



## Por qué debemos entender las matemáticas de la TIVA

Ing. Diego Patlis\*

\* Consultor de Tecnología, TIVAMÉRICA. Santiago de Chile.

La Anestesia total intravenosa ha sido considerada en muchas ocasiones como una técnica laboriosa, complicada y difícil de entender, que requiere la utilización de dispositivos de perfusión manual o TCI (del inglés *Target Controlled Infusion*). Estos últimos incluyen un software con modelos farmacocinéticos y algoritmos de infusión (TCI) que facilitan la realización de engorrosos cálculos matemáticos.

Independientemente de la técnica utilizada (manual o TCI), para dominar la anestesia intravenosa es importante que el anestesiólogo adquiera conocimientos básicos sobre farmacología aplicada a la anestesia (conceptos de farmacocinética y farmacodinamia), los cuales, involucran cálculos matemáticos en un gran porcentaje.

La conjunción de estos dos factores: 1) entender la farmacocinética y 2) el factor «matemáticas = fórmulas complejas», podrían explicar la razón por la cual la TIVA se mantiene, en muchas ocasiones, distante al anestesiólogo.

Recordemos los siguientes conceptos:

1. Farmacocinética se puede definir como «lo que el organismo le hace a la droga», lo cual, lleva implícito todos los mecanismos de distribución, metabolismo y eliminación de la droga luego de ser administrada. La farmacocinética determina la concentración plasmática (masa de droga disuelta en plasma).
2. Farmacodinamia se puede definir como «lo que la droga le hace al organismo» o, dicho de otro modo, será el efecto clínico de la droga en mayor o menor grado dependiendo de la concentración plasmática.

En otras palabras, la farmacocinética relaciona la dosis con la concentración plasmática y la farmacodinamia relaciona la concentración plasmática con el efecto causado.

El método más corrientemente utilizado para la caracterización (modelización) de la farmacocinética de una droga

consiste en representar al organismo como un sistema de compartimentos, aun cuando, frecuentemente, estos compartimentos no tengan realidad anatómica o fisiológica manifiesta<sup>(1)</sup>. Los modelos farmacocinéticos fueron diseñados para entender el comportamiento de la droga en el organismo y, a su vez, permiten diseñar los esquemas de perfusión (dosis).

En líneas generales, los términos matemáticos son de manejo poco común para el anestesiólogo y resultan «exponencialmente» complicados cuando se asocian con la TIVA. Sin embargo, en el momento en que el anestesiólogo logra entender el comportamiento del fármaco dentro de cada uno de los modelos compartimentales desde el momento que se administra la droga hasta que es eliminada del organismo viéndolo de una manera fáctica y pragmática, el proceso se hace menos complejo.

El análisis, estudio y entendimiento de este comportamiento mediante ecuaciones matemáticas poliexpónenciales permite predecir el curso temporal de las concentraciones plasmáticas a través del organismo. Por tal razón, se afirma que los modelos farmacocinéticos de la TIVA/TCI están basados en simples predicciones matemáticas.

A continuación, se describirán los modelos utilizados para estos cálculos.

### MODELO MONOCOMPARTIMENTAL

En este modelo, el cuerpo humano se representa como un compartimento único (monocompartimental) donde las  $k_{ij}$  son las constantes de transferencia que indican qué tan rápido (o lento) entra (o sale) la droga del compartimento (organismo). Si se parte de una dosis inicial ( $D_i$ ) o dosis de carga, la concentración inicial ( $C_0$ ) en el compartimento será:

$$C_0 = D_i/V_d \quad \text{Cuando } t = 0 \text{ (instante inicial), } C = C_0$$

Es importante aclarar que el  $V_d$  se calcula de manera indirecta. Ésto es: se inyecta la droga, se mide la concentración

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

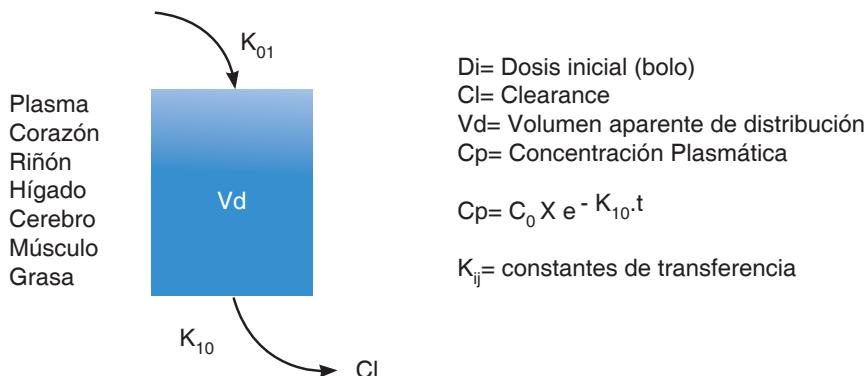


Figura 1.

