

De la Prensa CAIR al Programa TCI

Dr. Primitivo Rendón-Mendivil*

* Médico Anestesiólogo. Hermosillo, Son.

En la mayoría de las áreas de la práctica médica, los médicos tienen la tendencia a utilizar perfusiones intravenosas controladas manualmente, casi siempre a una velocidad fija, mediante el contar de gotas, o utilizando una bomba volumétrica de gravedad o de desplazamiento positivo, perfundiendo los fármacos o los líquidos en ml/h. ¿Porqué esto no es suficiente en el escenario anestésico? La respuesta es clara y se fundamenta en los requerimientos especiales de la anestesia y en las propiedades farmacocinéticas de los fármacos utilizados durante la misma. La anestesia es una de las pocas disciplinas de especialidad médica donde es muy importante alcanzar el estado de equilibrio del fármaco entre la concentración plasmática y la concentración en el sitio de efecto en forma muy rápida, mantener ese efecto tanto tiempo como sea necesario y permitir de manera apropiada una pronta recuperación del efecto; siendo además necesario para el anestesiólogo clínico ser capaz de predecir, ejerciendo un control dinámico y preciso sobre esas concentraciones, para poder modificarlas de acuerdo a las situaciones variables que se presentan durante la cirugía.

El médico anestesiólogo debería tener el mismo conocimiento en la perfusión intravenosa continua de fármacos utilizados en anestesia, así como de los medios y aparatos para su ejecución, tal y como los tiene para la administración de fármacos por vía inhalatoria y el monitorizado correcto perioperatorio del paciente sometido a cualquier tipo de anestesia.

La "Prensa CAIR" ("CAIR clamp"), que en la actualidad es fabricada en plástico, colocada en la línea de los equipos de venoclisis, con una rueda deslizante dentro de un canal; sirve para presionar el tubo de paso de los líquidos o la sangre y poder regular la velocidad de perfusión de los mismos. Alrededor del año 1900, su fabricación fue más robusta. Fabricada de metal, con una pieza rígida que apretada por un tornillo se desliza entre dos

postes y presiona el tubo flexible de la venoclisis contra otra barra fija, recibió el nombre de "Prensa de Hoffmann" o "Prensa reguladora de gotas". En la lengua anglosajona, "CAIR" son las siglas inglesas de: "CONTROL AID INFUSION RATE" y traducido a nuestro idioma significa "AYUDANTE para CONTROLAR la VELOCIDAD de PERFUSIÓN" y "clamp", que significa "prensa". Prensa que después de 100 años de su invento y con algunas modificaciones, la seguimos utilizando para regular el número de gotas que nos permite modificar la velocidad de la perfusión intravenosa con la cual ingresa el fármaco o líquidos al organismo.

En forma progresiva, primero el fentanyl en 1967, después el propofol en 1987, permitieron el avance de la anestesia intravenosa total (TIVA = Total Intravenous Anesthesia) logrando mejorar las técnicas de perfusión intravenosa continua para fármacos usados en anestesia y es a partir de 1996 con la aparición del remifentanyl, primer opioide degradado por esterasas no específicas en la sangre y en los tejidos, que exige al anestesiólogo la administración del mismo mediante perfusión intravenosa continua pero con mayor exactitud, para lograr mantener concentraciones plasmáticas adecuadas de equilibrio en el sitio de efecto con la finalidad de poder alcanzar una analgesia estable durante el acto quirúrgico, evitando así efectos indeseables.

De 1980 a 1990 se dio un enorme avance en la administración de anestésicos intravenosos. Esto fue posible en parte a la introducción de fármacos con perfiles farmacocinéticos apropiados: propofol, fentanyl, sufentanil, alfentanil, vecuronio y atracurio. Por otra parte, al desarrollo de bombas de jeringa portátiles, pequeñas, diseñadas específicamente para utilizarlas en salas de operaciones, con sistemas de cálculo integrado, que permitieron perfundir los fármacos en base a microgramos (del fármaco), por kilogramo (de peso del paciente) y por minuto (por cada minuto que dure la perfusión, µg/kg/min).

Entre 1990 y el año 2000, hubo mayores progresos en la fabricación y operación de las bombas de jeringa, las cuales empezaron a ser controladas por una computadora, mediante sistemas programados usando modelos matemáticos farmacocinéticos con retroalimentación directa y algoritmos bayesianos para aumentar la facilidad y la seguridad en la administración y titulación de fármacos durante la perfusión intravenosa continua.

