



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Tesis doctoral:

Termodinámica de la mezcla estática:

aplicaciones médicas y medio

ambientales

Presentada en el año 2017 por:

FERNANDO FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

para optar al Grado de DOCTOR



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Tese de doutoramento:
Termodinámica da mezcla estática:
aplicacións médicas e medio
ambientais

Dirixida polos doutores:

D. Francisco Javier de Toro Santos

e D. Juan Arturo Santaballa López

e presentada no ano 2017 por:

FERNANDO FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

para opta-lo Grao de:

DOUTOR

Los doctores D. Francisco Javier de Toro Santos y D. Juan Arturo Santaballa López

CERTIFICAN

Que el trabajo de investigación original titulado: “*Termodinámica de la mezcla estática: aplicaciones médicas y medio ambientales*” fue realizado por Don Fernando Fernández Rodríguez, y que como directores del mismo autorizamos su presentación como memoria de Tesis Doctoral con objeto de que sea juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, expedimos y firmamos el presente documento en la ciudad de A Coruña el cuatro de abril de dos mil diecisiete.

Fdo. Francisco Javier de Toro Santos

Fdo. Juan. Arturo Santaballa López

FORITUDINE VINCIMUS

A Cris, Adrián y Jacobo.

A mi padres in memoriam

A todos los que han apoyado este proyecto.

Gracias de todo corazón.

ÍNDICE

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial.

| | |
|---|----|
| 1. Resumen | 1 |
| 1.1. Resumen | 3 |
| 1.2. Resumen | 5 |
| 1.3. Abstract | 7 |
| 2. Introducción | 9 |
| 2.1. Presentación de la línea de investigación | 11 |
| 2.2. Antecedentes | 13 |
| 2.2.1. Comienzo y desarrollos teóricos. | 13 |
| 2.2.2. Control manual de la infusión. (Manual Controlled Infusión MCI) | 14 |
| 2.2.3. Control de la infusión por ordenador. (Target Controlled Infusion TCI) | 15 |
| 2.2.4. Control Físico de la infusión. Mezcladores con agitación y sin agitación. | 26 |
| 2.2.4.1. Mezcladores con agitador. Mezcla dinámica. | 27 |
| 2.2.4.2. Mezcla sin medios físicos de agitación. Mezcla estática. | 29 |
| 3. Justificación y objetivos. | 35 |
| 3.1. Justificación del trabajo | 37 |
| 3.2. Objetivos. | 41 |
| 4. Material y métodos. | 43 |
| 4.1. Consideraciones previas al diseño experimental | 45 |
| 4.2. Montaje experimental | 46 |
| 4.2.1. Adquisición de medidas: gravimetría continua | 46 |
| 4.2.2. Descripción general del sistema hidráulico | 48 |
| 4.2.2.1. Dispositivo de alimentación y flujo; bomba de infusión, juego de llaves y vaso de precipitados | 49 |
| 4.2.2.2. Cámara de mezcla | 50 |

Índice

| | |
|---|----|
| 4.2.2.3. Sujeciones sobre el fregadero y salida del líquido | 52 |
| 4.3. Medida de las presiones relativas | 53 |
| 4.4. Instalaciones complementarias | 53 |
| 4.4.1. Nivel de agua de tubo flexible, cota cero intra-experimentos | 54 |
| 4.4.2 Temperatura | 54 |
| 4.4.3. Medida del flujo | 55 |
| 4.4.4. Control de alturas por topes | 55 |
| 4.5. Medida de la presión atmosférica | 56 |
| 4.6. Medida de la altitud del laboratorio de trabajo | 56 |
| 4.7. Afinado del experimento | 57 |
| 4.8. Protocolo para los estudios cinéticos | 60 |
| 4.9. Experimento de Boyle (P-V), efectos de la presión estática | 61 |
| 4.10. Dependencia del flujo: efectos de la presión dinámica | 62 |
| 4.11. Experimento de máximos y mínimos | 62 |
| 4.12. Influencia del flujo y de la altura | 63 |
| 4.13. Determinación de la suma de efectos al modificar al unísono el flujo y la altura frente a los respectivos efectos individuales separados y escalonados en el tiempo | 64 |
| 4.14. Calibrado del mezclador | 65 |
| 4.15. Determinación del peso máximo | 66 |
| 4.16. Determinación del peso mínimo | 68 |
| 4.17. Curva de declinación exponencial: picnometría dinámica. | 71 |
| 4.18. Reajuste y repetición del experimento de picnometría dinámica | 71 |
| 4.19. Procesamiento y tratamiento matemático de los datos | 72 |
| 4.19.1. Protocolo de procesamiento de datos en EXCEL®. | 72 |
| 4.19.2. Protocolo de procesamiento de datos en ORIGIN® | 76 |
| 4.19.2.1. Criterios para el graficado | 76 |

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial.

| | |
|---|-----|
| 4.19.2.2. Criterios físicos | 77 |
| 4.19.2.3. Criterios matemáticos | 78 |
| 4.19.2.3.1. Criterios de signos para los parámetros de ajuste y_0, A_1, t_1 | 80 |
| 4.19.2.3.2. Criterios para los valores iniciales de los parámetros de ajuste | 81 |
| 5. Resultados | 83 |
| 5.1. Medida de la altitud del laboratorio | 85 |
| 5.2. Experimento de Boyle (P-V): efectos de la presión estática | 87 |
| 5.3. Dependencia del volumen del vial con el flujo volumétrico de infusión, efectos de la presión dinámica | 90 |
| 5.4. Experimento de máximos y mínimos | 96 |
| 5.5. Influencia del flujo y de la altura en el mezclador a diferentes volúmenes del contenido | 99 |
| 5.6. Determinación de la suma de efectos al aplicar conjuntamente un flujo constante y un cambio de altura, frente a los respectivos influencias individuales del flujo y la altura, separados y escalonados en el tiempo | 104 |
| 5.7. Calibrado del mezclador | 113 |
| 5.8. Curva de declinación exponencial: picnometría dinámica | 117 |
| 6. Discusión | 133 |
| 7. Conclusiones | 155 |
| 8. Bibliografía | 159 |

INDICE DE TABLAS:

| | |
|---------|----|
| Tabla I | 97 |
|---------|----|

INDICE DE ECUACIONES

| | | |
|----------|----|-----|
| Ecuación | 1 | 91 |
| Ecuación | 2 | 95 |
| Ecuación | 3 | 95 |
| Ecuación | 4 | 95 |
| Ecuación | 5 | 95 |
| Ecuación | 6 | 114 |
| Ecuación | 7 | 115 |
| Ecuación | 8 | 119 |
| Ecuación | 9 | 119 |
| Ecuación | 10 | 119 |
| Ecuación | 11 | 119 |
| Ecuación | 12 | 119 |
| Ecuación | 13 | 120 |
| Ecuación | 14 | 120 |
| Ecuación | 15 | 120 |
| Ecuación | 16 | 120 |

INDICE DE FIGURAS:

| | | | |
|--------|----|--------------|----|
| Figura | 1 | Antecedentes | 27 |
| Figura | 2 | Antecedentes | 28 |
| Figura | 3 | Antecedentes | 30 |
| Figura | 4 | Antecedentes | 30 |
| Figura | 5 | Antecedentes | 31 |
| Figura | 6 | Antecedentes | 31 |
| Figura | 7 | Antecedentes | 32 |
| Figura | 8 | Antecedentes | 32 |
| Figura | 9 | Antecedentes | 33 |
| Figura | 10 | Resultados | 87 |
| Figura | 11 | Resultados | 88 |
| Figura | 12 | Resultados | 88 |
| Figura | 13 | Resultados | 89 |
| Figura | 14 | Resultados | 90 |
| Figura | 15 | Resultados | 91 |
| Figura | 16 | Resultados | 92 |
| Figura | 17 | Resultados | 93 |
| Figura | 18 | Resultados | 93 |
| Figura | 19 | Resultados | 94 |

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial.

