

Diseño de una estrategia de infusión de midazolam ajustada al modelo farmacocinético de Greenblatt

Design of a strategy about midazolam infusion adjusted to the Greenblatt pharmacokinetic model

Dr. Jorge Rosa Díaz, Dr. Víctor Navarrete Zuazo

Clínica Central "Cira García". La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: los sistemas de administración automática de fármacos, constituyen herramientas de investigación con un alto impacto en la práctica de la anestesiología.

Objetivo: exponer la metodología que permitió el ajuste de los cálculos para el diseño de un régimen de administración manual de midazolam a partir de un modelo policompartimental.

Metodología: se realizó un estudio analítico a modo de simulación farmacocinética empleando los parámetros del modelo de Greenblatt. Para el análisis de los resultados fue calculado el "por ciento de error", la mediana del error (MDPE) y el error medio esperado (EME).

Resultados: el valor de $Vd_{t_{peak}}$ calculado fue de 1302 ml / kg. La dosis de carga determinada fue de 0.26 mg / kg. Por el valor medio corregido de CL_c igual a 32 ml / kg / min, se realizó el ajuste del cálculo de V_{inf} , según la fórmula $V_{inf} = C_{pD} \times CL$ y la variación temporal según los regímenes $V_{inf}(t_n) = V_{inf}(t_{n-1}) - [(V_{inf}(t_{n-1}) \times e^{(1 + 1/t)})/100]$ y $V_{inf}(t_n) = V_{inf}(t_{n-1}) \times 0.85$.

Conclusiones: se diseñó una metodología de administración del fármaco midazolam, modalidad TIVA manual que resultó un error mínimo con respecto a un régimen automático (TCI).

Palabras clave: anestesia intravenosa, TIVA manual, midazolam, Greenblatt.

ABSTRACT

Introduction: automated drug dispensing systems are research tools with a high impact on the practice of anesthesiology.

Objective: present a methodology that enables the adjustment of estimations for the design of a manual dispensing regimen for midazolam based on a multicompartmental model.

Method: an analytical pharmacokinetic simulation study was conducted using the parameters in the Greenblatt model. Error percentage, median performance error (MDPE) and estimation mean error (EME) were calculated for the analysis of results. **Results:** the V_d peak value estimated was 1302 ml / kg. The loading dose determined was 0.26 mg / kg. For the corrected mean value of CL_c equals 32 ml / kg / min, the estimated V_{inf} was adjusted according to the formula $V_{inf}(t_n) = C_p D \times CL_c$, whereas temporal variation was adjusted according to regimens $V_{inf}(t_n) = V_{inf}(t_{n-1}) - [(V_{inf}(t_{n-1}) \times e^{(1 + 1/t)})/100]$ and $V_{inf}(t_n) = V_{inf}(t_{n-1}) \times 0.85$. **Conclusions:** a methodology was designed for manual TIVA administration of midazolam which yielded a minimum error with respect to the automated regime (TCI).

Key words: intravenous anesthesia, manual TIVA, midazolam, Greenblatt.

INTRODUCCIÓN

La farmacocinética (FC) actual viene desarrollando modelos cada vez más complejos como los fisiológicos, los cuales son útiles para entender la relación entre la farmacocinética y la fisiología cardiovascular. De esta forma describen la distribución de los fármacos en los tejidos o grupos de ellos con características similares en cuanto a perfusión sanguínea y solubilidad.^{1,2}

No es difícil comprender que los modelos FC fisiológicos marcan una significativa superioridad sobre los modelos policompartimentales los cuales son herramientas basadas en razonamientos matemáticos que permiten describir y predecir, las concentraciones plasmáticas de un medicamento, ofreciendo tal vez, una imagen muy simplificada de la compleja realidad fisiológica o anatómica.

No obstante a esto, la teoría de Helmut Schwilden sobre modelos mamilares (policompartimentales) continúa preservando su utilidad y gracias a su relativa simplicidad, se implementa en la práctica anestesiológica en modelos matemáticos FC de drogas, algunos de ellos incluidos en equipos de perfusión con modalidad de anestesia intravenosa con infusión controlada a la diana o sitio efector (TCI). Estos sistemas de administración automática de fármacos, constituyen herramientas de investigación con un alto impacto en la práctica de la anestesiología.