Todo este avance tecnológico ha logrado la consolidación de los sistemas TCI (Target Controlled Infusion = Perfundión Controlada por un Objetivo), que en los momentos actuales han sido integrados a las bombas de jeringa, permitiendo al anestesiólogo manejar con facilidad y precisión la administración de agentes anestésicos intravenosos, tal como lo hace con el vaporizador para la administración de agentes anestésicos inhalatorios. El primer sistema TCI disponible comercialmente fue el Diprifusor[®], un sistema TCI que fue incluido durante 1996 en las bombas de jeringa Ivac de la casa Alaris Medical Systems y la bomba Graseby 3500 de la casa SIMS Graseby (bombas vendidas en numerosos países alrededor del mundo, pero no en EUA). Las bombas controladas por el sistema "Diprifusor" TCI únicamente podían administrar perfusiones controladas por objetivo de propofol y solamente si el microprocesador era capaz de detectar la presencia de la jeringa de vidrio de un solo uso, prellenada de Diprivan vendido por AstraZeneca. Estas jeringas contienen una plaquita metálica programable por un proceso de alta tecnología llamado resonancia magnética programada, colocada en uno de los asideros de plástico de la jeringa que es detectada por el microprocesador. Cuando la jeringa está casi vacía la plaquita es "desprogramada" para que no pueda ser reusada.

Han transcurrido diez años desde la aparición comercial de la primera generación del sistema "Diprifusor" TCI, por consiguiente, la patente para el Diprivan en jeringa prellenada ha concluido en Europa. Significativamente formas genéricas más baratas de propofol ahora están disponibles. Hasta hace poco tiempo, el propofol vendido por otros fabricantes no podía ser usado en los sistemas Diprifusor TCI para Diprivan, pero esto ahora ha cambiado con el desarrollo y lanzamiento de nuevos sistemas "TCI de circuito abierto". Actualmente la bomba de jeringa Asena[®] PK de la fábrica Alaris (Reino Unido) cuenta con un microprocesador integrado que maneja cuatro sistemas TCI: El Diprifusor para propofol al 1% y propofol al 2%, el Remifusor para el remifentanil y otro más para el sufentanil.

Una perfusión controlada por un objetivo es una perfusión controlada para intentar alcanzar una concentración del fármaco definida por el usuario en un compartimento del cuerpo o tejido de interés. El anestesiólogo utilizando un sistema TCI para administrar un agente anestésico es así capaz de establecer y cambiar una concentración deseada

usualmente referida como la "concentración objetivo", basándose en sus observaciones clínicas sobre el paciente. Los modelos farmacocinéticos multicompartmentales, dan como resultado ecuaciones poliexponenciales, que son usadas por los sistemas TCI para calcular las velocidades de perfusión requeridas para alcanzar la concentración objetivo. Una computadora o microprocesador es requerido para ejecutar los complejos cálculos matemáticos y controlar la bomba de perfusión de jeringa.

Los componentes básicos de un sistema TCI son una interfase del usuario, una computadora o un microprocesador y un aparato de perfusión. El microprocesador controla la apariencia de la interfase del usuario, implementa el modelo farmacocinético, acepta los datos y las instrucciones introducidas por el usuario, ejecuta los cálculos matemáticos, controla y monitoriza los aparatos de perfusión y complementa las advertencias del sistema para alertar al usuario de cualquier problema (por ejemplo desconexiones de la corriente eléctrica, falla en el programa o, jeringa casi vacía).

Los sistemas TCI están configurados con modelos farmacocinéticos comprobados en diferentes poblaciones de pacientes y matemáticamente describen los procesos de la distribución y eliminación del fármaco. Aunque los diferentes sistemas TCI pueden variar discretamente en las técnicas matemáticas, el resultado práctico a final de cuentas no es más que una variación del esquema BET (Bolus Elimination Transfer = Bolo Eliminación Transferencia).