| | | | |
|--------|----|------------|-----|
| Figura | 20 | Resultados | 96 |
| Figura | 21 | Resultados | 98 |
| Figura | 22 | Resultados | 100 |
| Figura | 23 | Resultados | 100 |
| Figura | 24 | Resultados | 101 |
| Figura | 25 | Resultados | 102 |
| Figura | 26 | Resultados | 102 |
| Figura | 27 | Resultados | 103 |
| Figura | 28 | Resultados | 104 |
| Figura | 29 | Resultados | 107 |
| Figura | 30 | Resultados | 107 |
| Figura | 31 | Resultados | 108 |
| Figura | 32 | Resultados | 108 |
| Figura | 33 | Resultados | 108 |
| Figura | 34 | Resultados | 108 |
| Figura | 35 | Resultados | 109 |
| Figura | 36 | Resultados | 109 |
| Figura | 37 | Resultados | 110 |
| Figura | 38 | Resultados | 110 |
| Figura | 39 | Resultados | 110 |
| Figura | 40 | Resultados | 110 |
| Figura | 41 | Resultados | 111 |
| Figura | 42 | Resultados | 111 |
| Figura | 43 | Resultados | 114 |
| Figura | 44 | Resultados | 115 |
| Figura | 45 | Resultados | 117 |
| Figura | 46 | Resultados | 117 |
| Figura | 47 | Resultados | 117 |
| Figura | 48 | Resultados | 124 |
| Figura | 49 | Resultados | 125 |
| Figura | 50 | Resultados | 125 |
| Figura | 51 | Resultados | 126 |
| Figura | 52 | Discusión | 137 |
| Figura | 53 | Discusión | 137 |
| Figura | 54 | Discusión | 138 |
| Figura | 55 | Discusión | 138 |
| Figura | 56 | Discusión | 139 |
| Figura | 57 | Discusión | 142 |
| Figura | 58 | Discusión | 142 |
| Figura | 59 | Discusión | 144 |
| Figura | 60 | Discusión | 145 |

Índice

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS:

| | |
|------------------|--|
| \$ | fija letra de columna o número de fila en EXCEL |
| ** | Datos normalizados para presión y temperatura |
| µg | microgramos |
| A ₁ | Amplitud de cambio en ec. Exp. Acotada |
| AC | ACumulación |
| AEMET | Agencia Española de Meteorología |
| BET | Bolus Elimination Transfer |
| CA | Cambio de Altura |
| CAIR | Control Aid Infusion Rate |
| CATAI | Computer Assisted Total Intravenous Anaesthesia |
| cc | centímetros cúbicos |
| CDU | Código Decimal Universal |
| cm | centímetros |
| C _p | Concentración en plasma |
| C _{pss} | Concentración en plasma en estado estacionario |
| D + C | Desacumulación más Cambio de altura |
| DB25 | Data Bit 25 hilos |
| DB9 | Data Bit 9 hilos |
| DE | DEsacumulación |
| EUA | Estados Unidos de America |
| FIS | Fondo de Investigaciones Sanitarias |
| G, GA | Gauge, calibre |
| g | gramos |
| GIF | Grafic Interchange Format |
| GND | Ground |
| GPRS | General Packet Radio Service |
| h | horas |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography |
| I.V. | IntraVenosas |
| K | grado Kelvin |
| kg | kilogramos |
| k _i | Constante cinética sub i |
| k _v | Constante cinética de mezcla a volumen constante |
| LB | Línea Base |
| LECO | L España COruña código OACI (Aeropuerto de A Coruña) |
| m | metros |
| mb | milibares |

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial.

| | |
|------------------|---|
| MCI | Manually Control Infusion |
| min | minutos |
| mL | mililitros |
| mm | milímetros |
| N | Nord |
| OACI | Organización de Aviación Civil Internacional. |
| °C | grados centígrados |
| P | Presión ó Peso, el peso expresa cambios de presión. |
| p/v | Relación peso/volumen al preparar una disolución |
| PhCI | Physically Control Infusion |
| P _i | Peso en subíndice i |
| PK | PharmacoKinetic |
| pp. | páginas |
| P _T | Peso Total |
| PVC | PolyVinyl Chloride |
| R | Coefficiente de correlación de Pearson |
| R ₀ | Rate tasa de cambio, cte. Cinética |
| R ₂ | R Cuadrado bondad de ajuste en regresión lineal simple. |
| RS 232-C | Recommended Stándard 232 Cross |
| s | segundos |
| Supl. | Suplemento |
| t | tiempo |
| t _{1/2} | Vida media |
| TCI | Target Control Infusion |
| t _i | tiempo subíndice i |
| TIVA | Total IntraVenous Anesthesia |
| UDC | Universidade Da Coruña |
| V | Voltio |
| V | Volumen |
| v. | versión |
| V _d | Volumen dinámico |
| V _g | Volumen geométrico |
| Vol. | Volumen |
| W | West |
| WIPO | World Intellectual Property Organization |
| WO xx... | World Organization (WIPO), préfijo núm. de patente. |
| y ₀ | Término independiente, techo o suelo en un ec. exp. acot. |
| α | razón entre el volumen dinámico y el geométrico |
| θ | Tiempo medio de residencia |

1. RESUMEN

Título:

“ASPECTOS TERMODINÁMICOS DE LA INFUSIÓN EXPONENCIAL”

Autor: Fernando Fernández Rodríguez.

Directores: F. Javier de Toro Santos, J. Arturo Santaballa López.

Clasificación CDU: 615 y 619.

Palabras clave: Farmacología, pautas terapéuticas, infusión exponencial, control físico de la infusión, PhCI, termodinámica.

Antecedentes: Desde la década de los ochenta se ha intentado desarrollar dispositivos de infusión intravenosa para la administración óptima de fármacos y poder controlar la concentración en sangre o en el órgano diana.

Para lograrlo se han explorado tres posibles caminos: las bombas de infusión asistidas por ordenador, o Target Controlled Infusion (TCI); procedimientos manuales, o Manually Controlled Infusion (MCI), que emulan lo que hacen las bombas, y el control de la infusión mediante sistemas físicos de mezcla estática, o Physically Controlled Infusion (PhCI), siendo esta última alternativa un método no empleado por estar poco estudiado.

Actualmente podemos considerar aclarados los mecanismos de mezcla, pero no la influencia, sobre estos mezcladores, de la cámara de aire dentro del contenedor tal y como hasta ahora se han utilizado.

Objetivo: El fin general es el estudio de la influencia de las variables termodinámicas en el comportamiento de los dispositivos de mezcla estática cuando estos contienen dos fases: líquida y gaseosa.

Material y métodos: Se diseñaron y realizaron experimentos de gravimetría continua, a densidad constante, para cuantificar los cambios de peso y volumen provocados en los mezcladores por las variaciones en las presiones estática y dinámica del sistema de infusión. Terminada esta fase experimental se desarrollaron procedimientos de calibrado del mezclador, entendido como un

Resumen

picnómetro, para poder trabajar con exclusión absoluta de la fase gaseosa, y poder evaluar las variaciones de la densidad en el transcurso de la mezcla.

Resultados: Para las diversas modificaciones de la presión, sin variación de la densidad, se obtuvieron curvas de peso con comportamiento cinético de orden uno. En los experimentos de picnometría se midieron las variaciones de la densidad con el tiempo, resultando también un comportamiento cinético de orden uno, pero no acorde al modelo teórico planteado.

Discusión: Termodinámicamente se ha clasificado el sistema como isotérmico, con la fase gaseosa con comportamiento de gas ideal. Se comprobó la existencia de influencias por la existencia de la fase gaseosa, y se evaluaron sus implicaciones físicas y clínicas, planteando las condiciones necesarias para el diseño y desarrollo de dispositivos para la administración intravenosa de fármacos con control físico de la infusión.

