

Variante de cálculo de infusión de midazolam en la TIVA manual

Calculating variant of midazolam infusion in manually TIVA

Dr. Jorge Rosa Díaz, Dr. Víctor Navarrete Zuazo, Dr. Eduardo Fernández-Sánchez

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: un requisito en la conducción de la anestesia intravenosa total (TIVA), de conducción manual, estriba en la necesidad de realizar ajustes de dosificación temporales para evitar la acumulación plasmática del fármaco. Desde hace algunos años existe el interés de emplear otros fármacos como midazolam.

Objetivos: analizar y comparar la probable variación temporal de la concentración plasmática (Cp) de midazolam tras una administración invariable de la velocidad de infusión, y aplicando una variante de cálculo de decrecimiento de la velocidad de infusión (V_{inf}).

Métodos: se realizó un estudio analítico que describe el cálculo de dosificación para TIVA manual, la simulación farmacocinética del comportamiento de la Cp del midazolam en caso de administrarse invariablemente con esos regímenes de dosificación, en un paciente virtual, de 70 Kg, según el modelo de Greenblatt y el análisis de la variante de cálculo de decrecimiento de la V_{inf} del medicamento. Se estimó una significación estadística de un 95 % ($p < 0.05$).

Resultados: la variante de cálculo de decrecimiento de la velocidad de infusión: $V_{inf}(t_n) = V_{inf}(t_{n-1}) - [(V_{inf}(t_{n-1}) \times e^{(1 + 1/\theta)t})/100] = V_{inf}(t_{n-1}) \times 0.85$ permitió valores más estables de la Cp, aproximadas a la del modelo ideal ($p > 0.05$), por espacio de 6 horas.

Conclusiones: es probable que el decrecimiento de la dosis de midazolam, establecido por la variante de cálculo e infusión propuesta, posibilite una mejor estabilidad de la Cp.

Palabras clave: TIVA manual, infusión intravenosa, farmacocinética, monocompartimental, midazolam, simulación.

ABSTRACT

Introduction: a requirement in the conduction of total intravenous anesthesia (TIVA), manually conducted, lies in the need for dosage adjustments to prevent temporary plasmatic accumulation of the drug. For several years there has been an interest to use other drugs such as midazolam.

Objectives: to analyze and compare the probable temporary variation of midazolam plasma concentration (Pc) after an invariable administration of the infusion rate, and applying a calculation variable of decrease in the rate of infusion (Vinf).

Methods: an analytical study was made to describe the manually TIVA dosage calculation, pharmacokinetic simulation of midazolam Pc behavior in case of an invariable administration with those dosage regimens, in a 70 kg virtual patient, according to Greenblatt model and the analysis of decrease calculation variant of the drug Vinf. A statistical significance of 95% ($p < 0.05$) was estimated.

Results: the calculation variable of decrease in the rate of infusion: $V_{inf}(t_n) = V_{inf}(t_{n-1}) - [(V_{inf}(t_{n-1}) \times e^{(1/t)t})/100] = V_{inf}(t_{n-1}) \times 0.85$ allowed more steady values of the Pc, approximate to the ideal model ($p > 0.05$), for 6 hours.

Conclusions: it is probably that the decrease of midazolam dosage, established by the proposed infusion and calculation variant, enables a better stability of the Pc.

Keywords: TIVA manual, intravenous infusion, pharmacokinetics, monocompartmental, midazolam, simulation.

INTRODUCCIÓN

No cabe duda que la administración de fármacos se ha tornado un tema de sumo interés para la medicina hace ya varios años.¹⁻⁵ La anestesiología no escapa de esto, tanto más cuando se trata de la anestesia intravenosa total (TIVA), modalidad para la cual se han desarrollado múltiples herramientas de cálculo basadas en modelos farmacocinéticos.^{6,7,8}

El gran objetivo de esta modalidad de la anestesiología es la predictibilidad farmacológica. Es decir, realizar cálculos de dosificación lo suficientemente precisos como para predecir la concentración de un fármaco en sangre y/o en el sitio efector o biofase y su efecto a tales valores. Dichos cálculos son complejos, por lo tanto son generalmente realizados por programas informáticos.^{8,9}