Modelo monocompartimental.

inicial  $C_0$  y con estos datos se calcula Vd. Entendiéndose como concentración inicial ( $C_0$ ) a la concentración existente en el organismo cuando se ha completado la distribución y no ha comenzado la eliminación.

$$Vd = Di/C_0$$

Esta fórmula también es de utilidad en el cálculo, las dosis necesarias para alcanzar cierta concentración plasmática.

Cada fármaco tiene propiedades farmacocinéticas únicas, por lo tanto, cada uno tiene un Vd asociado que no representa necesariamente el volumen del individuo ya que, para algunos fármacos, el Vd puede ser de varios cientos de litros<sup>(1)</sup>.

Debido al clearance (Cl), cuya constante de trasferencia es  $k_{10}$  o constante de eliminación, la concentración plasmática (Cp) en un momento dado será:

$$C_p = C_0 \times e^{-k_{10}t}$$

Ésto significa que, a medida que transcurre el tiempo, la concentración Cp disminuirá proporcionalmente a  $k_{10}$ .

Se podría simplificar con el siguiente ejemplo, partiendo de los siguientes valores:

$$Vd = 40 \text{ litros}$$

$$Di = 120 \text{ mg (bolo o dosis de carga)}$$

La concentración inicial  $C_0$  será:  $C_0 = 120 \text{ mg}/40 \text{ litros} = 3 \text{ mg/L}$

Recordando que 1 mg = 1,000 µg y que 1 litro = 1,000 mL

$$C_0 = \frac{3000 \mu\text{g}}{1000 \text{ mL}} = 3 \mu\text{g/mL}$$

Suponiendo que el aclaramiento renal Cl es 2 litros/min = 2,000 mL/min se puede calcular la dosis de mantenimiento para esa concentración como:

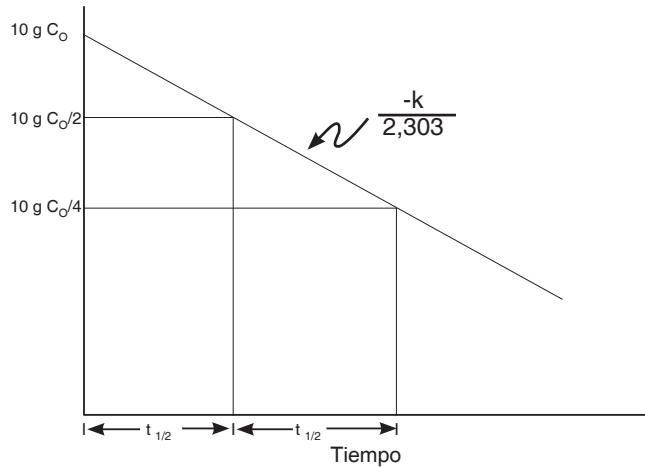


Figura 2. Los gráficos semilogarítmicos (logaritmos en un eje) son muy comunes para representar ecuaciones exponenciales. En este caso, se toma la ecuación  $C = C_0 e^{-k \cdot t}$  ( $k$  es constante y  $t$  la variable) y se toma logaritmo base 10 (log) en ambos miembros resultando  $\log C = \log C_0 - k \cdot t \log e$ , donde  $\log e = 1/2,303$  resultando  $C = -k/2,303 t + \log C_0$ . Esta ecuación es una recta con ordenada de origen  $\log C_0$  y pendiente  $-k/2,303$ .

$$Dm = C_p Cl = 3 \mu\text{g/mL} \cdot 2,000 \text{ mL/min} = 6,000 \mu\text{g/min} = 6 \text{ mg/min}$$

Que para un paciente de 70 kg da 5.14 mg/kg/h.

En la figura 2 se muestra la concentración del fármaco en función del tiempo. Pero, para hacer más fácil la visualización, se utiliza el valor del log Cp (logaritmo base 10 de la concentración plasmática). Así, la curva obtenida es una recta.