Un hecho que queda evidenciado es que la hipótesis, asumida desde el principio y por todos los investigadores, de que estos sistemas trabajan en estado estacionario queda claramente en entredicho al no ser concordantes las exponenciales de peso y volumen que se obtienen en los experimentos picnométricos. Se ha de ahondar con nuevos experimentos en lo que claramente se evidencia; estos dispositivos trabajan en estado pseudo-estacionario, y no es la concentración la única variable que se modifica, sino que también varía la densidad.

Conclusiones: Se ha demostrado la influencia que tiene en la cinética de mezcla la existencia de la fase gaseosa y la necesidad de excluirla. Estos dispositivos trabajan en estado pseudoestacionario, y se ha de estudiar en profundidad la disociación del comportamiento de la concentración y de la densidad, así como su proceder cuando la mezcla es de varios solutos y la disolución multicomponente.

Título:

“ASPECTOS TERMODINÁMICOS DA INFUSIÓN EXPONENCIAL”

Autor: Fernando Fernández Rodríguez.

Directores: F. Javier de Toro Santos, J. Arturo Santaballa López.

Clasificación CDU: 615 e 619.

Palabras clave: Farmacología, pautas terapéuticas, infusión exponencial, control físico da infusión, PhCI, termodinámica.

Antecedentes: Dende a década dos oitenta inténtanse desenvolver dispositivos de infusión intravenosa co fin de administrar de forma óptima fármacos e así poder controlar a súa concentración no sangue ou no órgano diana.

Para alcanzar este obxectivo, estanse a explorar tres posibles camiños: as bombas de infusión asistidas por ordenador, ou Target Controlled Infusion (TCI); os procedementos manuais, ou Manually Controlled Infusion (MCI), que emulan o que fan as bombas, e o control da infusión mediante sistemas físicos de mestura estática, ou Physically Controlled Infusion (PhCI), sendo esta última alternativa un método pouco empregado por estar pouco estudado.

Actualmente podemos considerar aclarados os mecanismos de mestura, pero non a influencia, sobre estes mesturadores, da cámara de aire dentro do recipiente tal e como tense empregado até o de agora.

Obxectivo: O fin xeral é o estudo da influencia das variables termodinámicas no comportamento dos dispositivos de mestura estática cando estes conteñen dúas fases: líquida e gasosa.

Material e métodos: Diseñáronse e leváronse a cabo experimentos de gravimetría continua, a densidade constante, para cuantificar os cambios de peso e volume provocados nos mesturadores polas variacións nas presións estática e

Resumen

dinámica do sistema de infusión. Rematada esta fase experimental, desenvóléronse procedementos de calibración do mesturador, entendido coma un picnómetro, para poder traballar con exclusión absoluta da fase gasosa e avaliar as variacións da densidade no transcurso da mestura.

Resultados: Para as diversas modificacións da presión, sen variación da densidade, obtivéronse curvas de peso con comportamento cinético de orde un. Nos experimentos de picnometría medíronse as variacións da densidade no tempo, resultando tamén un comportamento cinético de orde 1, pero non acorde co modelo teórico establecido.

Discusión: Termodinamicamente, o sistema clasificouse como isotérmico, coa fase gasosa con comportamento de gas ideal. Comprobouse a presenza de influencias pola existencia da fase gasosa, e avaliáronse as súas implicacións físicas e clínicas, establecendo as condicións necesarias para o deseño e desenvolvemento de dispositivos para a administración intravenosa de fármacos con control físico da infusión.

Un feito evidenciado é que a hipótese, asumida dende o comezo e por todos os investigadores, de que estes sistemas traballan en estado estacionario queda claramente en evidencia ao non concordar as exponenciais de peso e volume obtidas nos experimentos picnométricos. Tense, polo tanto, que afondar con novos experimentos no que claramente estase a evidenciar: estes dispositivos traballan en estado pseudo-estacionario e a concentración non é a única variable que resulta modificada, senón tamén a densidade.

Conclusións: Demostrouse a influencia que ten na cinética de mestura a existencia da fase gasosa e a necesidade de excluíla. Estes dispositivos traballan en estado pseudoestacionario e tense que estudar en profundidade a disociación do comportamento da concentración e da densidade, así coma o seu proceder cando a mestura é de varios solutos e a disolución multicompoñente.

Title:

'THERMODYNAMIC ASPECTS OF EXPONENTIAL INFUSION'

Author: Fernando Fernández Rodríguez.

Ph. D. Supervisors: F. Javier de Toro Santos, J. Arturo Santaballa López.

CDU classification: 615 & 619.

Key words: Pharmacology, therapeutic guidelines, exponential infusion, physical control of the infusion, PhCI, thermodynamics.

Introduction: Since the 80's, the control of the infusion mechanisms has been a main goal in order to fulfill different necessities, e.g. control of the plasmatic levels or the concentration at the target organ.

To this end, three possibilities have been explored, namely: computer assisted infusion bombs –Target Controlled Infusion (TCI)–, manual protocols –Manually Controlled Infusion (MCI)–, which emulate what infusion bombs do, and control of the infusion through static mixing –Physically Controlled Infusion (PhCI)–, the later not used due to the lack of information on it.

At present we can consider the mixing mechanisms to be understood, but not so the influence, on these mixers, of the air chamber inside of the container in the way it has been used so far.

Objective: The general goal is the study of the influence of the thermodynamic variables on the behavior of static mixture mixing devices containing two phases: liquid and gas.

Material and methods: Experiments with continuous gravimetry, dynamic pycnometry, have been designed and conducted to quantify the weight and volume changes caused by the variation of both the static and dynamic

Resumen

pressure of the infusion system. After this experimental phase, we developed calibration procedures for the mixer, understood as a pycnometer, in order to work without the gas phase and to be able to evaluate the density variations during the mixing process.

Results: For the different variations on the pressure, we have obtained, without variation of the density; weight curves with kinetic behavior of order one. In the pycnometric experiments we measured the variations of the density with time, resulting in a kinetic behavior of order one as well, but not in accordance with the established theoretical model.

Discussion: Thermodynamically, this system has been classified as isothermal, with a gaseous phase behaving as an ideal gas. We checked the existence of influences because of the existence of the gaseous phase and evaluated their physical and clinic implications, stating the necessary conditions for the design and development of devices for the intravenous administration of drugs with physical control of the infusion.

One of the facts proven is that the hypothesis (that is, that this kind of systems work in a stationary state), assumed from the beginning and by the scientific community, is clearly flawed, since the weight and volume exponentials do not agree in the pycnometric experiments. Hence, the necessity of understanding better this fact with new experiments; these devices work in pseudostationary state and the concentration is not the only variable that is modified, but also the density.

Conclusions: We have proven the influence of the kinematics of the mixture in the existence of a gaseous phase and the necessity of excluding it. These devices work in a pseudostationary state, so we have to study the behavior of the concentration and the density, as well as their behavior when the mixture contains several solutes and the solution is multicomponent.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Presentación de la línea de investigación

Las primeras ideas de la línea de investigación en la que está incluida la Tesis Doctoral de Medicina que se presenta surgen en el año 1988 cuando se me solicita como Analista Clínico que ponga a punto la técnica de determinación de pentotal en sangre por cromatografía líquida de alta resolución (High Performance Liquid Chromatography HPLC) para dar apoyo a los equipos de anestesia y neurocirugía.

Fue en las revisión bibliográfica sobre el pentotal donde se encontraron los primeros artículos referidos al hecho que desde los primeros momentos se podían conseguir, y mantener niveles plasmáticos estables por medio de bombas informatizadas, control manual o con líneas de infusión en las que se insertaban mezcladores estáticos.

La idea del empleo de los mezcladores siempre resulta muy atractiva en la ingeniería química y mucho más si se ha de diseñar sin que el sistema incorpore dispositivos mecánicos o electromagnéticos para la mezcla.

En 1990 arranca la línea de investigación con la solicitud de un Proyecto FIS concedido con el número 90/0585, y la solicitud de ingreso en el programa de Química Ambiental de Tercer Ciclo de la Facultad de Ciencias de la UDC.

En el año 1991 se presenta expediente de patente: WO 1991/011210.

En 1996 se presenta expediente de patente: WO 1996/022799.

