

## LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULOS

## Historia de la TCI: desde el bolus intravenoso hasta los sistemas de infusión de última generación

**Ar The History of Target-Controlled Infusion:** Struys MM, De Smet T, Glen JI, Vereecke HE, Absalom AR, Schnider TW. (Anesth Analg. 2016;122(1):56-69 ). [Pubmed](#)

Tejón G.

H.U. Marqués de Valdecilla.

### Resumen

El desarrollo de la administración de fármacos mediante una estrategia de Target Controlled Infusion, o TCI, constituye un caso de transferencia de conocimiento entre Europa y EEUU, en el que los europeos han mantenido históricamente un papel de vanguardia. En 1919, el químico sueco Widmark, más conocido por divulgar la fórmula para calcular la concentración de alcohol en sangre, describe la cinética de acumulación de una droga durante una infusión constante, y la cinética de eliminación de primer orden en un modelo de un compartimento. Pero no fue hasta 1968 cuando Kruger-Thiemer publica en Alemania una aproximación matemática al cálculo de los ritmos de infusión que permitan mantener una concentración estable en un modelo de dos o más compartimentos, abriendo el camino a otras investigaciones.

### Introducción

El desarrollo de la administración de fármacos mediante una estrategia de *Target Controlled Infusion*, o TCI, constituye un caso de transferencia de conocimiento entre Europa y EEUU, en el que los europeos han mantenido históricamente un papel de vanguardia. En 1919, el químico sueco [Widmark](#), más conocido por divulgar la fórmula para calcular la concentración de alcohol en sangre, describe la cinética de acumulación de una droga durante una infusión constante, y la cinética de eliminación de primer orden en un modelo de un compartimento. Pero no fue hasta 1968 cuando [Kruger-Thiemer](#) publica en Alemania una aproximación matemática al cálculo de los ritmos de infusión que permitan mantener una concentración estable en un modelo de dos o más

compartimentos, abriendo el camino a otras investigaciones.



Widmark



Kruger-Thiemer

### Discusión

El 1 de mayo de 1979, el grupo de *Schüttler* y *Schwilden* practica en Bonn la primera administración farmacológica bajo los principios de la TCI. Schwilden publicará dos años más tarde un método general de dosificación en cinéticas lineales. Y en 1983, el trabajo de ambos investigadores junto a *Stoeckel*, culmina el desarrollo

de **CATIA** (computer-assisted total IV anesthesia), el primer sistema práctico de TCI. Está diseñado para etomidato y alfentanilo y utiliza la denominada aproximación **BET** (bolus elimination transfer) para el cálculo de la velocidad de perfusión, que no tiene en cuenta la acumulación en compartimentos periféricos, por lo que no se ajusta del todo a la realidad. Aun así, obtienen buenos resultados, y en 1985 utilizan CATIA para estudiar la farmacodinámica del etomidato, mediante el incremento lineal de la concentración plasmática del mismo. En 1988, el grupo de Bonn mejora el software para añadir propofol, y demuestran que CATIA consigue adaptarse bien a las necesidades anestésicas intraoperatorias.



Computer-assisted total IV anesthesia system (photograph courtesy of J. Schüttler, MD, Erlangen, Germany)

En Leiden (Holanda), Ausems y Hug entre otros venían trabajando en la farmacocinética del alfentanilo. Inspirados por el trabajo del grupo de Bonn y financiados por Jansen desarrollan un software para evaluar su modelo de alfentanilo durante TCI. Lo llaman **TIAC** (*titration of IV agents by computer*).

A raíz de estos trabajos, otros grupos, como el de Tackley en Bristol, desarrollan sus propios sistemas de TCI. Especialmente destacable es el caso de la Universidad de Alabama, donde Reves y Alvis desarrollan **CACI** (*computer-assisted continuous*

*infusión*) para titular sufentanilo y fentanilo en cirugía cardíaca.



Dr. Reves

Reves había conocido el trabajo del grupo de Bonn durante una estancia como profesor visitante a principios de los ochenta. CACI estaba escrito en PASCAL e implantado en una computadora Apple II Plus que controlaba una bomba IMED 929 de Carefusion. Aplicaba una aproximación numérica a las ecuaciones diferenciales (que rigen las tasas de transferencia de un fármaco entre los distintos compartimentos corporales) que permitió superar el esquema **BET** y ajustar las concentraciones plasmáticas durante la infusión. Más tarde, Reves se traslada a Duke, donde desarrolla **CACI II** con Jacobs. Se trataba de una microcomputadora Datavue 25 conectada a una bomba Abbott, que cargaba modelos farmacocinéticos para fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, midazolam y propofol, y fue utilizado hasta los años 90 en la Universidad de Duke.

Paralelamente, al otro lado de EEUU, Stanski (que había hecho una estancia en Leiden) y Shafer desarrollan **STANPUMP**, un programa destinado a implantarse en cualquier ordenador basado en MS DOS, y válido para múltiples modelos de bomba. Desde 1993 incluye los algoritmos que permiten hacer TCI en el compartimento del efecto por primera vez, en lo que supone un importante paso en la titulación más exacta del

fármaco. STANPUMP incluía modelos para 18 fármacos, y se distribuyó gratuitamente, por lo que está presente en numerosos trabajos de investigación.