Es conocido que el personal profesional que prescinde de esta tecnología, precisa utilizar un sistema de cálculos más sencillos como el que muestra el modelo monocompartimental. En esta situación un problema que pudiera existir es la falta de concordancia de los resultados numéricos que se obtienen entre el método de cálculo monocompartimental y el policompartimental, situación que pudiera ser causa de desorientación en la práctica anestesiológica, al intentar determinar las dosificaciones (dosis de carga y velocidad de infusión en el tiempo) necesarias para alcanzar y sostener una C_p deseada que al equilibrarse con la biofase produzca cierto efecto farmacológico (ej: hipnosis). En un trabajo anterior a este quedó planteada esta situación³ ya que para el caso específico de la anestesiología moderna, representa un punto de gran interés tener una referencia temporal de la relación dosis-efecto de un fármaco.

Teniendo en cuenta esta situación problema se realizó esta investigación cuyos objetivos fueron:

Exponer la metodología que permitió el ajuste de los cálculos para el diseño de administración manual de midazolam, según la concepción de un modelo farmacocinética monocompartimental, a partir de un modelo policompartimental (modelo bicompartimental de Greenblatt), así como determinar los valores del volumen de distribución para el tiempo de efecto pico ($V_d t_{peak}$), de midazolam, el cálculo del aclaramiento (CL), la velocidad inicial ($V_{inf(t_i)}$) y las velocidades de infusión temporales ($V_{inf(t)}$) según la determinación del CL y una estrategias de cálculo de decrecimiento y comparar el comportamiento de la $C_p(t)$ según los posibles resultados del cálculo de CL y el respectivo diseño de las variantes de infusión con el comportamiento de la $CP(t)$ de un modelo ideal (TCI).

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico a modo de simulación farmacocinética empleando para ello el programa Rugloop, y guiados por los resultados de los cálculos obtenidos a través de los parámetros de la cinética de midazolam aportados por el modelo de Greenblatt.

Los cálculos de las simulaciones fueron realizados utilizando el valor del peso ideal de un paciente virtual:

- Paciente masculino (no influye en los cálculos del modelo de Greenblatt),
- Talla = 170 cm (no influye en los cálculos del modelo de Greenblatt),
- Peso = 70 Kg, (Peso ideal).

Para llevar a cabo el ajuste del cálculo del volumen de distribución de midazolam, teniendo en cuenta su tiempo de efecto máximo ($V_d t_{peak}$), se determinó mediante la simulación del comportamiento de la $C_p(t)$ al administrarse diferentes bolos de midazolam con valores de 0.11, 0.20 y 0.25 mg / kg, el cálculo del $V_d t_{peak}$ a partir de la concentración plasmática máxima alcanzada después de la administración de las dosis de carga ($C_{p_{máx}}$), y su valor en el instante de tiempo (minutos) en el cual la C_p es igual a la concentración encefálica (C_e), llamada concentración de efecto máximo ($C_{p_{peak}}$) mediante la fórmula $V_d t_{peak} = (V_1 \times C_{p_{máx}}) / C_{p_{peak}}$; y se precisó el valor del $V_d t_{peak}$ mediante las herramientas de Schnider y Minto (PKPD tools.xls) y CONVERT.xls de Steven L. Shafer. Seguidamente se determinó el valor de la dosis de carga necesaria para lograr una C_p de 0.2 $\mu\text{g} / \text{ml}$.

Posteriormente se determinó el valor del aclaramiento de midazolam (CL_c) a partir del análisis de los cálculos de CL para un modelo monocompartimental (CL_m), un modelo bicompartimental o policompartimental (CL_p). Teniendo en cuenta este resultado, se diseñó una estrategia de infusión de midazolam con un régimen tal que no permitiera la acumulación ni una declinación marcada del fármaco, a partir del empleo de una estrategia de decrecimiento elaborada en un trabajo anterior³, $V_{inf}(t_n) = V_{inf}(t_{n-1}) - [(V_{inf}(t_{n-1}) \times e^{(1+1/t)})/100]$, realizando las variaciones de $V_{inf}(t)$ según la regla ne^e ($15.2n \approx 15n$; ne^e). Debido a esto los decrecimientos se llevaron a cabo, después de pasados los primeros 10 minutos tras la administración del bolo, cada 15 minutos hasta haber transcurrido 1 hora y 55 minutos ($T_1(V_{inf}(t_i)) = a$ los 10 minutos después

del bolo; T2= a los 25 minutos; T3= a los 40 minutos; T4= a los 55 minutos; T5= a las 1:10 horas; T6= a las 1:25 horas; T7= a las 1:40 horas; T8= a las 1:55 horas; T9= a las 10 horas).