Se presenta Tesis Doctoral en Químicas En el año 1998, defendida en 1999.

En 1999 se solicita ingreso en el Tercer Ciclo del Departamento de Medicina de la UDC.

Introducción

En todo este tiempo dado el fracaso en la transferencia de la propiedad industrial generada se ha continuado investigando en silencio.

En la actualidad con un mayor conocimiento de la mezcla sus mecanismos y los dispositivos fungibles que la hacen posible, se procede a redactar este documento más una nueva y definitiva patente.

2.2. Antecedentes.

2.2.1. Comienzo y desarrollo teórico.

Conseguir un mejor y más predecible control de los niveles plasmáticos de los fármacos es uno de los ideales de la farmacocinética desde sus comienzos.

En 1924 Widmark y Tandberg publican la ecuación del modelo monocompartimental.¹

El artículo, en dos partes, de Teorell (1937) se considera el comienzo de la farmacocinética moderna, es el primero en plantear la fisiología de los fármacos desde un punto de vista farmacocinético empleando un modelo de cinco compartimentos.^{2,3}

En las dos décadas del gran desarrollo de la farmacocinética (1961-1980) se publican abundantes trabajos básicos, de éstos, es oportuno destacar:

Krüger-Theimer, en 1968, propone que la mejor forma de alcanzar y mantener constante la concentración plasmática de un fármaco es administrar una dosis única de carga por vía intravenosa, seguida por una infusión a flujo volumétrico constante con una concentración que decrezca exponencialmente en el tiempo. Considera que la disposición del fármaco en el organismo frecuentemente está representado por un modelo farmacocinético compartimental lineal abierto, con eliminación desde el compartimento central con velocidades constantes para la transferencia de materia entre compartimentos y para la eliminación.⁴

Mitenko y Ogilvie (1972) aportan los intervalos de referencia de normalidad para los niveles plasmáticos de la teofilina, un método general de

Introducción

cálculo de dosis y una pauta terapéutica para alcanzar más rápidamente el nivel de concentración deseado.⁵

En 1972 Benet presenta un tratamiento matemático general de los modelos mamilares lineales desde cualquier compartimento, describe, en función del tiempo, la cantidad de fármaco en el compartimento central como producto de la función de entrada por la función de disposición, resolviendo el sistema de ecuaciones planteadas por transformadas de Laplace y derivadas parciales.⁶

2.2.2. Control manual de la infusión. (Manually Controlled Infusión MCI)

En 1974 Wagner propone para alcanzar el estado estacionario un método de administrar el fármaco en dos perfusiones consecutivas, la primera más rápida que la segunda, son los comienzos de la infusión controlada de forma manual (Manually Controlled Infusión MCI).⁷

El desarrollo teórico y las expresiones generales de la entrada de un fármaco por vía intravenosa para obtener una concentración constante en plasma ha sido tratada por Vaughan y Tucker (1976) sin postular ninguna hipótesis en cuanto a la disposición del fármaco en el organismo, sino una respuesta general de los sistemas lineales a una función de entrada. En el mismo trabajo se plantea una aproximación teórica al perfil exponencial de estas funciones por medio de una entrada de tres pasos lineales sucesivos, junto con una dosis inicial de carga intravenosa, esto es, bolo más una infusión con tres velocidades consecutivas e intervalos de tiempo diferentes.⁸

Posteriormente Riggs (1981)⁹ simuló por ordenador la disposición de morfina en seres humanos, empleando cuatro velocidades de infusión, constantes y distintas entre sí, emulando lo descrito por Vaughan y Tucker.⁸

2.2.3. Control de la infusión por ordenador. (Target Controlled Infusion TCI)

El objetivo de alcanzar los niveles plasmáticos estables de la manera más rápida y segura generó en los años 80 y 90 dos caminos diferentes.

De una parte se desarrollaron bombas de infusión intravenosa, controladas por ordenador, las cuales proporcionan perfiles exponenciales que permiten mantener y modificar los niveles plasmáticos con facilidad y rapidez. Línea de investigación que, apoyada en una abundante bibliografía, actualmente goza de amplia aceptación y progresión en la práctica clínica, lo que justifica, que sin ser exhaustivos ni alargar en exceso el capítulo de los antecedentes se tenga que referenciar.

No obstante existe un motivo para detenerse con un cierto detalle y es que en el campo de la infusión asistida por ordenador es donde más conceptos se han desarrollado y más términos nuevos han sido definidos, así como mayor número de aplicaciones futuras se espera y donde más interés ponen las empresas dedicadas al desarrollo de la infusión.

Es en el campo de la anestesia es donde más se expresa la necesidad de controlar los niveles de los fármacos, en sangre o en el lugar del efecto, consiguiendo unos valores de equilibrio lo más pronto posible.¹⁰⁻¹²

También se emplea en otros campos, por ejemplo, cardiología y cardiocirugía para el control de la hipertensión y la hemodinámica,¹³⁻¹⁸

En endocrinología para la infusión controlada con bucle cerrado de la insulina en enfermos diabéticos.¹⁹

En gastroenterología se controla la secreción gástrica manteniendo constante el pH infundiendo famotidina controlada por ordenador en bucle cerrado empleando un pehachímetro intragástrico como sonda sensora.²¹

Introducción

Todos estos dispositivos de infusión conectados a ordenador requirieron considerar tres aspectos:

- Comprobar el adecuado funcionamiento de los programas y dispositivos en sí mismos con simulación de su funcionamiento y establecer un adecuado seguimiento de estas nuevas herramientas y su evolución.²¹⁻²⁶
- Realizar cálculos y estudios farmacocinéticos para obtener los valores de las constantes que mejor se adaptaban a la infusión programada por ordenador.²⁷⁻³¹
- Contrastar en la práctica clínica su adecuado funcionamiento.³²⁻³⁵

Es en el año 1996 cuando la infusión controlada electrónicamente comienza su gran expansión con la aparición del Diprifusor[®], primer dispositivo de infusión computarizado aprobado para uso clínica a nivel mundial menos en USA.¹² El Diprifusor[®] es un modelo de utilidad que consiste en una bomba de desplazamiento positivo que incorpora un programa con los datos fármaco-cinéticos para infundir Diprivan[®], propofol al 1 y 2%, que se distribuye comercialmente precargado en jeringa de 50 mL adaptada para ser usada en el Diprifusor[®].³⁶⁻⁴¹ Los derechos de propiedad industrial de los modelos de utilidad prescriben a los diez años, y es a partir del año 2006 cuando la diversificación en dispositivos y utilización para otros fármacos ha tenido una verdadera expansión con la entrada en el mercado de otras empresas.^{12,42-43}

Una consecuencia derivada del desarrollo de las bombas de infusión controladas por ordenador es la mejora y progreso que ha obtenido la infusión controlada manualmente (Manual Controlled Infusión MCI),⁴⁴⁻⁵³ su principio básico es manejar, cronómetro en mano, los cambios de flujo de una infusión que se realiza a concentración constante impulsada por bomba o por gravedad, los flujos y tiempos de duración se obtienen de la experiencia con el Target-Controlled Infusion (TCI) y la Total IntraVenous Anesthesia (TIVA) que emplean las bombas de infusión programadas.^{12,42-43,55}

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

Para manejar adecuadamente las bombas programadas por ordenador hay que linealizar las ecuaciones exponenciales esto es aproximarse con pequeños segmentos lineales a una curva compleja que expresa un comportamiento físico, en el caso a tratar ecuaciones polinómicas con uno o varios términos exponenciales.

El empleo de pequeños segmentos horizontales en el tiempo, que en el caso de las bombas controladas por ordenador cada segmento va a significar un flujo mantenido durante ese breve periodo de tiempo, va permitir saber la dosis que se ha administrado en ese intervalo para lo cual el ordenador multiplica el tiempo del intervalo por la concentración del fármaco que infundimos y por el flujo que corresponde a dicho intervalo, como el ordenador guarda la tabla de todos los intervalos su suma permite obtener el área bajo la curva entre los rangos de tiempo que se desee

La linealización por intervalos, que cuanto más pequeños, la aproximación será más exacta, es una aplicación del métodos gráficos de integración de los rectángulos.