Hay un parámetro que tiene cierta importancia, y es el tiempo que tarda la concentración plasmática del fármaco en caer a la mitad debido al aclaramiento (Cl). Ese tiempo se conoce como tiempo de vida media de eliminación.

$$t_{1/2} = \text{tiempo que demora } C_{(t)} \text{ en pasar de } C_0 \text{ a } \frac{1}{2} C_0$$

$$C_{(t_{1/2})} = \frac{1}{2} C_0$$

Se calcula de la siguiente manera:

$$C_{(t)} = C_0 e^{-kt}$$

$$C_{(\frac{1}{2}t)} = C_0 e^{-k \cdot \frac{1}{2}t}$$

$$\frac{1}{2} C_0 = C_0 e^{-k \cdot \frac{1}{2}t}$$

Entonces eliminando  $C_0$

$$\frac{1}{2} = e^{-k \cdot \frac{1}{2}t}$$

Tomando logaritmo en ambos miembros

$$\ln \frac{1}{2} = -k \cdot \frac{1}{2}t \ln e$$

Donde

$$\ln e = 1;$$

$$\ln \frac{1}{2} = -\ln 2$$

$$\ln 2 = 0,693 \text{ (porque } e^{0,693} = 2)$$

Reemplazando

$$\ln 2 = k \cdot \frac{1}{2}t \Rightarrow t_{\frac{1}{2}} = 0,693/k$$

**Cuadro I.** Concentración (%)  
luego de distintos tiempos de eliminación.

Perfusión a tasa fija	Concentración (%) de decaimiento postbolo	% Alcanzado de estado estable Perfusión a tasa fija
1	50	50
2	25	75
3	12.5	88
4	6.25	94
5	3.125	97
6	1.56	98
7	9.78	99

Se estima que, dependiendo del fármaco, entre cinco y siete vidas medias, la Cp postbolo ha disminuido a valores tales que no producen efecto alguno.

Ahora bien, se puede demostrar<sup>(1)</sup> que la velocidad de eliminación de un fármaco es:

$$Cl = k_{10} Vd \text{ (generalmente en litros por minuto)}$$

Despejando  $k_{10}$  se obtiene:

$$k_{10} = Cl/Vd$$

Anteriormente se demostró que  $t_{\frac{1}{2}} = 0,693/k$ , por lo que reemplazando  $k = 0,693/t_{\frac{1}{2}}$  y reordenando  $t_{\frac{1}{2}} = 0,693 Vd/k_{10}$

En esta fórmula se observa como la vida media de eliminación de un fármaco depende de su aclaramiento y del volumen aparente de distribución.

$t_{\frac{1}{2}}$  es directamente proporcional a  $Vd$   
 $t_{\frac{1}{2}}$  es inversamente proporcional a  $Cl$

Resumiendo:

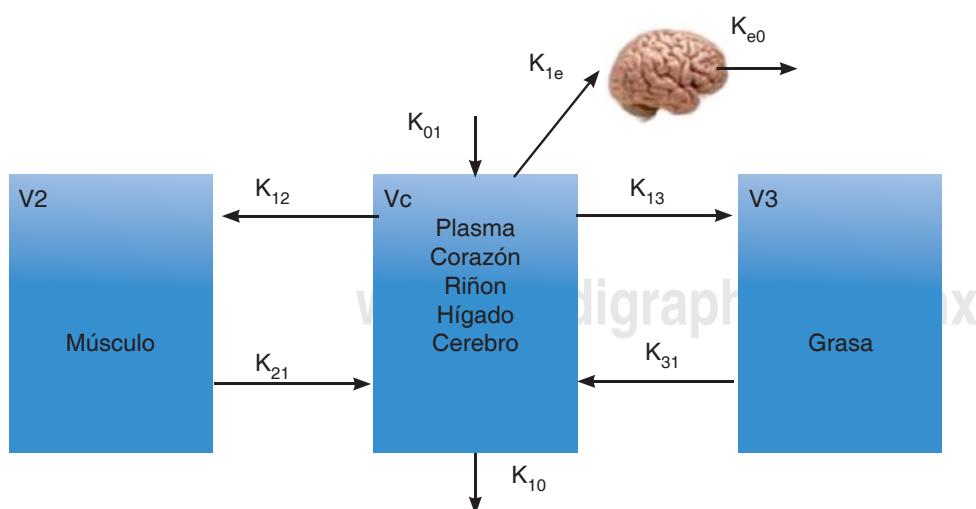
$$\text{Volumen de distribución } Vd = Di/C_0$$

$$\text{Aclaramiento plasmático } Cl = k_{10} Vd$$

$$\text{Vida media } t_{\frac{1}{2}} = 0,693/k_{10}$$

### MODELO TRICOMPARTIMENTAL

Este modelo de tres compartimentos representa al cuerpo humano de manera más precisa, pero más compleja, recordando siempre que sólo es una aproximación teórica. Los modelos tricompartmentales son los que mejor describen el comportamiento



**Figura 3.**

Modelo tricompartmental.

miento de la droga en el organismo, por tal razón es el esquema que se utiliza para diseñar los modelos farmacocinéticos de drogas para su uso en TCI (*Target Controlled Infusion*).