Con la velocidad de infusión inicial ($V_{inf(t_i)}$) y $V_{inf(t)}$ según la estrategia de decrecimiento en los intervalos señalados, fue posible analizar comparativamente el comportamiento de la $C_p(t)$ de las tres variantes de infusión obtenidas a partir de los aclaramientos (Cl_m , Cl_p , Cl_c), con respecto a los valores de $C_p(t)$ obtenidos de un modelo teórico (ideal) TCI-Midazolam, según la cinética de Greenblatt, realizándose cinco simulaciones en cada caso.

El procesamiento matemático fue realizado a través de una herramienta llamada "Cálculos de TIVA Manual CCCG-2013", confeccionada a través del programa Microsoft Office Excel 2007 por los autores de este trabajo. Además fueron estructurados en Excel, las tablas y gráficos del estudio.

Para establecer las diferencias entre los resultados obtenidos (TCI -TIVA manual) fue calculado el error de rendimiento, posteriormente la prueba estadística mediana del error (MDPE) y el error medio esperado (EME). Las fórmulas empleadas para este propósito son las siguientes:

- Error de rendimiento o "por ciento de error" (PE) = $[(C_p \text{ calculada} - C_p \text{ deseada}) / C_p \text{ deseada}] * 100\%$
- Mediana del error (MDPE) = Mediana $\{PE_{ij}; j=1; \dots; n_i\}$, donde j representa la medición en el tiempo (t. min.) e i representa el paciente. En el caso de este trabajo se trata de cada simulación realizada.
- Error medio esperado (EME) = $\{[(C_p \text{ calculada} - C_p \text{ deseada}) / C_p \text{ deseada}] * 100\% \} / \text{número de } C_p(t) \text{ observadas.}$

Se compararon los valores de la variante de infusión que presentó un PE (Porcentaje de error) con respecto al modelo TCI obtenida con la estrategia de decrecimiento $V_{inf}(t_n) = V_{inf}(t_{n-1}) - [(V_{inf}(t_{n-1}) \times e^{-(1+1/t)}) / 100]$, y con la variante simplificada de esta expresión, $V_{inf}(t_n) = V_{inf}(t_{n-1}) \times 0.85$.

Consideraciones éticas

Este trabajo se realizó totalmente en modo simulación y no directamente sobre pacientes. Las dosis de midazolam utilizadas para realizar los cálculos, están decretadas dentro del rango terapéutico permisivo reportado por las autoridades sanitarias.

RESULTADOS

Se obtuvieron los siguientes valores de $C_{p \text{ máx}}$ y $C_{p \text{ tpeak}}$ de midazolam en las simulaciones realizadas tras la administración bolos de 0.11 (149.8; 84.5), 0.2 (272.4; 153.7) y 0.25 mg / kg (340.5; 192.1), teniendo en cuenta que el volumen central (V_1) para el modelo farmacocinético de Greenblatt es igual a 729 ml/Kg.

Los cálculos del volumen de distribución para el tiempo de efecto pico ($V_d t_{peak}$), o sea, el momento en el cual la concentración encefálica estimada (C_e) de midazolam es máxima, teniendo en cuenta los resultados anteriores y expresado en ml/Kg fueron

de 1291.6, 1291.2 y 1291.4 respectivamente para una media de 1291.4 ± 0.2 ml/Kg.

Al realizar dichos cálculos por este método puramente observacional pueden existir errores, aunque sean pequeños. Debido a esto se recurrió a las herramientas de Shnider y Minto (PKPD tools.xls) para obtener una determinación más exacta del $Vd_{t_{peak}}$, para lo cual se requiere de los valores de los coeficientes (A, B, C) y los exponentes (α , β , δ) de la función poliexponencial $Cp(t) = A.e^{-\alpha t} + B.e^{-\beta t} + C.e^{-\delta t}$ y el valor de Ke_0 . En el caso de midazolam, modelo de Greenblatt, que es bicompartimental solo fue necesario precisar el valor de A, B, α y β para lo que se empleó del libro de cálculo Convert.xls de Steven L. Shafer, y se introdujeron como datos primarios los parámetros cinéticos V_1 , k_{10} , k_{12} , k_{21} de dicho modelo (tabla 1).