A pesar del inmenso avance de los modelos más usados en farmacocinética, como son los "compartimentales mamilares", no deja de reconocerse las fallas o limitaciones de los mismos.^{9,10} Al ocurrir esto, es elemental esperar mayores sesgos en el cálculo de dosificación y predicción de la concentración plasmática de las drogas cuando se emplea la modalidad denominada TIVA manual, es decir, aquella que es llevada a cabo por los cálculos de dosificación realizados por el anestesiólogo, y al ser los regímenes de infusión de fármacos dirigidos directamente por el personal profesional a través de diferentes técnicas o dispositivos. La TIVA manual es frecuentemente utilizada por las limitaciones tecnológicas al no poseer aún en muchas regiones, los anestesiólogos, los recursos pertinentes que le faciliten la posibilidad de realizar TIVA _TCI (anestesia intravenosa con infusión controlada a la diana o sitio efector), o modalidades de conducción de la Cp dirigidos por programas informáticos como

Rugloop y Anestfusor, reconocidos a nivel internacional, los cuales contienen metodologías de cálculos de modelos farmacocinéticos policompartimentales con posibilidad de ser empleados tanto en modo simulación como en tiempo real para el uso terapéutico en pacientes, pudiéndose citar como ejemplo el modelo de Greenblatt para midazolam.⁷

No obstante, con la TIVA manual se pueden alcanzar muy buenos resultados, sobre todo si se realizan cálculos concienzudos y una adecuada monitorización del paciente.

Para la administración de fármacos en la TIVA manual se prefiere el empleo de bombas de infusión convencionales como las volumétricas y las jeringuillas perfusoras, ambas con un bajo índice de error.

A pesar de que los modelos mamilares o policompartimentales (bicompartimentales o tricompartmentales) son los más próximos a la realidad, la complicación que conlleva (los cálculos de dosificación en el tiempo para mantener una concentración plasmática) ha hecho que sea el modelo monocompartimental y en todo caso el bicompartimental, en múltiples situaciones, los más usados. Precisamente, los cálculos de dosificación para TIVA manual se refieren a las fórmulas de la cinética lineal del modelo monocompartimental, útil para fármacos que se distribuyen con rapidez desde el plasma a otros fluidos y tejidos.^{6,10,11} Pero el principal dilema en la conducción de la TIVA manual estriba en la necesidad de realizar ajustes de dosificación temporales para evitar la acumulación plasmática del fármaco y/o sus metabolitos en el paciente, después de la administración de un bolo y la continuidad de la administración mediante una infusión continua, sobre todo de medicamentos capaces de producir este fenómeno.^{10, 12, 13} De no tenerse en cuenta esto se incurre en un error terapéutico que puede producir situaciones como la afectación de: la predicción del tiempo de despertar, la recuperación de los reflejos de la vía respiratoria del paciente, alteraciones hemodinámicas, etcétera, según el o los fármacos empleados durante el acto anestésico.

Además del empleo de propofol, existe la posibilidad de emplear otros fármacos hipnóticos. Dentro de ellos se encuentra midazolam, benzodiazepina (BZD) hidrosoluble, que al tenerse en cuenta las características farmacodinámicas de la droga, la convierten en el inductor de la hipnosis cercano al ideal a lo que se suma que cuenta con un antagonista específico. Su excelente efecto sobre la memoria episódica y buena estabilidad hemodinámica en perfusiones continuas lo hacen teóricamente apto para la TIVA.¹⁴

Sin embargo, a pesar de que algunas de sus propiedades farmacocinéticas favorecen su uso en la TIVA, hay que tener en cuenta que el midazolam cuenta con un ritmo de transferencia intercompartimental y aclaramiento inferior a fármacos como propofol, un volumen de distribución superior y vida media contextual prolongada, todo esto debido a que una vez en el interior del organismo, el midazolam es liposoluble, además de sus metabolitos activos que pueden influir significativamente en la recuperación del efecto hipnótico, así como su gran variabilidad individual, cuestiones que hacen que la recuperación sea mucho más lenta e impredecible que propofol, el hipnótico más atractivo y empleado actualmente en la TIVA.