El compartimento central ( $V_c$  o  $V_1$ ) se lleva el 75% del gasto cardíaco e incluye los órganos más vascularizados: sangre, pulmón, corazón, riñón, hígado y cerebro (sitio efecto).

El compartimento  $V_2$  o también llamado compartimento rápido, incluye músculo esquelético.

Y finalmente el compartimento  $V_3$  o compartimento lento supone, en su mayoría, al tejido adiposo.

Cada  $k_{ij}$  (o constantes de transferencia representadas por flechas) indica la existencia de un movimiento de fármaco, ya sea un intercambio entre compartimentos o con el exterior.

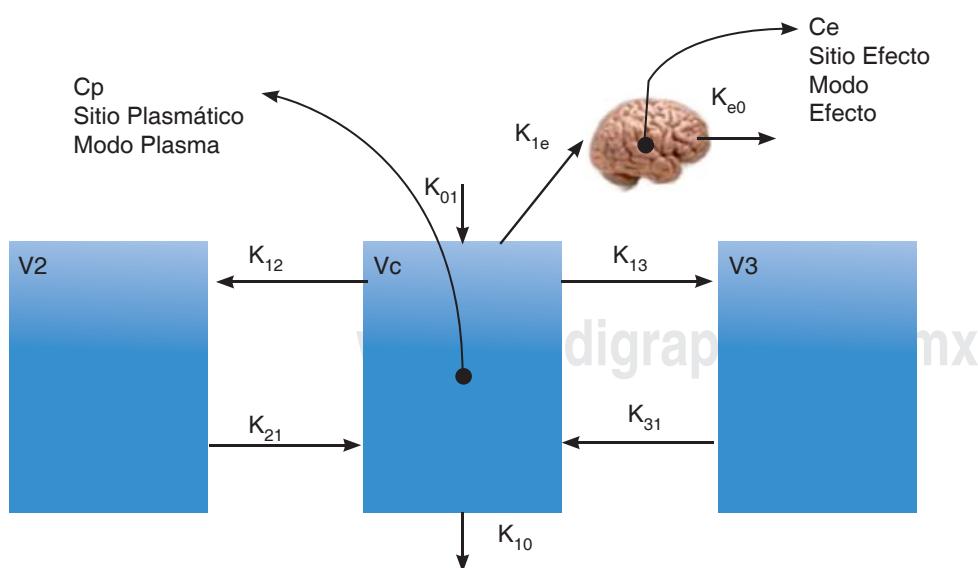
Estos movimientos aparecerán siempre y cuando exista una diferencia entre las concentraciones de droga entre los compartimentos y cada uno de estos intercambios tiene asociada una ecuación exponencial (como la descripta con el modelo monocompartmental) que describe de manera matemática dicho movimiento o cinética.

Debido a que el intercambio o transferencia que ocurre entre los mismos compartimentos (de «ida y vuelta») pueden sumarse o restarse, el resultado es que este modelo utiliza tres ecuaciones exponenciales para representarlo matemáticamente, una para cada compartimento. De ahí que se lo llame «poliexponencial».

La ecuación que describe la concentración plasmática tiene esta forma:

$$C = C_0 [Pe^{-\pi t} + Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}]$$

Los valores de  $\pi$ ,  $\alpha$  y  $\beta$  vienen dados por una combinación de todos los  $k_{ij}$  (constantes de transferencia).



La complejidad matemática del modelo de tres compartimentos es manejable y las aproximaciones obtenidas son útiles y válidas para su uso en anestesia, por lo que no es necesario complejizarlo más (con más compartimentos)<sup>(2)</sup>.