Tabla 1. Parámetros cinéticos del modelo bicompartimental de midazolam, de Greenblatt

Constantes de transferencia (min^{-1})		Coeficientes y exponentes	
K10	0.0151	A	1.044
K12	0.0526	B	0.3277
K21	0.0241	α	0.088
Ke0	0.1732	β	0.0042

Fuente: Programa Rugloop (Modelo FC de Greenblatt), libro de cálculo Convert.xls.

El valor de $Vd_{t_{peak}}$ calculado fue de 1302 ml / kg, para el tiempo de efecto máximo estimado ($t_{peak} = 9.48 \text{ min} \approx 10 \text{ min}$).

Al determinar el valor de $Vd_{t_{peak}}$ se realizó el cálculo de la dosis de carga (D_c) y velocidad de infusión inicial (V_{inf_i}). Para ello se planteó una C_p deseada (C_{pD}) igual a $0.2 \mu\text{g} / \text{ml}$ ($0.0002 \text{ mg} / \text{ml}$) en un paciente virtual de 70 kg y 170 cm de altura.

$$D_c = C_{pD} \times Vd_{t_{peak}} = 0.0002 \text{ mg} / \text{ml} \times 1302 \text{ ml} \times 70 \text{ kg} = 18 \text{ mg}.$$

$$D_c = 0.26 \text{ mg} / \text{kg}.$$

Este valor se simuló en el programa Rugloop, Modelo FC de Greenblatt, modos bolo-infusión y TCI ($C_e = 0.2 \mu\text{g} / \text{ml}$) obteniéndose los siguientes valores de C_p y C_e a los 9.48 minutos (t_{peak} o tiempo de efecto máximo), momento en el cual, teóricamente, la C_p se equilibra con la existente en la biofase (tabla 2).

El valor medio corregido (CL_c) determinado de midazolam es igual a $32 \text{ ml} / \text{kg} / \text{min}$. Por este valor se realizó el ajuste del cálculo de $V_{inf(t_i)}$ del modelo monocompartimental con el modelo bicompartimental de Greenblatt, según la fórmula $V_{inf(t_i)} = C_{pD} \times CL$. También se muestra en las tablas 3 y 4, los resultados de las velocidades de infusión ($V_{inf}(t)$) y la $C_p(t)$ en el caso de haberse realizado el cálculo teniendo en cuenta el CL según un modelo monocompartimental (CL_m) o uno bicompartimental (CL_p).

Tabla 2. Valores de Cp y Ce de midazolam en el tiempo de efecto máximo

Modelo de Greenblatt modo bolo-infusión (Dc calculada = 0.26 mg/kg)		Modelo de Greenblatt modo TCI (sitio efector) Ce = 0.2 µg / ml	
Concentraciones	µg / ml	Concentraciones	µg / ml
Cp_D	0.200	Cp_D	0.200
Cp	0.199	Cp	0.201
Ce	0.200	Ce	0.200

Fuente: Programa Rugloop (Modelo FC de Greenblatt).

Tabla 3. Vinf (t) calculada a partir de los CL_m, CL_p, CL_c

Decrecimientos (t)	CL_m Vinf (t) mg / kg / h	CL_p Vinf (t) mg / kg / h	CL_c Vinf (t) mg / kg / h
T1	0,36	0,59	0,39
T2	0,31	0,5	0,33
T3	0,26	0,43	0,29
T4	0,22	0,36	0,24
T5	0,19	0,31	0,21
T6	0,16	0,26	0,18
T7	0,14	0,22	0,15
T8	0,12	0,19	0,13

Fuente: Programa Rugloop (Modelo FC de Greenblatt). CL (ml / kg / min); CL_m (aclaramiento modelo monocompartmental), CL_p (aclaramiento modelo policompartmental), CL_c (aclaramiento modelo policompartmental corregido).

La tabla 4 muestra el resultado del análisis de la mediana del error del comportamiento de la simulación FC de la Cp (t) de cada régimen de administración de midazolam. La variante que presenta menos error, o sea, mayor similitud con los resultados de la modalidad TCI es la que toma en cuenta el aclaramiento corregido CL_c = 32,4 ml / kg / min.