Es por esto que en este trabajo se intenta analizar cómo se realiza habitualmente el cálculo de TIVA manual y como se comporta la concentración plasmática de medicamentos como midazolam, en caso de no realizarse el decrecimiento de la dosificación en el tiempo. Además se expone una propuesta de cómo realizar el cálculo del decrecimiento temporal de la dosificación de este medicamento.

Así, los objetivos trazados fueron analizar y comparar la probable variación temporal de la concentración plasmática (C_p) de midazolam tras una administración invariable de la dosificación de la infusión (velocidad de infusión), y al aplicar una variante de cálculo de decrecimiento de la velocidad de infusión (V_{inf}). Así como determinar el intervalo de tiempo (t_n) para analizar la variación de la C_p y del cálculo de la velocidad de infusión en el tiempo $V_{inf}(t_n)$. Describir el probable comportamiento de la C_p , después de la administración de un bolo, y al mantener invariable la velocidad de infusión (V_{inf}) determinada, empleando las fórmulas concebidas para TIVA manual. Comparar los resultados obtenidos en el objetivo anterior con el comportamiento de la C_p de un modelo ideal. Analizar un método de cálculo que posibilite en decrecimiento de la velocidad de infusión en el tiempo ($V_{inf}(t_n)$) y la estabilización de la C_p del midazolam. Describir el probable comportamiento de la concentración plasmática (C_p) de midazolam después de la administración de un bolo, y su infusión mediante una velocidad de infusión, aplicando las fórmulas concebidas para TIVA manual, y el cálculo de decrecimiento de la velocidad de infusión en el tiempo ($V_{inf}(t_n)$), y comparar los resultados obtenidos en el objetivo anterior con el comportamiento de la C_p de un modelo ideal.

MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio analítico.

Para este estudio se realizó:

Etapa 1.

A. Un análisis matemático que describe como se realiza, en la práctica clínica, el cálculo del bolo y de la velocidad de infusión de una droga para TIVA manual (modelo farmacocinético monocompartmental).

B. Con los resultados anteriores de dosificación invariable de la $V_{inf}(t_n)$ se procedió a la realización de 5 simulaciones farmacocinéticas ($N=5$) con el modelo de Greenblatt (ajustado al peso, modo bolo infusión), para los cálculos de C_p de midazolam del programa Rugloop.

Etapa 2.

C. Análisis de dos variantes de decrecimiento temporal del medicamento, que requirió un análisis matemático y generó las fórmulas de cálculo variación de la dosificación en el tiempo.

D. Con los resultados anteriores, de la dosificación en el tiempo, se procedió a la realización de 5 simulaciones farmacocinéticas ($N=5$) con el modelo de Greenblatt (ajustado al peso, modo bolo infusión), para los cálculos de C_p de midazolam del programa Rugloop.

Se empleó la modalidad bolo - perfusión, por ser la utilizada generalmente en TIVA manual.

Los cálculos de las simulaciones fueron realizados utilizando, principalmente, 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).

Se tuvo en cuenta que los resultados de los cálculos de C_p , y su mantenimiento en el tiempo mediante la determinación de la $V_{inf}(t_n)$, con las fórmulas concebidas para TIVA manual, podrían ser diferentes a los resultados de los cálculos realizados por el programa informático según los parámetros de modelación farmacocinética de Greenblatt. No es objetivo de este estudio hacer un análisis de estas diferencias.

Se tomó como criterio que un modelo ideal fuera el modelo de cálculos farmacocinéticos que proporcionara valores de $C_p(t)$ invariables. Para realizar la comparación de los valores de $C_p(t)$ de las simulaciones efectuadas se construyó un modelo ideal de comportamiento de la $C_p(t)$, siendo el valor inicial el promedio de los valores de C_p de los picos plasmáticos, y el resto de los valores de la $C_p(t)$ el promedio de valor determinado a los 30 minutos en las simulaciones farmacocinéticas.