Para comprender la cinética de un fármaco con herramientas gráficas es importante tener en cuenta dos conceptos fundamentales:

- Concentraciones en el «sitio plasmático»  $C_p$
- Concentraciones en el «sitio efecto»  $C_e$

La  $C_p$  es la concentración de fármaco existente en el  $V_c$  o sitio plasmático y la  $C_e$  es la concentración de fármaco existente en el cerebro o sitio efecto.

En un modelo tricompartmental el cerebro forma parte del  $V_c$ , sin embargo, siendo el órgano efector se analiza por separado.

La técnica TCI (*Target Controlled Infusion*) no utiliza la dosis como variable de control, es decir, en la bomba de infusión el usuario no programa una tasa de infusión sino que programa una «concentración objetivo» (target concentration) y luego la bomba «controlará la infusión» (controlled infusion), hasta lograr dicha concentración... Target Controlled Infusion-TCI.

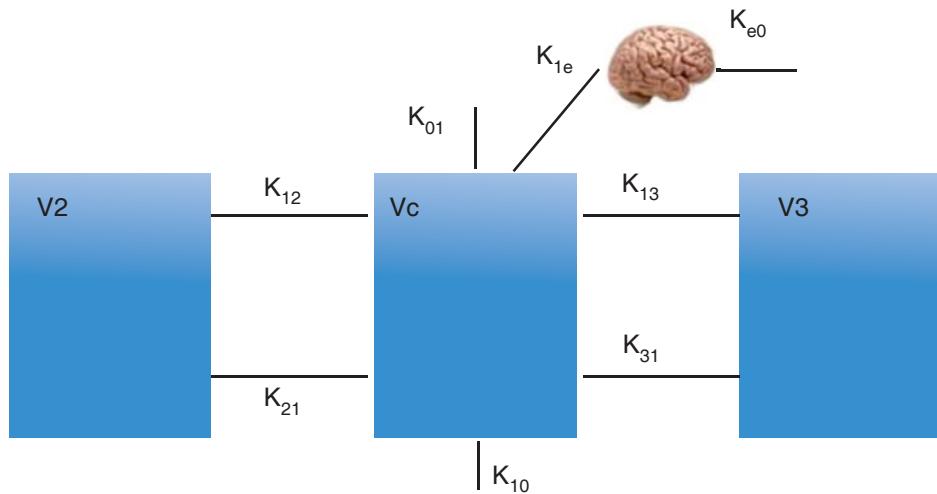
Esta concentración objetivo puede ser programada para alcanzarse en el  $C_p$  ( $C_{pt}$ , t por target) o en el  $C_e$  ( $C_{et}$ , t por target).

La figura 4 muestra la ubicación de estos «sitios».

Se les denomina «sitios» simplemente porque son el lugar físico en donde, de ser posible, uno quisiera medir esas concentraciones, sin embargo, se estiman con los modelos cinéticos.

Figura 4.

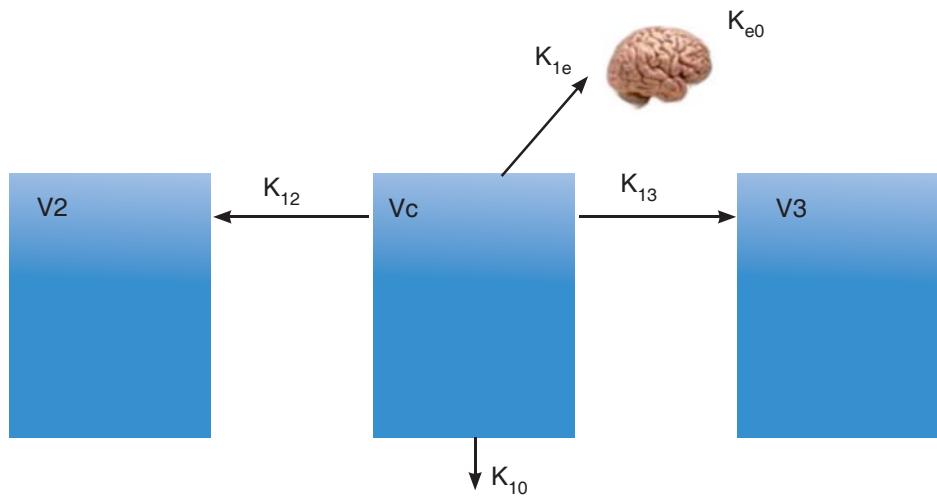
Sitios plasmático y efecto.



**Figura 5.**

Modelo tricompartimental en estado de equilibrio.

Se observa que no hay transferencia entre compartimentos.



**Figura 6.**

Modelo tricompartimental luego del bolo.