Fueron comparados los valores de Cp(t) obtenidos de la simulación FC mediante el modelo de Greenblatt (midazolam), modo bolo-infusión, según la variante de cálculo de Vinf(t) analizada y su variante modificada $Vinf(t_n) = Vinf(t_{n-1}) \times 0.85$, obteniéndose los resultados referidos en la tabla 5. Las MDPE del comportamiento de Cp (t) que aportan las variantes son muy similares entre si oscilando entre -2.3 y 0.5 % con respecto al modelo ideal (TCI).

Tabla 4. Comportamiento de la Cp(t) según Vinf, calculada a partir de los CL_m, CL_p, CL_c. Cálculo de la mediana del error según resultados del comportamiento de la Cp(t)

Decrecimientos (t)	CL _m = 11 Cp (t)	CL _p = 49,4 Cp (t)	CL _c = 32,4 Cp (t)	Modelo ideal (TCI-Ce) Cp (t)
T1	0,198	0,198	0,198	0,200
T2	0,137	0,240	0,195	0,200
T3	0,120	0,260	0,199	0,200
T4	0,115	0,271	0,204	0,200
T5	0,111	0,275	0,204	0,200
T6	0,109	0,276	0,205	0,200
T7	0,105	0,274	0,203	0,200
T8	0,102	0,265	0,199	0,200
MDPE (%)	-43,5	34	-0,5 (*)	-
EME (%)	-37,7	28,7	0,17 (*)	-

Fuente: Programa Rugloop (Modelo FC de Greenblatt). CL (ml / kg / min); CL_m (aclaramiento modelo monocompartimental), CL_p (aclaramiento modelo policompartimental), CL_c (aclaramiento modelo policompartimental corregido), MDPE (mediana del porcentaje de error), EME (error medio esperado). (*) Simulación farmacocinética hasta 10 horas.

Tabla 5. Comportamiento de la Cp (t) de las variantes de decrecimiento manual con respecto al modelo ideal (TCI-Ce)

Decrecimientos (t)	Cp (t) $D_n = D_{n-1} * 0.85$	Cp (t) $D_n = D_{n-1} - ((D_{n-1} * e^{-((1+(1/t))^t})}) / 100)$	Cp (t) Modelo ideal
T1	0,198	0,198	0,200
T2	0,195	0,195	0,200
T3	0,199	0,199	0,200
T4	0,202	0,204	0,200
T5	0,203	0,204	0,200
T6	0,202	0,205	0,200
T7	0,199	0,203	0,200
T8	0,196	0,199	0,200
T9	0,182	0,196	0,200
MDPE (%)	-0,5	-0,5	-
EME (%)	0,17	-1,3	-

Fuente: Programa Rugloop (Modelo FC de Greenblatt). Cp (µg / ml).

DISCUSIÓN

Un modelo fisiológico da la idea de ser un modelo multicompartmental, multiparamétrico, y al ser más rico que los mamilares (policompartimentales) se acercará más a la realidad fisiológica. Su complejidad hace que su implementación tecnológica en la práctica, para ciertos fármacos, sea muy limitada teniendo en cuenta hasta las influencias FC y farmacodinámicas (FD) que pudieran ejercerse entre ellos. Sin embargo, nuestra capacidad de integración intelectual nos dará la idea de adicionar a los "limitados" cálculos de los modelos matemáticos FC los factores

fisiológicos de los que carecen. Este fenómeno tiene cierta semejanza con el método de análisis de un físico que calcula el desplazamiento acelerado de un auto, por una pendiente, sin tener en cuenta la fuerza de rozamiento, pero a pesar de esto, sabe que dicha fuerza influye en la resultante de las fuerzas de desplazamiento del sistema.

Un modelo policompartimental puede evocar un modelo fisiológico, sin embargo, solo se trata de una transformación matemática de funciones de disposición poliexponenciales generadas a partir de las C_p . Por tanto, la interpretación fisiológica de los volúmenes y aclaramientos, exceptuando el CL sistémico y el volumen de distribución en estado estacionario ($V_{dss} = V_1 + V_2 + V_3$), es totalmente especulativa. La razón por la cual estos modelos continúan utilizándose es que facilitan el diseño de regímenes de infusión.⁴

Para el caso de midazolam, un fármaco con una alta variabilidad farmacocinética y farmacodinámica, el modelo más conocido es el bicompartimental de Greenblatt y según expertos en el tema, representa con moderada aproximación las $C_p(t)$ luego de un bolo o una infusión.⁵

No es descabellado imaginar que un modelo monocompartimental es la fusión de un modelo policompartimental, o viceversa, un modelo policompartimental es la división de uno monocompartimental en dos, tres o cuatro compartimentos. Entonces, teniendo en cuenta esto no sería errático ajustar los parámetros V_d , CL monocompartimentales a la cinética policompartimental de algún modelo reconocido, tomando a este de referencia, ya que es la "herramienta estadística" con la que contamos para observar el probable comportamiento de la $C_p(t)$ y $C_e(t)$.