Los cálculos, tablas y gráficos fueron realizados a través de una herramienta de cálculo confeccionada en un libro del programa Microsoft Office Excel 2007.

Para establecer las diferencias estadísticas entre los resultados obtenidos fue empleado la prueba t de Student. Se estimó una significación estadística de un 95% ($p < 0.05$).

Consideraciones éticas

Este trabajo se realizó totalmente en modo simulación y no directamente sobre pacientes, en tiempo real, no obstante las dosis de los fármacos con las cuales se trabajó son seguras, es decir, están establecidas dentro del rango terapéutico permisivo reportado por las autoridades sanitarias.

RESULTADOS

La determinación del intervalo de tiempo en estas observaciones se realizó cada 30 minutos, y se tuvo en cuenta que a los 32.5 minutos es el tiempo promedio cuando se estabiliza y comienza el incremento de la C_p de midazolam, al realizar las simulaciones con $V_{inf}(t)$ para mantenimiento constante, sin decrecimiento ($\sim 2e^e = 2 \times 15.2 \sim 30$).

La determinación del intervalo de tiempo para la variación de la velocidad de infusión de midazolam, constituye un elemento importante para la práctica clínica sobre todo cuando se realiza directamente por él la reprogramación de la V_{inf} en los equipos de perfusión, lo cual debe ser un método cómodo y sencillo para el anestesiólogo. Por esta razón se decidió realizar las variaciones de la $V_{inf}(t_n)$ cada 30 minutos, siguiendo el análisis anteriormente comentado.

Una vez determinado este objetivo se obtuvieron los siguientes resultados.

Simulación 1

Midazolam (S1-M)

Características farmacocinéticas Modelo TIVA manual: Rango terapéutico de Cp (mcg / ml) = 0.05 -1.0; Vd(ml / kg) = 400; CL(ml / kg / min) = 7.(8)

Concentración de la disolución de midazolam = 1 mg / ml.

Cálculos para Cp = 0.4 mcg / ml: Dosis bolo = 11.2 mg (0.16 mg / kg); $V_{inf} = 0.17$ mg / kg / h (11.8 ml / h).

La tabla 1 muestra los resultados de como debe comportarse la Cp de un paciente si no hay variación de la velocidad de infusión del fármaco. Hay que tener en cuenta que las diferencias entre la Cp deseada (Cp = 0.4 mcg / ml) para la cual se realizaron los cálculos de dosificación del medicamento y las observadas según los cálculos realizados por el modelo de Greenblatt, difieren sustancialmente. La explicación a este hecho puede ser no solo que se haya empleado para la observación un modelo bicompartimental, también a que el Vd que aporta la literatura, para los cálculos de dosificación de midazolam en modelo monocompartimental, no se encuentra ajustado al llamado "volumen de distribución para el efecto pico", y se subestima además el CL.

Tabla 1. Comportamiento de la Cp(t) de midazolam al mantener una velocidad de infusión constante, según las simulaciones farmacocinéticas (modelo de Greenblatt)

| MIDAZOLAM (S1-M) (sin decrecimiento) N = 5. | | | Modelo de Greenblatt. Simulación CP (ng / ml). (X) |
|---|----------------------------------|---------------|---|
| TIEMPO | V_{inf} (t). | | |
| | mg / kg / h | ml / h | |
| Tras bolo | 0.17 | 11.8 | 217.95 |
| 0:30 h | 0.17 | 11.8 | 113.91 |
| 1:00 h | 0.17 | 11.8 | 121.75 |
| 1:30 h | 0.17 | 11.8 | 136.20 |
| 2:00 h | 0.17 | 11.8 | 149.36 |
| 2:30 h | 0.17 | 11.8 | 161.08 |
| 3:00 h | 0.17 | 11.8 | 171.43 |

Se tomó como criterio que un modelo ideal fuera el modelo de cálculos farmacocinéticos que proporcione valores de Cp(t) invariables. Al representar gráficamente los resultados de S1-M con respecto al modelo ideal se aprecia lo siguiente (gráfico 1).