En infusión la linealización supone cambiar la velocidad de flujo de una bomba cada breve periodo de tiempo, forma de trabajar de las bombas asistidas por ordenador, y que con intervalos de tiempo más largos se emplea en la infusión controlada manualmente MCI.^{14,19-20,28}

Un artículo clarificador donde se recogen todos estos conceptos cronológicamente y explicados de una manera magistral por un profesional con experiencia es el titulado “De la Prensa CAIR al Programa TCI” del Dr. Primitivo Rendón-Mendivil Médico Anestesiólogo en Hermosillo, Sonora. Revista Mexicana de Anestesiología PERFUSIONES I.V., Vol. 29. Supl. 1, Abril-Junio 2006, pp S137-S140.

Artículo del que se transcribe parte en las páginas siguientes, (18 a 24)

Introducción

“En la mayoría de las áreas de la práctica médica, los médicos tienen la tendencia a utilizar perfusiones intravenosas controladas manualmente, casi siempre a una velocidad fija, mediante el contar de gotas, o utilizando una bomba volumétrica de gravedad o de desplazamiento positivo, perfundiendo los fármacos o los líquidos en ml/h.

¿Porqué esto no es suficiente en el escenario anestésico? La respuesta es clara y se fundamenta en los requerimientos especiales de la anestesia y en las propiedades farmacocinéticas de los fármacos utilizados durante la misma. La anestesia es una de las pocas disciplinas de especialidad médica donde es muy importante alcanzar el estado de equilibrio del fármaco entre la concentración plasmática y la concentración en el sitio de efecto en forma muy rápida, mantener ese efecto tanto tiempo como sea necesario y permitir de manera apropiada una pronta recuperación del efecto; siendo además necesario para el anesthesiólogo clínico ser capaz de predecir, ejerciendo un control dinámico y preciso sobre esas concentraciones, para poder modificarlas de acuerdo a las situaciones variables que se presentan durante la cirugía...”

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

De 1980 a 1990 se dio un enorme avance en la administración de anestésicos intravenosos. Esto fue posible en parte a la introducción de fármacos con perfiles farmacocinéticos apropiados: propofol, fentanyl, sufentanil, alfentanil, vecuronio y atracurio. Por otra parte, al desarrollo de

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

bombas de jeringa portátiles, pequeñas, diseñadas específicamente para utilizarlas en salas de operaciones, con sistemas de cálculo integrado, que permitieron perfundir los fármacos en base a microgramos (del fármaco), por kilogramo (de peso del paciente) y por minuto (por cada minuto que dure la perfusión, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

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

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

Introducción

Han transcurrido diez años desde la aparición comercial de la primera generación del sistema “Diprifusor” TCI, por consiguiente, la patente para el Diprivan en jeringa prellenada ha concluido en Europa. Significativamente formas genéricas más baratas de propofol ahora están disponibles. Hasta hace poco tiempo, el propofol vendido por otros fabricantes no podía ser usado en los sistemas Diprifusor TCI para Diprivan, pero esto ahora ha cambiado con el desarrollo y lanzamiento de nuevos sistemas “TCI de circuito abierto”.

Actualmente la bomba de jeringa Asena® PK de la fábrica Alaris (Reino Unido) cuenta con un microprocesador integrado que maneja cuatro sistemas TCI: El Diprifusor para propofol al 1% y propofol al 2%, el Remifusor para el remifentanil y otro más para el sufentanil.

Una perfusión controlada por un objetivo es una perfusión controlada para intentar alcanzar una concentración del fármaco definida por el usuario en un compartimiento del cuerpo o tejido de interés. El anestesiólogo utilizando un sistema TCI para administrar un agente anestésico es así capaz de establecer y cambiar una concentración deseada usualmente referida como la “concentración objetivo”, basándose en sus observaciones clínicas sobre el paciente. Los modelos farmacocinéticos multicompartmentales, dan como resultado ecuaciones poliexponenciales, que son usadas por los sistemas TCI para calcular las velocidades de perfusión requeridas para alcanzar la concentración objetivo. Una computadora o microprocesador es requerido para ejecutar los complejos cálculos matemáticos y controlar la bomba de perfusión de jeringa.

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

falla en el programa o, jeringa casi vacía.)

Los sistemas TCI están configurados con modelos farmacocinéticos comprobados en diferentes poblaciones de pacientes y matemáticamente describen los procesos de la distribución y eliminación del fármaco.

Aunque los diferentes sistemas TCI pueden variar discretamente en las técnicas matemáticas, el resultado práctico a final de cuentas no es más que una variación del esquema BET (Bolus Elimination Transfer = Bolo Eliminación Transferencia.)

En 1968 Krüger-Thiemer describió un abordaje teórico para alcanzar y mantener una concentración sanguínea en estado de equilibrio de un fármaco cuya farmacocinética puede ser descrita por un modelo de dos compartimentos. Él demostró que para alcanzar concentraciones sanguíneas en estado de equilibrio es necesario administrar una carga de dosis para llenar el volumen inicial de distribución, una perfusión para compensar la eliminación o aclareo de la carga del fármaco y una perfusión añadida para compensar la velocidad con que el fármaco es distribuido hacia el compartimiento periférico.

Vaughan y Tucker desarrollaron el concepto más tarde, como lo hizo Schwilden quien también desarrolló la primera aplicación clínica de esta teoría, el sistema CATIA (Computer Assisted Total Intravenous Anaesthesia).

Una proporción fija del total de la cantidad del fármaco en el compartimento central es eliminado en cada unidad de tiempo. Así cuando la concentración sanguínea de un fármaco es constante (estado de equilibrio), la cantidad de fármaco eliminado en cada unidad de tiempo también es constante, por lo tanto el fármaco perdido por eliminación puede ser reemplazado por una perfusión constante.

En contraste la cantidad de fármaco distribuido a los tejidos periféricos declina exponencialmente, conforme el gradiente entre el compartimento

Introducción

central y el compartimento periférico disminuya. De esta manera una perfusión con una velocidad de disminución exponencial es requerida para reemplazar el fármaco «perdido» desde el compartimento central por distribución. Los esquemas desarrollados por estos pioneros para fármacos conformando un modelo de dos compartimentos vino a ser conocido como esquema BET.

Desde entonces ha sido reconocido que la farmacocinética de la mayoría de los agentes anestésicos se configuran mejor a un modelo matemático de tres compartimentos. Numerosos algoritmos, apropiados para un modelo de tres compartimentos, para concentraciones objetivo en sangre y para concentraciones objetivo en sitio de efecto, han sido publicados y algunos grupos de investigadores desarrollaron modelos de sistemas manejados automatizados capaces de administrar concentraciones de fármacos en estado de equilibrio.

Desde principios del año 1990 se han desarrollado programas de computación comprendiendo sistemas TCI para diferentes fármacos, desarrollados en Stanford (Stanpump), Stellenbosch (Stelpump) y Gent (Rugloop) estando disponibles a petición de los autores y en ocasiones gratis en internet. Algunos programas de simulación farmacocinética también han estado disponibles (ejemplos incluyen IVA-SIM y TIVATrainer).

Inicialmente, los diferentes grupos de investigadores usaron diferente terminología para describir sus sistemas. Los términos mejores conocidos fueron: CATIA (computer assisted total intravenous anaesthesia), TIAC (titration of intravenous agents by computer), CACI (computer assisted continuous infusion), CCIP (computer controlled infusion pump) y TCI (target controlled infusion).

Eventualmente un consenso fue logrado entre los grupos líderes, quienes publicaron una carta en la revista "Anesthesiology", sugiriendo que debería ser adoptado el término TCI como única nomenclatura universal para estos sistemas.