En 1968 Krüger-Thiemer describió un abordaje teórico para alcanzar y mantener una concentración sanguínea en estado de equilibrio de un fármaco cuya farmacocinética puede ser descrita por un modelo de dos compartimentos. Él demostró que para alcanzar concentraciones sanguíneas en estado de equilibrio es necesario administrar una carga de dosis para llenar el volumen inicial de distribución, una perfusión para compensar la eliminación o aclareo de la carga del fármaco y una perfusión añadida para compensar la velocidad con que el fármaco es distribuido hacia el compartimento periférico. Vaughan y Tucker desarrollaron el concepto más tarde, como lo hizo Schwilden quien también desarrolló la primera aplicación clínica de esta teoría, el sistema CATIA (computer assisted total intravenous anaesthesia).

Una proporción fija del total de la cantidad del fármaco en el compartimento central es eliminado en cada unidad de tiempo. Así cuando la concentración sanguínea de un fármaco es constante (estado de equilibrio), la cantidad de fármaco eliminado en cada unidad de tiempo también es constante, por lo tanto el fármaco perdido por eliminación puede ser reemplazado por una perfusión constante. En contraste la cantidad de fármaco distribuido a los tejidos periféricos declina exponencialmente, conforme el gradiente entre el compartimento central y el compartimento periférico disminuya. De esta manera una perfusión con una velocidad de

disminución exponencial es requerida para reemplazar el fármaco «perdido» desde el compartimento central por distribución. Los esquemas desarrollados por estos pioneros para fármacos conformando un modelo de dos compartimentos vino a ser conocido como esquema BET.

Desde entonces ha sido reconocido que la farmacocinética de la mayoría de los agentes anestésicos se configuran mejor a un modelo matemático de tres compartimentos. Numerosos algoritmos, apropiados para un modelo de tres compartimentos, para concentraciones objetivo en sangre y para concentraciones objetivo en sitio de efecto, han sido publicados y algunos grupos de investigadores desarrollaron modelos de sistemas manejados automatizados capaces de administrar concentraciones de fármacos en estado de equilibrio. Desde principios del año 1990 se han desarrollado programas de computación comprendiendo sistemas TCI para diferentes fármacos, desarrollados en Stanford (Stanpump), Stellenbosch (Stelpump) y Gent (Rugloop) estando disponibles a petición de los autores y en ocasiones gratis en internet. Algunos programas de simulación farmacocinética también han estado disponibles (ejemplos incluyen IVA-SIM y TIVATrainer).

Inicialmente, los diferentes grupos de investigadores usaron diferente terminología para describir sus sistemas. Los términos mejores conocidos fueron: CATIA (computer assisted total intravenous anaesthesia), TIAC (titration of intravenous agents by computer), CACI (computer assisted continuous infusion), CCIP (computer controlled infusion pump) y TCI (target controlled infusion). Eventualmente un consenso fue logrado entre los grupos líderes, quienes publicaron una carta en la revista "Anesthesiology", sugiriendo que debería ser adoptado el término TCI como única nomenclatura universal para estos sistemas. El grupo también sugirió nomenclatura estándar para las concentraciones en sangre (Cp) y en sitio de efecto (Ce) respectivamente, con el subscrito añadido T para indicar que la concentración que estaba siendo discutida es la concentración "objetivo" ("target"), CALC para indicar que la concentración es la calculada en sangre o en sitio de efecto (calculated = calculada) y MEAS para indicar que la concentración en sangre o en sitio de efecto es una concentración medida (measure = medida).

La interfase indica y permite al usuario introducir los datos del paciente tales como la edad, peso, género, estatura y por supuesto la concentración objetivo del fármaco, mientras muestra en pantalla información numérica y/o gráfica útil, tal como la velocidad de perfusión y la tendencia de las concentraciones calculadas en la sangre y en el sitio de efecto. Los sistemas típicos de TCI incorporan aparatos de perfusión que son capaces de obtener velocidades de perfusión hasta de 1,200 ml/h, con una precisión de 0.1 ml/h.