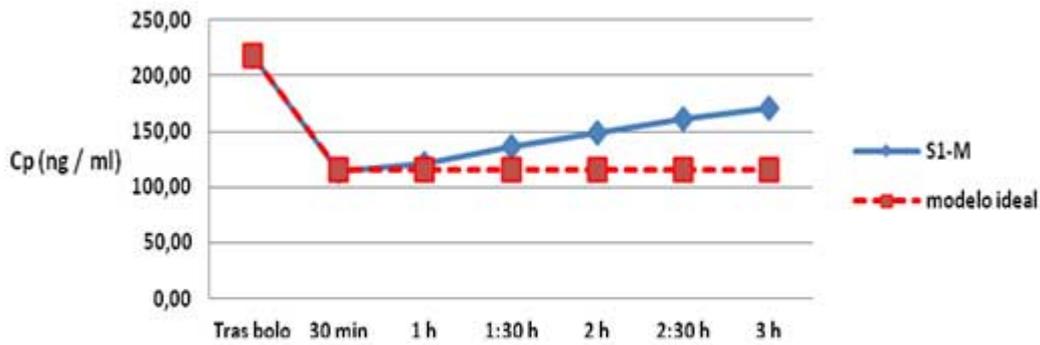


Gráfico 1. Comportamiento de la Cp de midazolam (infusión sin decrecimiento temporal) con respecto a un modelo ideal.

Se analizó una variante de cálculo de decrecimiento ($V_{inf}(t_n) = V_{inf}(t_{n-1}) \times 0.85$) y se obtuvieron a través de ella los siguientes valores de Cp(t).

Simulación 2

Midazolam (S2-M).

Datos: Los empleados en **S1-M**, cuando se aplicó la variación de la velocidad de infusión inicial (0.17 mg / kg / h) según la fórmula

$$V_{inf}(t_n) = V_{inf}(t_{n-1}) - [(V_{inf}(t_{n-1}) \times e^{(1 + 1/\theta)t}) / 100] = V_{inf}(t_{n-1}) \times 0.85.$$

Al representar gráficamente los resultados de S2-M con respecto al modelo ideal se apreció lo siguiente (gráfico 2). En este puede apreciarse que las diferencias de la Cp, al aplicar la variante de decrecimiento, resultaron no significativas con respecto al modelo ideal.



Gráfico 2. Comportamiento de la Cp de midazolam según el régimen de decrecimiento SM-2 y el modelo ideal.

DISCUSIÓN

La descripción de los modelos farmacocinéticos (monocompartimentales o policompartimentales) es un aspecto básico para la comprensión de como debe administrarse cualquier medicamento en la práctica clínica anestesiológica, sin embargo la teoría suele ser tan interesante como compleja, sobre todo por las expresiones matemáticas con las que se describe, quedando en el plano de lo abstracto o lo poco comprensible para muchos. Es por esto que este trabajo se centra en no abrumar al lector con tales análisis, sino realizar una descripción comprensible de las particularidades del modelo monocompartimental, que es el que se tiene en cuenta para los cálculos de la TIVA manual.

El modelo farmacocinético monocompartimental representa al organismo como un cubo o un tanque de distribución homogénea, y a diferencia de los mamilares o policompartimentales utilizados por los modelos de cálculo de medicamentos, presupone que las concentraciones plasmáticas de un fármaco son fiel reflejo de las concentraciones en otros fluidos o tejidos, y que la eliminación del fármaco es directamente proporcional a los niveles de dicho fármaco en el organismo (cinética de primer orden); graficándolo como un tanque se puede decir que la velocidad a la que drena el agua que se encuentra en su interior, es proporcional a la cantidad de agua que contiene.

Sin embargo, no siempre estos presupuestos recogen con una fidelidad aproximada lo que ocurre realmente en el organismo. Por ejemplo, no todos los tejidos presentan la misma riqueza en aporte sanguíneo, por lo que en unos la distribución del fármaco será más lenta que en otros.

La concepción para el cálculo de la dosificación de un fármaco al tener en cuenta este modelo es el siguiente.