El cálculo de la dosis de un bolo se realiza utilizando la fórmula:

$$\text{Dosis} = C_{pD} \times V_d$$

Para los fármacos anestésicos intravenosos el problema es que contamos con diferentes volúmenes: V_1 (compartimento central), V_2 y V_3 (compartimentos periféricos), V_{dss} (volumen de distribución de estado estacionario; $V_{dss} = V_1 + V_2 + V_3$). El análisis del cálculo enfocado en estos volúmenes puede ser erróneo. Si no se pretende administrar una dosis insuficiente ($\text{Dosis} = C_{pD} \times V_1$), o excesiva ($\text{Dosis} = C_{pD} \times V_{dss}$), es necesario seleccionar un bolo que produzca la concentración máxima deseada en el compartimento del efecto o biofase.

Para lograr esto es necesario tener en cuenta el llamado V_d para el tiempo de efecto pico o máximo y está relacionado con el seudoequilibrio que se establece entre la concentración plasmática y la biofase. Es decir, la C_p es igual a la concentración encefálica (C_e) y esta es máxima, se ha alcanzado el equilibrio entre el plasma y el sitio efector, y se estima que en este momento el efecto del medicamento es máximo según el objetivo terapéutico (ansiolisis, sedación o hipnosis). El instante de tiempo en el que este fenómeno se presenta es llamado tiempo de efecto máximo o tiempo de efecto pico (t_{peak}).

El cálculo del volumen de distribución para el tiempo de efecto pico ($V_{d_{t_{peak}}}$), o sea, el momento en el cual la concentración encefálica estimada (C_e) de midazolam es máxima (EC95) y se corresponde con su efecto máximo, puede ser calculada mediante la fórmula: $V_{d_{t_{peak}}} = (V_1 \times C_{p_{máx}}) / C_{p_{t_{peak}}}$. Esta fórmula refleja la caída de la C_p antes de equilibrarse con el cerebro (sitio efector o biofase).⁶ Los resultados de dichos cálculos han quedado comentados y se reflejan en la [tabla 1](#) los que fueron utilizados para darle continuidad a este estudio.

Es necesario el conocimiento del tiempo de efecto máximo (t_{peak}) de midazolam, este reflejará la histéresis para alcanzar la intensidad deseada del efecto, consecuencia de la C_e alcanzada. Además marca el momento de inicio de la V_{inf} inicial, o sea, si el bolo inicial ha sido calculado según el V_d t_{peak} , no es necesario administrar ninguna infusión hasta una vez alcanzada la concentración máxima de la droga en la biofase.

La manera de sostener la $C_p(t)$ y consecuentemente la $C_e(t)$ lo más aproximado posible a 0,2 $\mu\text{g/ml}$ de midazolam, es mediante una infusión del medicamento con un régimen tal que no permita la acumulación ni una declinación marcada del fármaco, ya que esto va en contra de la predicción de los efectos terapéuticos. La ecuación más adecuada para mantener la concentración deseada de midazolam, para el caso del modelo bicompartimental de Greenblatt, es: $D(t) = C_p \times V_1 (k_{10} + k_{12}e^{-k_{21}t})$, y representa un abordaje aceptado y acertado del problema desde el punto de vista matemático y clínico.

Utilizar la fórmula anterior para estimar $D(t)$ sin la utilización de un sistema TCI (cálculos realizados por un microprocesador), resulta muy engorroso, por lo cual en este trabajo se recurrió a la estrategia de decrecimiento $V_{inf}(t_n) = V_{inf}(t_{n-1}) - [(V_{inf}(t_{n-1}) \times e^{(1+1/t)})/100]$ y la variante simplificada $V_{inf}(t_n) = V_{inf}(t_{n-1}) \times 0.85$, siendo $D(t) = V_{inf}(t_n)$.