En Glasgow se desarrollan también varios prototipos, entre ellos uno inserto en una PDA Psion con una bomba Ohmeda 9000. La primera de ellas se sustituirá más adelante por un microprocesador dual, constituyendo el prototipo del *Diprifusor*, el primer sistema comercial de TCI, del que hablaremos después.

La investigación en Asia utilizó ampliamente [STELPUMP](#), un software de la Universidad de Stellenbosch (Sudáfrica). Es una plataforma de TCI creada por Coetzee y Pina en Turbo Pascal para MS DOS, que calcula concentración plasmática y en el efecto por métodos distintos, y que controla simultáneamente dos bombas. Presentaba la novedad de incluir una interfaz gráfica.



Dr. GNC Kenny

Dr. Shafer

De vuelta a Europa, en la Rijkuniversiteit de Gante sigue en activo para investigación [RUGLOOP II](#), que controla varias jeringas con múltiples drogas a la vez, con diana en el efecto. Integra los signos vitales y el índice bispectral en un sistema de bucle cerrado, y proporciona además patient-controlled sedation.



Anestfusor

Por último, varios grupos han desarrollado paquetes de software TCI basados en Windows, como *IVFEED* (Schüttler y Schwilden en Erlangen) o el [AnestFusor](#) de la Universidad de Chile.

### El primer sistema comercial: El Diprifusor

AstraZeneca lanzó en Europa el propofol bajo el nombre de *Diprivan en 1986*. En 1992, la industria promovió una reunión de los grupos de trabajo que había desarrollado sistemas de TCI, de cara a buscar su comercialización. El software elegido fue el [Diprifusor de White y Kenny](#). Zeneca patrocinó 8 estudios con 428 pacientes realizados por el grupo de Glasgow, en los que se documentó la seguridad y eficacia del sistema, además de fijarse las concentraciones diana. Los pacientes no excedían el ASA II, y tenían entre 18 y 83 años y entre 36 y 123 Kg. A raíz de estos hallazgos, AstraZeneca cambió la ficha técnica del Diprivan para incluir la administración con un sistema de [TCI Diprifusor](#). Esta ficha se aprobó en 1996 en Austria, Reino Unido, Noruega, Suecia y España, y actualmente está en más de 50 países. Se exigía cumplir la directiva 93/42/CEE sobre dispositivos médicos en Europa, lo que implicó un programa de validación del software y estandarizar la forma de administrar el fármaco (las bombas). Vial Medical

(actualmente Fresenius) obtuvo la primera autorización para instalar el módulo Diprifusor a su bomba, y pronto llegaron muchas más, en funcionamiento aún por todo el mundo. Hoy día, los sistemas de TCI abiertos han ido sustituyendo al Diprifusor, dado que este no permite establecer objetivo en el efecto, y que no está diseñado para trabajar con propofol genérico.

En EEUU la situación fue más compleja. Zeneca presentó el Diprifusor a la FDA en 1993, pero las dudas respecto a la variabilidad en la farmacocinética y su capacidad para manejarla retrasaron tanto la aprobación, que tras la salida al mercado del propofol genérico en 2002 y los sistemas de TCI abiertos, Zeneca desistió en impulsar la aprobación. El resultado es que aún *hoy en día*, en *EEUU* no existe la posibilidad de administrar fármacos anestésicos en régimen de TCI fuera del ámbito de la investigación.

### Los sistemas de TCI abiertos

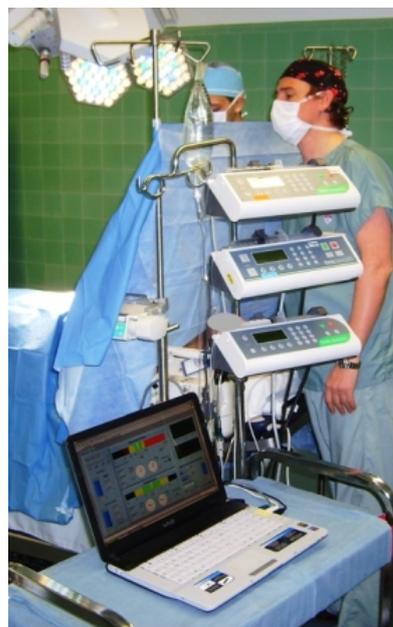


Se trata de *sistemas* que no restringen el propofol a ninguna marca, y que aparecen desde 2002. Sólo es necesario elegir el fármaco de la biblioteca del medicamento de la bomba y un modelo farmacocinético/dinámico. Actualmente existe gran variedad de sistemas de muchas casas comerciales, que añaden remifentanilo, alfentanilo o sufentanilo, y modelos pediátricos de propofol.

### Perspectivas de futuro

Los retos son la optimización de los modelos, adaptándolos a la obesidad o los neonatos por ejemplo, la

incorporación de más drogas, y la mejora en la conectividad con la monitorización, de cara a una estrategia de bucle-cerrado.



---

#### Correspondencia al autor

Guillermo Tejón Pérez  
[llobango@hotmail.com](mailto:llobango@hotmail.com)  
Adjunto de Anestesia.  
H.U. Marqués de Valdecilla. Grupo GATIV.

---

[Publicado en AnestesiaR el 27 de junio del 2016](#)