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

El grupo también sugirió nomenclatura estándar para las concentraciones en sangre (C_p) y en sitio de efecto (C_e) respectivamente, con el subscrito añadido T para indicar que la concentración que estaba siendo discutida es la concentración “objetivo” (“target”), CALC para indicar que la concentración es la calculada en sangre o en sitio de efecto (calculated = calculada) y MEAS para indicar que la concentración en sangre o en sitio de efecto es una concentración medida (measure = medida.)

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

Cuando el anestesiólogo aumenta la concentración el sistema administra una perfusión rápida (bolo) para rápidamente llenar el compartimento central dando por lo tanto un paso “inteligente” para aumentar la concentración sanguínea. La cantidad perfundida es calculada de acuerdo al volumen del compartimento central estimado y la diferencia entre la concentración calculada en ese momento y la concentración objetivo. Cuando el sistema calcula que la concentración sanguínea ha alcanzado su nuevo objetivo, se detiene la perfusión rápida y comienza una perfusión a una velocidad más lenta que es gradualmente disminuida, para reemplazar el fármaco que es “perdido” por distribución y eliminación. Por razones prácticas, los sistemas TCI repiten los cálculos y alteran la velocidad de perfusión, a intervalos discretos (típicamente cada 10 segundos.)

Así, aunque la cantidad de fármaco removido desde el compartimento central cambia continuamente, la velocidad de perfusión usada para reemplazar el fármaco redistribuido es un paso “inteligente” de disminución

Introducción

exponencial.

Si es usado un modelo de tres compartimentos, son requeridas tres perfusiones sobreimpuestas. Dos perfusiones decrecientes exponencialmente de primer orden son requeridas tras administrar el bolo que llenará el compartimiento central y compensar el fármaco removido desde el compartimiento central hacia los otros dos compartimentos por distribución, mientras que una tercera perfusión (a velocidad constante) es requerida para reemplazar el fármaco perdido por eliminación.

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

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

“3. Glass PS, Glen JB, Kenny GN, Schuttler J, Shafer SL. Nomenclature for computer assisted infusion devices. *Anesthesiology* 1997;86:1430-1431”

Fin de la transcripción.

A lo escrito por este autor en el año 2006 hemos de resaltar puntualizar.y añadir lo siguiente:

Deja claro que el trabajo teórico de Krüger-Thiemer ⁴ es el fundamento de la infusión controlada sea esta por objetivo, manual o física todo pasa por un esquema BET de infusión siendo B el Bolo o Dosis de Carga, la E la infusión de reposición de la Eliminación y T la Transferencia o distribución entre compartimentos central y periféricos, y es la transferencia la que nos exige una o varias infusiones exponenciales de velocidad decreciente.

Recoge que en los comienzos se intentó el modelo bicompartimental sobre todo físicamente y no se avanzó sobre el modelo tricompartmental, que en nuestra investigación sí abordamos.

No explica que la Anestesia Total IntraVenosa TIVA consiste en realizar la anestesia sin el empleo de gases anestésicos inhalados y sólo se emplean fármacos por vía intravenosa, si se emplean gases y vía intravenosa se llama anestesia balanceada.

En la actualidad la TCI y TIVA la recogen los libros de texto y los eventos científicos de la especialidad de Anestesia y Reanimación en capítulos específicos y se organizan numerosos eventos de docencia,⁵⁶⁻⁵⁸ mientras que a nivel técnico se trata de ensamblar la TCI en bucles cerrados de control⁵⁹⁻⁶⁰ y se revisan los métodos farmacocinéticos y farmacodinámicos.⁶¹⁻⁶²

Existe una corriente de autores que empieza a estudiar y reclamar poder hacer TCI y TIVA por gravedad y con medios más económicos que las bombas electrónicas de infusión⁶³, posibilidad relacionada con el uso de la TCI y TIVA en trabajos de campo, tal como el militar.⁶⁴

2.2.4. Control Físico de la infusión. Mezcladores con agitación y sin agitación.

Una segunda opción basada en los mismos fundamentos farmacocinéticos, prácticamente inexplorada y referenciada en un reducido número de trabajos, implica el manejo de medios físicos de una gran simplicidad, consiguiendo resultados similares a los obtenidos con la infusión apoyada en medios electrónicos.

Contenedores de pared rígida; viales de vidrio y dosificadores de bureta de uso clínico en infusión intravenosa son utilizados como cámaras de mezcla para generar una infusión con concentración variable y perfiles exponenciales decrecientes, tal como se ha indicado previamente.⁶⁵⁻⁷⁶

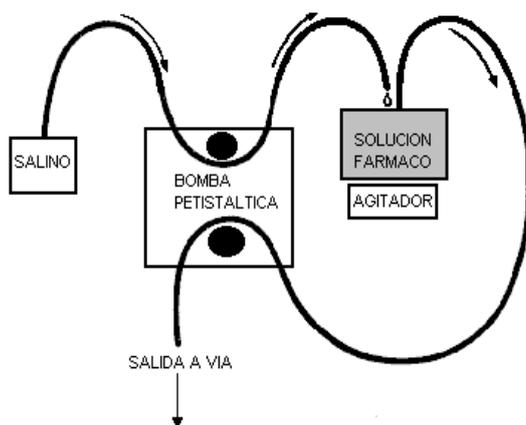
Estos recipientes, que funcionan como mezcladores de tanque agitado de nivel constante,⁷⁷⁻⁷⁹ generan, por dilución, una salida exponencial decreciente del soluto, que permite aportar al organismo un perfil exponencial similar al que siguen los niveles plasmáticos de muchos fármacos en su distribución y eliminación en los seres vivos.⁸⁰⁻⁸⁵

Las cámaras de mezcla insertadas adecuadamente en los sistemas de infusión, permiten cubrir la demanda de redistribución del fármaco, de manera que el nivel plasmático permanezca constante desde los primeros momentos de la infusión intravenosa hasta que ésta se desee dar por finalizada.⁶⁵⁻⁷⁶

En los mezcladores la ecuación exponencial se ajusta físicamente punto a punto en todo momento. El error que se pueda producir es función de los cálculos realizados, de la constancia del flujo, del volumen de mezcla y de los valores iniciales de la concentración del fármaco en las cámaras, pero no existe error generado por la aproximación por segmentos al no tener que linealizar.⁷⁰

2.2.4.1. Mezcladores con agitador. Mezcla dinámica.

En los primeros trabajos en los que se emplea un mezclador para administrar en animales una infusión intravenosa de orden uno, Foulkes⁶⁵ (1965) y Boyes *et al.*⁶⁶ (1970). Se utiliza como diluyente la disolución soporte sin ninguna cantidad de fármaco, éste solamente se encuentra en la cámara de mezcla. En el mismo año Boyes⁶⁷ emplea el mismo método de mezcla para administrar



lidocaína en humanos. En dichas publicaciones se usa una cámara de mezcla dinámica, agitada por agitador magnético a fin de mantener la homogeneidad en todo momento (Figura 1). La técnica tal y como está descrita mantiene similitud con las empleadas en el laboratorio para producir eluciones en gradiente.⁸⁶⁻⁸⁸

Figura 1

Woodnutt *et al.*⁷⁴ realizan un estudio en conejos a fin de probar la eficacia terapéutica de la temocilina frente a meningitis experimental causada por *Klebsiella pneumoniae*. Simulan en el plasma de conejo la cinética de los niveles de antibiótico en suero humano, valiéndose de un sistema de declinación exponencial consistente en una bomba de jeringa conectada a una cámara de mezcla cerrada y dinamizada por agitador magnético. El antibiótico se encuentra solo en la cámara de mezcla, pero administran un bolo inicial para simular la fase de distribución (Figura 2).

Introducción

En 1992 Woodnutt *et al.*⁷⁶ publican un trabajo en el que simulan la farmacocinética en suero humano de la cefazolina, piperacilina y BRL 42715 en ratas con objeto de probar su eficacia frente a infección experimental intraperitoneal por cepas *Serratia marcescens* US20 y *Escherichia coli* 41548, resistentes a cefazolina y piperacilina respectivamente. Para ello emplean el mismo sistema con cámara de mezcla agitada que utilizaron en su trabajo de 1988.⁷⁴ Éste es el último trabajo publicado, conocido hasta la fecha en el que se emplea una cámara de mezcla agitada para administrar fármacos a seres vivos.