Las variaciones de $V_{inf}(t_n)$ fueron realizadas según la regla $ne^e (15.2n \approx 15n; neR)^3$, por lo que los decrecimientos se ejecutaron, pasados los primeros 10 minutos después de la administración del bolo, cada 15 minutos hasta haber transcurrido 1 hora y 55 minutos, y posteriormente a las 10 horas, solo para las simulaciones cuyos cálculos de administración se realizaron con el CL corregido.

Para conocer la magnitud de la velocidad de infusión inicial ($V_{inf_i} = V_{inf}(t_0)$) se precisó hallar el valor de CL ($V_{inf_i} = C_{pD} \times CL$), tal que permitiera el mantenimiento aproximado de $C_p(t)$ en correspondencia con la C_p deseada.

El aclaramiento de un modelo monocompartimental (CL_m) se obtiene del producto de V_1 y k_{10} ($CL = V_1 \times k_{10}$). Si se tienen en cuenta los parámetros FC de Greenblatt, CL es igual a 11.0 ml / kg / min, lo cual coincide con otros estudios.^{4,7} Sin embargo, al calcular la velocidad de infusión inicial ($V_{inf(ti)} = 0.13 \text{ mg / kg / h}$), la rata de infusión genera una declinación significativa de la concentración plasmática en la primera 1:55 hora de simulación FC.

En el caso de un modelo bicompartimental, como el que fue empleado en este trabajo, CL es el resultado de la sumatoria del aclaramiento del fármaco en el compartimento central (CL_1) y el del periférico (CL_2). CL_2 depende de la dimensión del V_1 y la constante de transferencia del compartimento central al periférico ($CL_2 = V_1 \times K_{12}$), de este razonamiento se desprende la siguiente fórmula:

$$CL_p = CL_1 + CL_2 = (V_1 \times k_{10}) + (V_1 \times K_{12}) = V_1 (k_{10} + k_{12}),$$

$$CL_p = 729 \text{ ml / kg} \times (0.0151 \text{ min}^{-1} + 0.0526 \text{ min}^{-1}) = 49.4 \text{ ml / kg / min}.$$

Con este valor de aclaramiento policompartimental (CL_p) se obtiene una $V_{inf(ti)}$ igual a 0,59 mg / kg / h, y se observó un aumento significativo de la $C_p(t)$ en en la primera 1:55 hora de simulación FC.

Debido al análisis anterior, el aclaramiento (CL) del diseño del régimen de administración temporal de midazolam se determinó teniendo en cuenta una corrección de la media entre los valores de los CL del modelo bicompartimental con los de un modelo

monocompartimental partiendo de los parámetros de Greenblatt. El análisis de lo anteriormente expuesto, en cuanto al CL, quedó reflejado en las tablas 3 y 4.

El análisis estadístico de comparación se basó en la determinación de las diferencias entre los resultados obtenidos (TCI -TIVA manual) según el cálculo del porcentaje de error (PE) y posteriormente la mediana del error (MDPE), debido a que cuando se analiza un diseño de administración de un fármaco la principal preocupación se centra en la diferencia que existe entre la concentración medida y la deseada como un porcentaje de la concentración deseada. En este caso, al no realizarse el estudio sobre pacientes, se toman los resultados de la simulación FC, realizada por el programa informático, como la concentración medida.

La mediana del error representa cuanto el sistema está por debajo o por encima de lo deseado. Una mediana de error absoluto se basa en un resultado modular. Si el valor es igual a cero significa que el funcionamiento es perfecto, y si es del 20 % significa que de una muestra (n) el 50% (n/2) tendrá un 20 % de aproximación el cálculo de Cp(t) realizado por el modelo, con respecto a la Cp(t) calculada en el paciente. Para perfusiones en TCI un MDPE entre un 10 y 20 % es aceptado. Los sistemas de administración automática de fármacos son capaces de alcanzar y mantener las Cp deseadas (t) con un error medio esperado en torno al 20 %.^{4,5}