Si conocemos la concentración que queremos conseguir (para el paciente sería la concentración plasmática o C_p), y el volumen del tanque (volumen de distribución para el paciente o V_d), al reordenar la definición de concentración se obtiene la dosis o cantidad de fármaco a administrar (D) para alcanzar la C_p según la fórmula:

$$D = C_p \times V_d.$$

Para este modelo, además, se supone que el líquido se expulsa fuera del cubo o tanque con una velocidad constante, proceso denominado aclaramiento (CL). Si se supone que el flujo de salida del tanque es constante (CL), su volumen (V_d) no lo es porque disminuye conforme sale el líquido por el desagüe. Sin embargo, puede abrirse una tubería que añada líquido al tanque con una velocidad equiparable al aclaramiento para mantener el volumen constante. En el caso de un paciente, el cálculo de la velocidad de infusión tiene en cuenta esto, y se concibe que la cantidad de fármaco a administrar en el tiempo deba ser igual a su salida en igual magnitud de tiempo. Es por eso que el cálculo se realiza de la siguiente forma: $V_{inf} = C_p \times CL$.

Sin embargo, mantener esta velocidad fija en el tiempo es una decisión errónea ya que la C_p crece en el tiempo por acumulación del fármaco (en este caso el midazolam) ya que la velocidad de entrada al organismo excede la velocidad de metabolismo y eliminación (CL).

Este fenómeno quedó reflejado en la simulación 1 de midazolam (S1-M).

Sin embargo, los modelos policompartimentales establecen la variación del ritmo de infusión en el tiempo, para mantener niveles plasmáticos estables de un fármaco por la fórmula exponencialmente decreciente. Para el caso del modelo bicompartimental de Greenblatt se emplea la fórmula $D(t) = C_p \times V_1 (k_{10} + k_{12}e^{-k_{21}t})$, lo cual permite crear un modelo de simulación ideal para el análisis de la estabilidad de la C_p , empleándose también para la administración de fármacos en tiempo real (TCI). Así se logra que la C_p se mantenga prácticamente constante en el tiempo con dicho régimen de infusión. Teniendo en cuenta esto se construyó en este estudio, como ya fue comentado, el modelo ideal de comparación.

Entonces se hace evidente que es necesario que al igual que para los modelos policompartimentales, se establezca un ritmo de decrecimiento para la TIVA manual con midazolam tal, que evite el fenómeno de acumulación plasmática, anteriormente reflejado en la simulación S1- M (tabla 1, gráfico 1).

Es así que el análisis partió de la siguiente interrogante:

¿Cuánto debe disminuir la velocidad de infusión con respecto al cálculo inicial? Para dar respuesta a este problema se partió enfocando el análisis en ¿qué tanto por ciento (%) se debería disminuir progresivamente la dosis?; de esta manera se estableció una relación entre la dosis en curso (D_a) y la precedente (D_b), por lo tanto ($D_b = D_a - D_a\%$).

Para determinar el porcentaje de decrecimiento de la dosis D_a ($D_a\%$) se tuvo en cuenta lo que se denomina "la función de decrecimiento exponencial, $M(t) = M_0e^{-(t/r)}$ ", la cual es en la práctica la ecuación de decrecimiento más utilizada, siendo M el valor de la magnitud ($V_{inf} = D_b$) a perfundir y M_0 (D_a) el valor inicial de la magnitud cuyo decrecimiento exponencial se está estudiando en la unidad de tiempo t , y r

la constante de ritmo temporal de decrecimiento. De esta centramos el análisis en el comportamiento exponencial del decrecimiento y así en la función o expresión exponencial $y = f(x) = e^x$ (e es el número de Euler) para su inclusión en el ajuste del % de decrecimiento. La función exponencial e^x es utilizada para modelar una relación en la cual un cambio constante de la variable independiente (x) proporciona el mismo cambio proporcional (Ej. porcentaje de crecimiento o decrecimiento) en la variable dependiente. La función exponencial es utilizada en física, química, matemáticas, procesos biológicos, etc. (15,16) Además, el número de Euler ($e = 2.72$) trasciende a la descripción del comportamiento de acontecimientos físicos regidos por leyes sencillas, entre los que se incluye la velocidad de vaciado de un depósito de agua, lo cual guarda relación con la teoría del modelo monocompartimental.