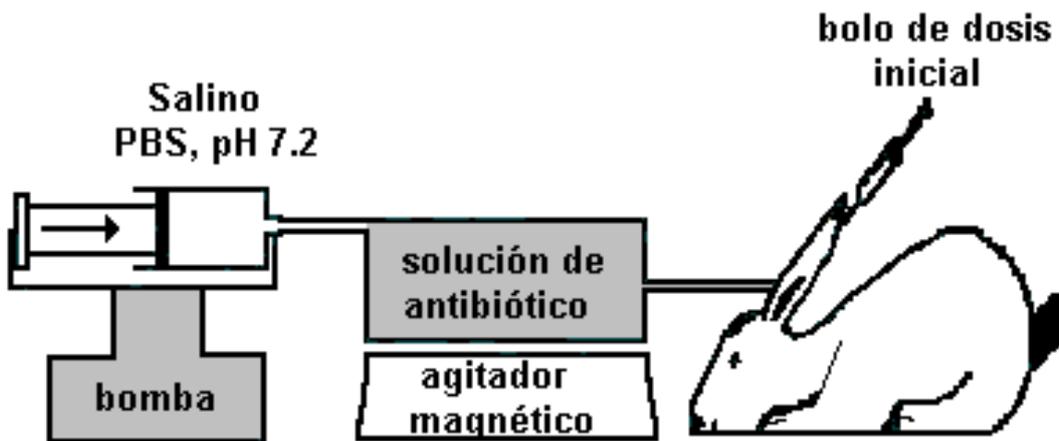


Figura 2

2.2.4.2. Mezcla sin medios físicos de agitación. Mezcla estática.

Si bien el empleo de agitación externa es la mejor manera de asegurar una constante y adecuada mezcla en la cámara, su uso en clínica se vuelve engorroso, ya que además de emplear agitadores, que no son fáciles de colocar al lado de los pacientes, ha de existir una total esterilidad en las soluciones, en los recipientes que las contengan y en los dispositivos que estén en contacto directo con ellas, así como una adecuada hermeticidad y aislamiento de los líquidos con el exterior para prevenir contaminaciones biológicas, siempre indeseables.

Esto implica que cada dispositivo de infusión debería de llevar incorporado y esterilizado el imán de agitación u otro elemento que se utilice para agitar, como pudiera ser una paleta.

En 1983 Song y Sun⁶⁸ publican un método de obtención de gradientes exponenciales decrecientes con un sistema de dos viales de vidrio invertidos, uno es el depósito de alimentación, el otro, funciona de cámara de mezcla estática y no lleva ningún sistema de agitación externo; lo emplean para administrar gentamicina en 12 perros y 8 voluntarios humanos, sin administrar bolo intravenoso para la dosis de carga del compartimento central. Trabajan con solución de mantenimiento en el vial que hace de depósito de alimentación, por lo que la perfusión ya no es con disoluciones sin fármaco, sino que el eluyente contiene una concentración de fármaco menor que la inicial del mezclador para compensar la pérdida por eliminación.

La concentración inicial de la cámara de mezcla es estimada para dos condiciones diferentes, en la primera se calcula para obtener la concentración de estado estacionario (C_{pss}) deseada sin exceso, por lo que se tarda un cierto tiempo en alcanzar el nivel del 90% de la C_{pss} ; para disminuir este tiempo plantean el cálculo de la concentración inicial del mezclador de tal manera que la infusión alcance rápidamente un máximo que sea una fracción δ (10%, 20%)

mayor que el nivel de c_{pss} , para después suavemente descender al valor deseado. Con esto se corrige en parte la falta del bolo inicial de carga, y se reduce el tiempo de alcanzar el nivel del $0.9 c_{pss}$ prácticamente a la mitad del que se tarda sin corrección.

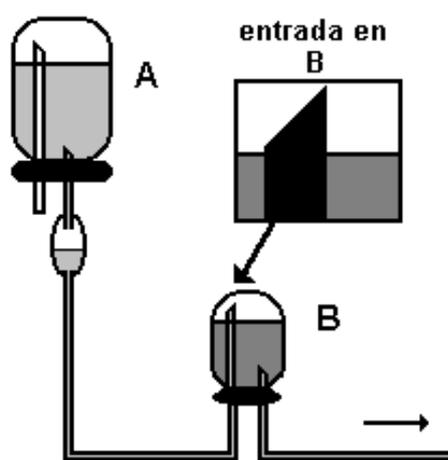


Figura 3

Una observación cuidadosa del diagrama de su sistema, Figura 3, permite apreciar una entrada alta ligeramente por encima de la superficie líquida, y una salida inferior casi a ras del tapón del vial; en su artículo no explican cuál es el mecanismo por el que se produce la mezcla.

En 1984 McMurray, Riddell *et al.*⁶⁹ emplean el mismo sistema de dos viales invertidos, para administrar metohexitona a cinco pacientes de cirugía durante la anestesia; como entrada emplean una fina aguja, cuyo jet consideran que produce suficiente turbulencia para asegurar una adecuada mezcla, además administran la dosis de carga del compartimiento central mediante un bolo inicial.

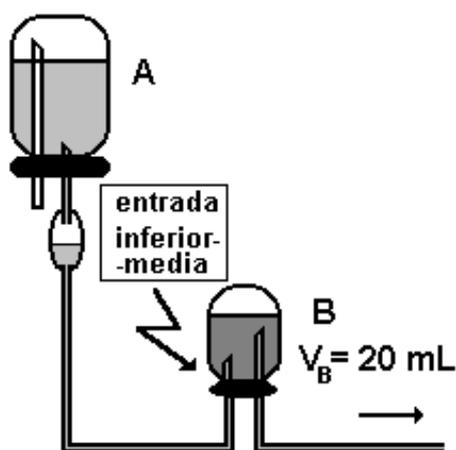


Figura 4

Riddell *et al.*⁷⁰ utilizan el sistema de doble vial para la administración de lidocaína en ocho varones sanos voluntarios. En el mismo trabajo realizan estudios *in vitro* para comprobar si la mezcla es la adecuada y se produce el perfil exponencial deseado; para ello emplean como sonda de color el verde de

indocianina y recogen líquido de salida en un colector de fracciones, midiendo la absorbancia de estas fracciones en espectrofotómetro VIS-UV a una longitud de onda de 770 nm. Presentan un detallado esquema (Figura 4) del sistema de

infusión donde se observa que la entrada al mezclador se realiza a través de una fina aguja del calibre 27 G cuya punta se sitúa en la parte inferior-media del vial de mezcla; la aguja de salida con calibre 22 G se sitúa en la parte alta, por debajo y cerca de la superficie del líquido.

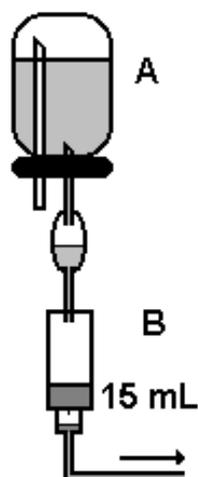


Figura 5

Sebalt *et al.*⁷¹ efectúan la administración preventiva de lidocaína en 12 pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio empleando como cámara de mezcla un dosificador de fármacos de bureta Soluset[®] Abbott (Figura 5). Éste es cebado cuidadosamente para no perder solución de fármaco y agitado por rotación manual al comienzo de la infusión para conseguir una adecuada mezcla inicial, una vez

arrancado el sistema no se realizan agitaciones posteriores.