Debido a esto se realizaron los anteriores análisis FC, teniendo en cuenta el grado moderado de precisión del modelo de Greenblatt. En la tabla 4 queda demostrado el debate sobre la variante de administración de fármaco teniendo en cuenta el CL. Se aprecia que en el caso de CLm = 11 ml / kg / min, la MDPE es de -43.5 % (EME=-37.7%), o sea, se infraestima significativamente el cálculo. Si tomamos el valor de CLp = 49,4 ml / kg / min, el cálculo de MDPE oscilará en torno al 34 % (EME=28.7%) lo cual significa que con este régimen de administración es probable que el valor de Cp(t) se comporte por encima del deseado, sobre todo si se añade el error esperado al intrínseco del sistema o modelo FC. Este problema queda aparentemente resuelto con el cálculo corregido de CI (CLc = 32,4), siendo la MDPE igual a 0.5% (este valor puede ser inferior MDPE = -2.3% si se realiza la observación de la Cp(t) por 3 horas cada 5 minutos), lo cual refleja la similitud de este régimen con respecto al modelo de Greenblatt (EME= 0.17 %). Es necesario plantear que este grado de precisión se afectará si se realizan ajustes del plano anestésico en el transcurso de la cirugía, lo cual pudiera aumentar el error, fenómeno esperado al realizar TIVA manual.

El comportamiento de la Cp(t) teniendo en cuenta el régimen de administración según la función de cálculo $D_n = D \cdot n^{-1} - ((D \cdot n^{-1} * e^{-(1+(1/t))^t}) / 100)$ y la variante simplificada de este expresión, $D_n = D \cdot n^{-1} * 0.85$, muestran una MDPE muy aproximada igual a -0.5 %, sin embargo, el error medio esperado es menor cuando se emplea la fórmula compleja (0.17 contra -1.3). Si a esto le realizamos una curva de tendencia, es decir, al comportamiento de la Cp(t), esta arroja la fórmula $f(x) = 197.1 * e^{-0.004x}$, la cual refleja la aproximación del cálculo a la Cp deseada (0,2 µg/ml = 200 ng / ml) y la suave tendencia al decrecimiento en el tiempo. Como fue planteado en un trabajo anteriormente realizado por los autores de este, hay que tener en cuenta que el midazolam cuenta con metabolitos activos que pueden suplir esta diferencia lo cual puede ser una hipótesis si en trabajos futuros se pretendiera caracterizar el efecto hipnótico del midazolam al ser empleado con esta estrategia de administración.³

Se concluye que con la determinación del Vd t_{peak} y el valor del aclaramiento corregido de midazolam (CLc), según los valores del modelo bicompartimental de Greenblatt. Se diseñó un régimen de administración del fármaco midazolam, modalidad TIVA manual que posibilitó la determinación de un bolo y una infusión tal que resultó un error mínimo con respecto a un régimen controlado por computador (TCI). Las variantes de

cálculo de la $V_{inf}(t)$ según las estrategias de cálculo $D_n = D_{n-1} - ((D_{n-1} * e^{-(1+(1/t))^t}) / 100)$ y $D_n = D_{n-1} * 0.89$ son muy aproximadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Henthorn T K. The Effect of Altered Physiological States on Intravenous Anesthetics. En: Schüttler J, Schwilden H. Modern Anesthetics. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg; 2008.pp.363-78.
2. Vanegas SA. Anestesia Intravenosa. Bogotá: Editorial Médica internacional; 2008.p.75-78.
3. Díaz JR, Zuazo VN, Sánchez EF. Variante de cálculo de infusión de midazolam en la TIVA manual. Rev Cub Anest y Reanim 2013; 12(3): En línea. [Consultado: enero 12, 2014]. URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182013000300004&lng=es&nrm=iso.
4. Glass PS, Shafer SL, Reves JG. Sistemas de administración de fármacos intravenosos. En: Miller RD. Anestesia. 6ta edición. Madrid. España: Elsevier; 2005. pp. 439 - 80.
5. Predictibilidad Farmacológica y TIVA. En: Voullième PS. La Anestesia Intravenosa II. Actualizaciones en modelación, drogas y tecnologías complementarias.1ra Ed. Chile: Salectianos SA; 2006.p.59-91.
6. Voullième PS. ¿Cómo construir una TIVA manual? En: Voullième PS. Anestesiología Clínica. Chile: Ed. Damuji; 2001.p.61-72.
7. Reves J. Benzodiazepines. In: Prys-Roberts. Pharmacokinetics of Anestesia. Boston: Blackwell; 1984.p.157.

Recibido: Marzo 18, 2014.

Modificado: Abril 21, 2014.

Aprobado: Mayo 15, 2014.

Dr. Jorge Rosa Díaz. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Asistente. Clínica Central Cira García. La Habana. E mail: norkys.martin@infomed.sld.cu, jorgerosad@infomed.sld.cu.