El exponente x se asumió como el límite de la sucesión $f(x) = (1 + 1/n)^n$, por lo que $x = e$, entonces e^e .

Al tenerse en cuenta lo anteriormente expuesto se propuso la siguiente hipótesis.

Hipótesis de cálculo de ajuste de $V_{inf}(t)$:

Se analizó una variante de cálculo de decrecimiento, y se incluyó el factor tiempo (t) a la expresión matemática, y se asumió que para el exponente e , representado por la expresión $f(x) = (1 + 1/n)^n$, $n = t$; t pertenece a los números naturales.

Por lo tanto:

$$V_{\text{inf}}(t_n) = V_{\text{inf}}(t_{n-1}) - [(V_{\text{inf}}(t_{n-1}) \times e^{(1 + 1/\delta)t})/100], \text{ para } t > 0.$$

$V_{\text{inf}}(t_n)$ representa la velocidad a la que se debe infundir en el intervalo de tiempo en curso (t_n), y $V_{\text{inf}}(t_{n-1})$ es la velocidad de infusión que se aplicó en t_{n-1} , el intervalo de tiempo transcurrido hasta t_n ($t_1, t_2, t_3, t_4 \dots t_{(n-1)}, t_n$).

t = tiempo en minutos (min), siendo: $t_1 = 30$ min; $t_2 = 60$ min; $t_3 = 90$ min; $t_4 = 120$ min; $t_5 = 150$ min; $t_6 = 180$ min.

Esta fórmula para la clínica práctica puede simplificarse a:

$$V_{\text{inf}}(t_n) = V_{\text{inf}}(t_{n-1}) \times 0.85.$$

Los resultados de las simulaciones farmacocinéticas para esta hipótesis fueron expresados en la tabla 2 y el gráfico 2.

Como puede apreciarse en la gráfica 2, la variante de cálculo de decrecimiento permitió observaciones, en las simulaciones realizadas, de valores más estables de la C_p durante las primeras 3 horas, aproximadas a la del modelo ideal, tendencia que se pretende conseguir en la práctica.

La probabilidad de que este comportamiento se cumpla queda reforzada por la prueba t de Student al ser la diferencia de S1-M con respecto al modelo ideal estadísticamente significativa ($p=0.02$). La diferencia de S2-M con respecto al modelo ideal, durante el período de tiempo representado gráficamente no es significativa estadísticamente ($p=0.29$).

Con respecto a la simulación S2-M, nótese que a partir de las 2:30 horas se mantuvo una velocidad de infusión de 0.07 mg / kg / h, ya que la tendencia del comportamiento de la C_p es el decrecimiento progresivo, y en caso de prolongarse la infusión a 6 horas con esta velocidad, el decrecimiento se sostiene y se puede caracterizar mediante la curva de tendencia que responde a la función $f(x) = 119.41 * e^{-0.0067x}$ y es, en ese momento, la C_p calculada por el modelo farmacocinético de 109.42 ng/ml; manteniéndose la diferencia entre los modelos SM-2 y el ideal, hasta este momento, no significativas ($p=0.06$). En caso de extenderse la infusión a 12 horas la C_p calculada en ese momento es de 106.64 ng/ml y a pesar de diferenciarse de la determinada al haber transcurrido los primeros 30 minutos de infusión ($C_{p30\text{min}} = 115.62$ ng/ml) en solo 8.92 ng/ml, la diferencia es, entre SM-2 y el modelo ideal, muy significativa estadísticamente ($p=0.00$). Sin embargo 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 en comparación con otra que sostenga la $C_p(t)$.