Los dispositivos TCI pueden trabajar en dos modos:

- TCI a modo plasma: en donde se le programa la concentración en sitio plasma target (Cpt).
- TCI a modo efecto: en donde se le programa la concentración en sitio efecto target (Cet).

Una bomba de infusión trabajando en TCI a modo efecto requerirá que se le ingrese el target correspondiente (Cet) y trabajará midiendo (estimando) las concentraciones en el sitio efecto (Ce) o en el sitio plasmático si se trabaja a modo plasma.

#### Análisis gráfico del modelo

La clave de la TIVA/TCI está en el análisis de la farmacocinética. Entendiendo lo que sucede con el fármaco dentro del organismo, se pueden estimar las concentraciones existentes y con ellas el efecto deseado.

A continuación se analizará paso a paso esta cinética (movimiento) del fármaco, según el modelo tricompartimental.

#### Momento 1. No hay fármaco administrado.

La figura 5 indica que no hay movimiento de droga intercompartimento. Esta situación puede estar dada ya sea porque no existe fármaco o porque el mismo está en iguales concentraciones en cada compartimento (no existe «gradiente» de concentraciones).

#### Momento 2.

Se administró (a través de  $k_{01}$ ) un bolo de cierta droga (D).

En la figura 6 se observa que, al ser mayor la concentración de D en el compartimento Vc (Cp), hay transferencia de fármaco hacia V2, V3, sitio efecto (Ce) y al exterior (aclaramiento).

Las concentraciones en V2, V3 y Ce aumentaran mientras que la Cp disminuye por esta «redistribución» de fármaco a los otros compartimentos y el aclaramiento.

En cierto momento las concentraciones serán iguales y sucederá lo que muestra el siguiente diagrama (Figura 7).

Cada compartimento comenzará a devolver el fármaco que había recibido hasta eliminarlo por completo y volver al momento 1.

Nota: los instantes de equilibrio de cada compartimento (Vc con V2; Vc con V3; Vc con SE) no serán los mismos, pero para el ejemplo del presente texto se tomó que ocurre en un único instante.

### TCI a modo plasma

En la próxima secuencia se verá cómo trabaja una bomba de infusión en modo plasma, a la cual se le programa cierta concentración plasmática Cp deseada (Cpt, target).

Las dosis serán calculadas por el software del dispositivo de infusión que tendrá cargado el modelo cinético correspondiente al fármaco a utilizar y las covariables del paciente (peso, talla, edad y género), estos últimos necesarios para los cálculos del modelo cinético.

Luego de iniciar la infusión, la bomba entrega un bolo para lograr la Cp deseada, como se observó en el modelo monocompartimental, pero calculado por el software (modelo cinético). Posterior a lo cual la bomba infundirá una dosis de mantenimiento para compensar las  $k_{12}$ ,  $k_{13}$ ,  $k_{1e}$  y  $k_{10}$ .

Cuando el usuario disminuye la Cpt, el software farmacocinético programa el nuevo valor y la bomba se detendrá hasta alcanzar la Cpt deseada, ya que la única manera de eliminar el fármaco es a través del aclaramiento (Figura 7), una vez ocurrido esto, la bomba continuará infundiendo la dosis de mantenimiento necesaria para mantener el nuevo target de Cp (Cpt) programado.

En la figura 9 se muestran las gráficas de las concentraciones Cp y Ce, junto con el diagrama de la dosis.

Al trabajar en modo plasma, lo que se controla y programa es la Cp mientras que la Ce se modifica de manera secundaria debido a la modificación del valor plasmático, por el gradiente de concentración existente entre Cp y Ce. Al cabo de cierto tiempo, y si no existen modificaciones, el sistema estará en equilibrio en donde tanto Cp como Ce tendrán el mismo valor y la dosis de mantenimiento contemplará sólo a  $k_{10}$ , ya que las demás  $k_{ij}$  tendrán un valor igual a cero.

### TCI a modo efecto

La diferencia con el modo plasma se encuentra en la manera como el TCI alcanza la concentración target elegida por el usuario. La técnica TCI tiene como objetivo alcanzar la Ct «lo más rápido posible pero sin sobrepasarse». En la figura 9 se observa como la Ce sigue lentamente a la Cp, pero en modo efecto, el software entiende que hay que acelerar la llegada de la Ce al valor objetivo, para acelerar el pasaje de fármaco del plasma (Vc) al cerebro se precisa aumentar el gradiente de concentración entre Vc y SE (sitio efector), de esa manera se incrementará  $k_{1e}$ .