Cuando el anestesiólogo aumenta la concentración el sistema administra una perfusión rápida (bolo) para rápidamente llenar el compartimento central dando por lo tanto un paso "inteligente" para aumentar la concentración sanguínea. La cantidad perfundida es calculada de acuerdo al volumen del compartimento central estimado y la diferencia entre la concentración calculada en ese momento y la concentración objetivo. Cuando el sistema calcula que la concentración sanguínea ha alcanzado su nuevo objetivo, se detiene la perfusión rápida y comienza una perfusión a una velocidad más lenta que es gradualmente disminuida, para reemplazar el fármaco que es "perdido" por distribución y eliminación. Por razones prácticas, los sistemas TCI repiten los cálculos y alteran la velocidad de perfusión, a intervalos discretos (típicamente cada 10 segundos). Así, aunque la cantidad de fármaco removido desde el compartimento central cambia continuamente, la velocidad de perfusión usada para reemplazar el fármaco redistribuido es un paso "inteligente" de disminución exponencial. Si es usado un modelo de tres compartimentos, son requeridas tres perfusiones sobreimpuestas. Dos perfusiones decrecientes exponencialmente de primer orden son requeridas para otorgar el bolo que llenará el compartimento central y para compensar el fármaco removido desde el compartimento central hacia los otros dos compartimentos por distribución, mientras que una tercera perfusión (a velocidad constante) es requerida para reemplazar el fármaco removido por eliminación.

Por último, el anestesiólogo debe tener el conocimiento preciso de los márgenes mínimo y máximo de las cifras de la concentración plasmática del fármaco ("ventana terapéutica"), para poder manejar esta variación de acuerdo a los diferentes estímulos quirúrgicos, tal y como lo hace con los fármacos inhalados.

Todos sabemos que al introducir el fármaco en la sangre, el efecto no se presenta de inmediato, sino que esperamos determinado tiempo, esto es debido a que la sangre no es el sitio de efecto y que el fármaco tiene que estar presente con determinado número de moléculas en el sitio de efecto (biofase) para que se presenten sus manifestaciones, a este retardo o histéresis se le representa con $t_{1/2ke0}$ (vida media de eliminación desde el sitio de efecto), correspondiente al tiempo que tarda en encontrarse en el sitio de efecto una concentración del fármaco igual a la mitad de la concentración que existe en el plasma. Este dato es de gran importancia para el anestesiólogo clínico, puesto que le permite conocer el tiempo de espera que deberá otorgar a cada uno de los fármacos que está utilizando para que presenten su efecto máximo, correspondiente a la manifestación clínica que está esperando en el paciente.

El siguiente cuadro muestra los márgenes de la concentración plasmática de algunos de los fármacos más usados

en la actualidad con sistema TCI, así como el tiempo que debe esperar el anestesiólogo para que se manifieste el efecto clínico en el paciente.

	Concentración plasmática	Vida media de eliminación desde el sitio de efecto
Fármaco	Cp	t1/2ke0
Propofol	1 – 10 µg/ml	2.6_min
Remifentanilo	1 – 20 ng/ml	1 – 1.5_min
Fentanilo	2 – 35 ng/ml	5.6_min
Sufentanilo	0.2 – 2 ng/ml	5.6_min

Hace 18 meses que se introdujo el remifentanil a nuestro país y durante este tiempo, hemos tenido oportunidad de manejarlo como el analgésico de base en combinación con propofol durante la anestesia intravenosa total (TIVA),

con isoflurano, sevoflurano y desflurano en la práctica clínica de la anestesia general, encontrando que en la mayoría de los escenarios clínicos, las concentraciones plasmáticas adecuadas, se encuentran entre 4 y 8 ng/ml, dependiendo esto de la edad del paciente, el tipo de cirugía, el estado físico del paciente y la utilización de algún otro adyuvante durante la anestesia; comprobando además, tal como lo han manifestado muchos de los investigadores clínicos, que es bastante grande la sinergia que presenta su combinación con el uso de hipnóticos intravenosos o inhalados. Por lo tanto es conveniente el buen juicio del anestesiólogo para iniciar con concentraciones plasmáticas bajas, e ir gradualmente aumentando tanto el hipnótico como el analgésico, con vigilancia estricta de los signos vitales que son los únicos que nos pueden guiar en el manejo adecuado de la calidad de la anestesia, evitando la presencia de efectos indeseables y permitiendo la rápida recuperación del paciente.

México, D. F. 8 de Junio del 2006

REFERENCIAS

1. Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer controlled infusion pump. *Anesthesiology* 1990;73:1091-1102.
2. Stanski DR, Shafer SL, Kern SE. The scientific basis of infusion techniques in anesthesia. Bard MedSystems Division. 1990
3. Glass PS, Glen JB, Kenny GN, Schuttler J, Shafer SL. Nomenclature for computer assisted infusion devices. *Anesthesiology* 1997;86:1430-1431.
4. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88:1170-1182.
5. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl propofol interactions. *Anesthesiology* 2003;99:347-359.