Se concluye que se determinó que la variación de la $V_{\text{inf}}(t)$ fuera cada 30 minutos. Que el mantenimiento invariable de la $V_{\text{inf}}(t_n)$ de midazolam según los cálculos establecidos para la TIVA manual (modelo compartimental) produce el incremento de la C_p , siendo estadísticamente significativas las diferencias con respecto al modelo ideal. Que el decrecimiento de la $V_{\text{inf}}(t_n)$ mediante la variante de cálculo $V_{\text{inf}}(t_n) = V_{\text{inf}}(t_{n-1}) \times 0.85$ cuando se realizó el decrecimiento durante las primeras 3 horas y al sostenerse posteriormente constante la $V_{\text{inf}}(t_n)$, posibilita una mejor estabilidad de la C_p , según las simulaciones realizadas empleando el modelo de Greenblatt, y resultaron sus diferencias estadísticamente no significativas con respecto al modelo ideal por un período de 6 horas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez OD, Torralva AE, Boltó MV. Estudio comparativo de errores con prescripción electrónica versus prescripción manual. *Farm Hosp (Madrid)* 2005; 29(4): 228-235.
2. Keohane CA, Bates DW. Seguridad de los medicamentos. *Obstet Gynecol Clin (N Am)* 2008; 37_52.
3. López MJ, Janes CC, Alonso MJ, Encinas MP. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. *Farm Hosp (Madrid)* 2003; 27(3): 137-149.
4. Salazar ME, Hurlé AD, Álvarez PJ. Seguridad de medicamentos. Prevención de errores de medicación. *Farm Hosp (Madrid)* 2002; 26(4): 250-254.
5. Villar JL, García AA, Soto MT, Fernández MD. Errores asociados con la prescripción, validación, preparación y administración de medicamentos citostáticos. *Farm Hosp (Madrid)* 2008; 32(3):163-169.
6. Reyes-Partida JA. ¿Cómo hacer TIVA manual? *Rev Mej de Anest (Mej)* 2006; 29(1): 131-136.
7. Muñoz-Cuevas JH. Papel en la anestesia moderna. *Rev Mej de Anest (Mej)* 2006; 29(1): 141-147.
8. Voullième PS. Predictibilidad farmacológica y TIVA. En: Voullième PS. *La Anestesia Intravenosa II. Actualizaciones en modelación, drogas y tecnologías complementarias*. Chile: Salacienos S.A., 2006; 59-91.
9. Abad Anna. Sistemas de infusión. En: Aguilera L, Abad Anna, *Anestesia total intravenosa. Principios básicos*. España: Oxygen Disseny 2009: 87-102.
10. Voullième PS. ¿Cómo construir una TIVA manual? En: En: Voullième PS. *Anestesiología Clínica*. Chile: Ed. Damuji; 2001. p. 61-72.
11. Goodman GA. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* [Internet]. 11^{na} ed, McGraw-Hill Interamericana; 2006. Disponible en: <http://online.statref.com/document.aspx?fxid=75&docid=660>
12. Egan T. Target-controlled infusions for intravenous anesthetics. *Anesthesiology (USA)* 2003; 99:139-1042.
13. Egan T. Advances in the clinical pharmacology of intravenous anesthetics: Pharmacokinetic pharmacodynamic, pharmaceutical and technological considerations. *ASA Refresher Courses (USA)* 2004; 24: 71-83.
14. Sepúlveda P. Midazolam en TIVA. En: Voullième PS. *La Anestesia Intravenosa II. Actualizaciones en modelación, drogas y tecnologías complementarias*. Chile: Salacienos S.A; 2006. p. 54.
15. Abramowitz, M. y Stegun, I. A. Exponential Function. En: Abramowitz M, Stegun IA. *Handbook of Mathematical Functions*. New York: Dover; 1972. p. 69-71.

16. Goldstein L, Schneider A. Brief calculus and its applications. 11th ed.USA: Prentice-Hall; 2006. Función exponencial; p. 177.

Recibido: Enero 30, 2013.

Modificado: Febrero 9, 2013

Aprobado: Abril 2, 2013

Dr. Jorge Rosa Díaz. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana. E mail: norkys.martin@infomed.sld.cu, jorgerosad@infomed.sld.cu.