### Gráficamente sería:

Obsérvese que en el inicio el bolo es mucho mayor que en modo plasma (la Cp superará el valor de Cet) y luego de administrado, dicho bolo sigue una pausa en la dosis. Esta pausa se hace hasta que el modelo farmacocinético utilizado estima que se ha distribuido la droga en el cuerpo (cerebro, V2 y V3) alcanzando el valor objetivo de Ce programado (Cet). Luego pasa a infundir la dosis de mantenimiento.

De la misma manera se modifica el proceso de bajada de la Ce, la bomba se detendrá por más tiempo generando un

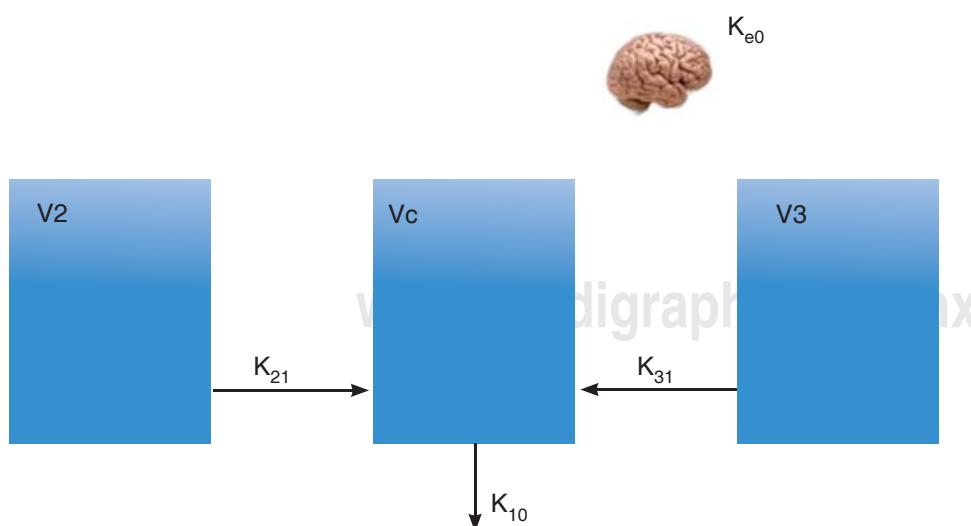


Figura 7.

Modelo tricompartimental luego del estado de equilibrio (sin mantenimiento). Los compartimentos que recibieron fármaco comienzan a devolverlo.

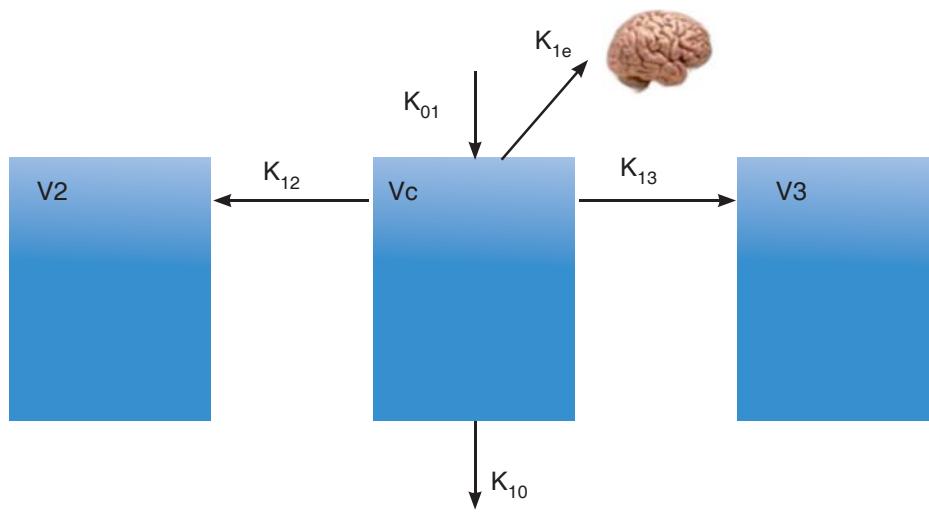


Figura 8.

Modelo tricompartimental recibiendo una dosis.

