drogas a partir de sistemas poliméricos, mientras que el modelo de todos los clusters ha dado mejores resultados para simular reacciones enzimáticas en geometrías restringidas.

Para que este método dé resultados estadísticamente correctos es necesario hacer varias simulaciones para determinar los valores óptimos de los porcentajes de cada uno de los diferentes tipos de partículas.

La concentración del producto dentro del hígado tiende a aumentar por efecto de las reacciones de enzima con sustrato y del complejo activado. Después disminuye pues al agotarse los reactivos solo queda el efecto de la salida del producto.

En las siguientes figuras se presentan los resultados de la ejecución del algoritmo de Monte Carlo considerando condiciones de reacción en todos los clusters.

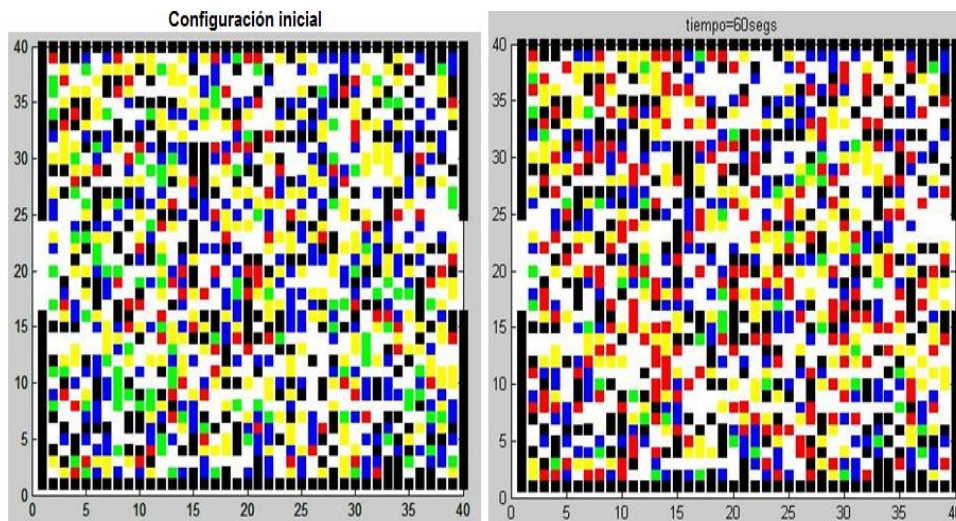


Figura 6. Evolución de los autómatas de trayectoria aleatoria que simulan la farmacocinética en el hígado. En rojo las pseudopartículas de producto. Obsérvese el aumento en su concentración. Las pseudopartículas entran por la izquierda y salen por la derecha.

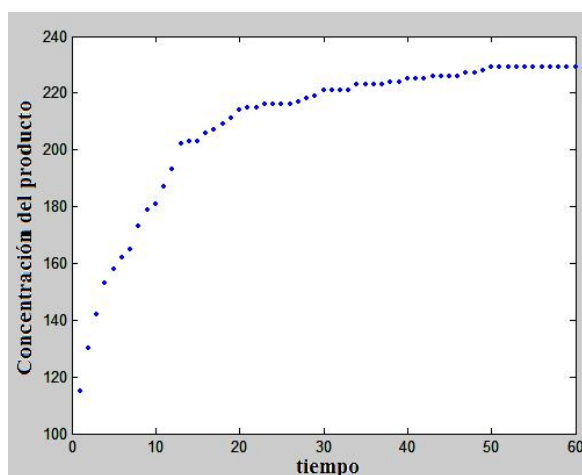


Figura 7. Evolución en el tiempo de la concentración del producto en el hígado en la fase de aumento de concentración.

7. Resultados

La simulación presentada aquí mediante el método de retículas de Boltzmann da resultados cualitativamente correctos. Este es un primer intento en la modelación con redes de Boltzmann del transporte y reacción de partículas farmacéuticas a través de la bicapa lípida del estrato córneo. La siguiente etapa es considerar la saturación de los sitios de reacción,

distribuir los puntos reaccionantes con bases fisiológicas, comparar con resultados experimentales, comparar con modelaciones con el método de Monte Carlo e introducir mayor número de corneocitos en el modelo de la piel.

Los resultados de la modelación con el método de Monte Carlo permiten predecir la farmacocinética de los medicamentos en el hígado. Es necesario ajustar los valores de los coeficientes cinéticos normalizados para que el método pueda ser aplicado a un fármaco específico. Pero los resultados de la simulación también son cualitativamente correctos.

8. Conclusiones:

La alta complejidad de los fenómenos de reacción-difusión en sistemas con geometría irregular conduce a la necesidad de utilizar técnicas de modelación matemática y simulación computacional más adecuados que los tradicionales métodos de elementos finitos, volúmenes finitos, diferencias finitas o elementos espectrales, por ejemplo; para los cuales no es difícil encontrar paquetes de software comercial. Las tradicionales técnicas farmacocinéticas de modelos multicompartimentales, pueden funcionar en cierta extensión, pero frecuentemente se necesitan métodos que describan con mayor precisión la forma en que los fármacos son procesados en el interior del organismo. Los modelos presentados aquí son ejemplos de la aplicación de métodos mecánico-estadísticos a esta área de la biofísica médica. El modelo de retículas de Boltzmann tiene apariencia determinista, pero proviene de tomar en cuenta la distribución de probabilidad de Maxwell-Boltzmann para evaluar el promedio de las colisiones entre pseudo partículas. Como se ha mencionado, no hemos localizado en la literatura científica algún otro trabajo de naturaleza similar. El método de Monte Carlo conserva más carácter estocástico.

Referencias Bibliográficas:

- Dawson, S. P.; Chen, S. Doolen, G. D. (1993). Lattice Boltzmann Computations for Reaction-Diffusion Equations. 98(2):1514-1523.
- Frasch H.F.; Barbero A.M (2003). *Steady-State Flux and Lag Time in the Stratum Corneum Lipid Pathway: Results from Finite Element Models*. J Pharm Sci **92**; 2196-2207.
- He X; Li, N. (2000). Lattice Boltzmann Simulation of Electrochemical Systems. Comp. Phys. Commun. 129: 158:166.
- Mohamad A. A. (2011). Lattice Boltzmann Methods. Fundamentals and Engineering Applications with Computer Codes. Springer Verlag. London, England.
- Hosehen, J; Kopelman, R. (1976). *Percolation and cluster distribution I. Cluster multiple labeling technique and critical concentration algorithm*. Phys. Rev. B. (1): 3438-3445.
- Kal Reganatham, Sharma. (2010). *Transport Phenomena in Biomedical Engineering*. Mc Graw Hill. New York, USA.: 267-271.
- Kosmidis, K.; Karalis, V.; Argyrakis, P.; Macheras, P. (2004). *Michaelis-Menten kinetics under Spatially Constrained Conditions: Applications to Mibefradil Pharmacokinetics*. Biophysical Journal. Volume 87. September 2004. pp. 1498-1506.
- Succi, Sauro. (2001). *The Lattice Boltzmann Equation for Fluid Dynamics and Beyond*. Oxford University Press, New York, USA.