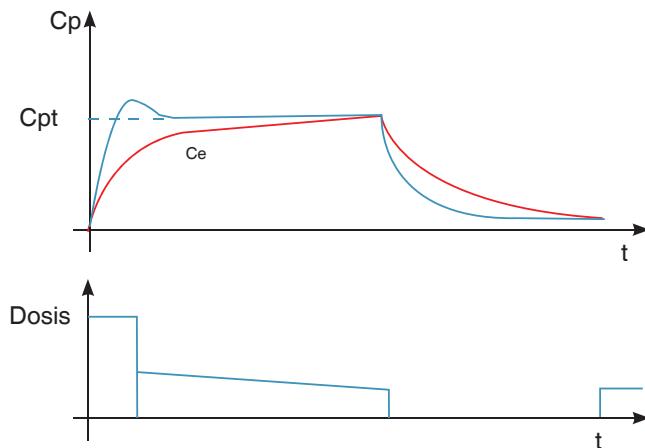


Figura 9. Nótese como la dosis de mantenimiento disminuye a lo largo del tiempo, ésto se debe a que los compartimentos V2 y V3 poco a poco irán llenándose de fármaco y recibirán menos (va disminuyendo el gradiente de concentración entre compartimentos).

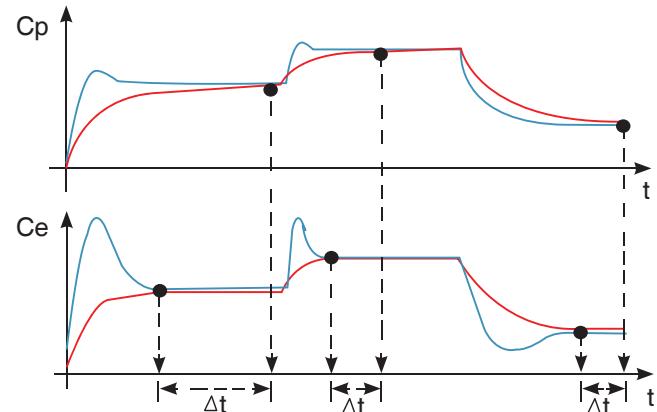


Figura 11. Nótese la diferencia en los tiempos ( $\Delta t$ ) en que la Ce alcanza el valor target en modo plasma (arriba) y modo efecto (abajo), siendo este último el más veloz.

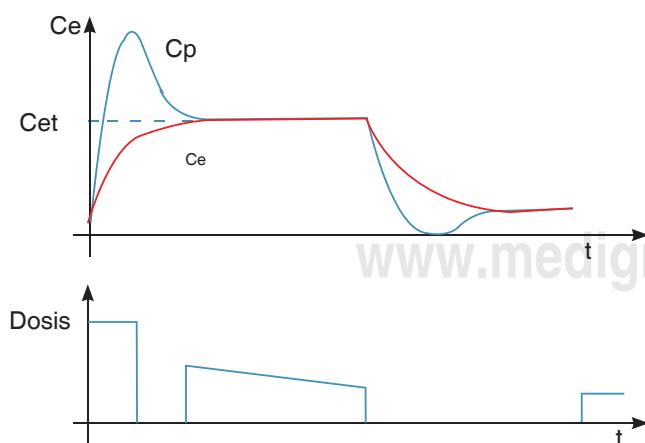


Figura 10. ????

mayor gradiente entre Vc y el SE hasta alcanzar el nuevo Cet y continuar con el mantenimiento.

Ambos modos logran establecer los valores deseados en Ce para la anestesia.

Difieren entonces en el tiempo que tarda cada uno en alcanzarlo, como se ve en la figura 11.

Al trabajar en modo efecto, las concentraciones Ce deseadas se alcanzan más rápido que trabajando en modo plasma. A cambio de esta velocidad, los bolos que se deben infundir son considerablemente mayores.

## CONCLUSIONES

Para utilizar de manera adecuada y segura la técnica TCI no es necesario estudiar y menos aún utilizar las ecuaciones exponenciales decrecientes expuestas en este texto.

Desde el punto de vista matemático es suficiente el conocimiento de algunas relaciones ( $C_0 = D_i/V_d$ , etcétera), relaciones simples y, por lo general, de conocimiento general para el anestesiólogo.

Sí es necesario comprender los «movimientos entre compartimentos» en el presentado modelo tricompartimental. Dicha noción hará fácil el entendimiento de la técnica y el uso de los dispositivos de infusión.

## REFERENCIAS

1. Gibaldi M, Perrier D. Farmacocinética. Ed. Reverté.
2. Torres L. Tratado de anestesia y reanimación. Ed. Arán.