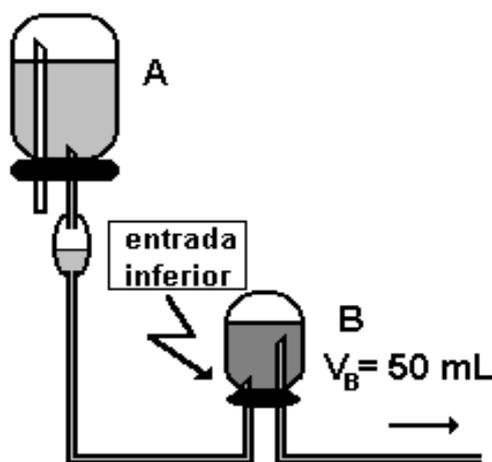


Figura 6

En 1986 McMurray *et al.*⁷² (Figura 6) emplean su sistema de doble vial para administrar metohexitona durante la anestesia a 12 pacientes, reajustando los cálculos farmacocinéticos de trabajos anteriores así como la posición de la aguja de entrada.^{69,70}

Introducción

En 1988 Kaan *et al.*⁷³ emplean el doble vial, en 8 jóvenes pacientes asmáticos estables, para administrar teofilina y emprofilina en repetidas infusiones exponenciales decrecientes de tal manera que consiguen cuatro zonas planas en un periodo de 6 horas (Figura 7), demostrando la utilidad del método no sólo para conseguir de una

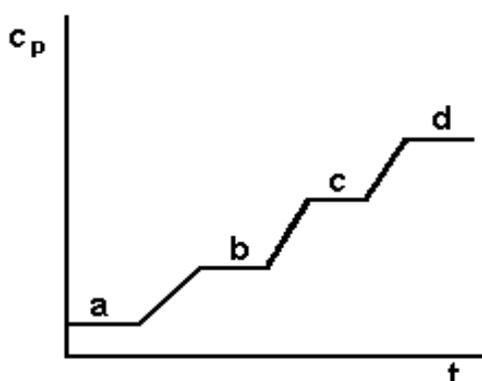


Figura 7

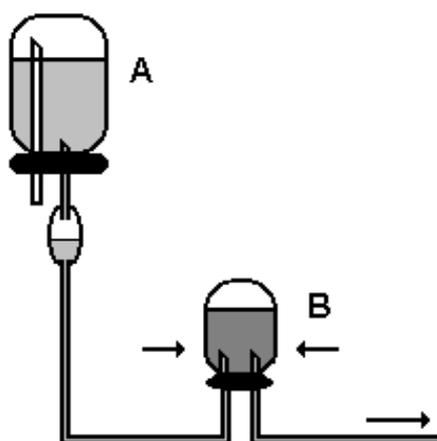


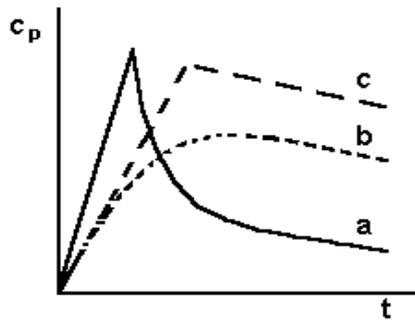
Figura 8

manera rápida valores de concentración por debajo de niveles tóxicos, sino también para su uso en estudios farmacológicos dosis-respuesta en “plateaus”.

Su esquema de viales muestra tanto la entrada como la salida de la cámara de mezcla en posición inferior, sin referir el calibre de las agujas ni el mecanismo de mezcla (Figura 8).

En 1989 Arnman *et al.*⁷⁵ emplean un sistema de infusión de concentración decreciente para tratar con enprofilina el asma agudo en 9 pacientes, sin administrar bolo de carga ni dosis de mantenimiento. El volumen de mezcla que emplean es de 100 mL y un flujo de 3 mL/min, ambos los más altos de todos los publicados. Si bien no presentan un esquema del sistema, en la gráfica de niveles plasmáticos en el tiempo la curva teórica y la real difieren considerablemente (Figura 9), divergencia que los autores atribuyen al haber empleado, en los cálculos de dosis, las constantes farmacocinéticas de la enprofilina en personas jóvenes,⁷³ cuando los pacientes estudiados son de

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial



- a; infusión i.v. a velocidad constante
- b; infusión exponencial esperada
- c; infusión exponencial real

Figura 9

más edad; al comparar en estos trabajos la media de edad de los individuos difería en dos décadas. Este estudio es el último encontrado en la bibliografía con sistemas de viales que no reciben agitación externa.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

3.1. Justificación del trabajo

De los datos aportados por los autores referenciados cabe resaltar los siguientes hechos:

1- Se han empleado cámaras de mezcla dinámicas y estáticas tanto en animales como en seres humanos.

2- Se han utilizado con diversos fármacos.

3- A efectos prácticos se ha buscado obtener:

a-. Emulación intravenosa de la absorción oral.

b- Consecución de niveles plasmáticos constantes y mantenidos de forma inmediata, o en un intervalo corto de tiempo,.

c- Obtención de niveles en mesetas escalonadas para estudios de dosis-respuesta.

d- Estudios de eficacia terapéutica en modelo animal con emulación de farmacocinética humana.

4- Los niveles plasmáticos, en todos los fármacos administrados, siguen un modelo farmacocinético lineal bicompartimental.

5- No se ha presentado, que se conozca, ningún trabajo en el que se emplee sistemas fungibles de infusión exponencial para administrar fármacos cuya farmacocinética siga un modelo tricompartmental,

6- No quedan bien clarificados los mecanismos de mezcla, aunque casi todos los autores expresen haber realizado la comprobación del comportamiento del sistema de mezcla, bien en el laboratorio o bien mediante

Justificación y objetivos

simulación por ordenador.

7- Ningún autor aporta en sus publicaciones estudios termodinámicos de sus diseños y experimentos ni refiere hasta que punto resulta crítica o no la influencia de las variables termodinámicas en los sistemas de infusión empleados, con especial relevancia cuando la cámara de mezcla opera con un volumen de aire confinado.

8- Queda claramente expresado por los diversos investigadores que no están agotadas las posibilidades de estos sistemas así como el logro de nuevos diseños y sus potenciales aplicaciones.

En este estado del arte se planteó, realizó y defendió en la década de los 90 la Tesis Doctoral "Mezcla estática e infusión exponencial: implicaciones médicas y medioambientales."(1999).⁶¹ Trabajo que se centró en el estudio de los mecanismos de mezcla, y en los diferentes comportamientos de los mezcladores según las posiciones relativas de la entrada y salida, así como, su relación con la diferencia de densidad existente entre la solución residente y la entrante.

No obstante, respecto al citado trabajo cabe indicar las siguientes consideraciones:

Hubo experimentos cuyos resultados presentaban una difícil explicación al existir divergencias entre la curva exponencial teórica y la obtenida empíricamente.⁶¹

Dos circunstancias marcaron la pauta para abordar como continuación del anterior trabajo la presente tesis.

La primera fue observar que la divergencia entre las curvas real y teórica se producía cuando, para medir de manera continua, se emplearon cámaras de flujo ligeramente hiperbáricas, sobrepresión conseguida con una ligera

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

restricción en la salida y que tiene la finalidad de evitar interferencias en las medidas, interferencias debidas a la formación y retención de pequeñas burbujas de aire en las ventanas de la cámara de medida al trabajar a presión atmosférica.

La segunda se produjo al cotejar los artículos publicados con la descripción del funcionamiento de los sistemas de mezcla en diversas patentes, se observa que en todas las publicaciones los distintos recipientes de mezcla se han descrito, ilustración incluida, trabajando con la presencia de un volumen de aire en el mezclador, y así se ha recogido en las figuras 2, 3, 4, 5 y 7 del capítulo 2, mientras que en las descripciones y en los dibujos de las patentes se presentan los mezcladores trabajando con todo el volumen ocupado por el líquido residente y sin dejar cámara de aire.^{68,70-73,89-91}

La presencia de volumen gaseoso ocluido cohabitando con el volumen líquido de mezcla exige plantear el estudio termodinámico del mezclador de estado estacionario y su comportamiento cuando coexisten en su interior ambas fases.

Esta necesidad de evaluación termodinámica está reforzada por la circunstancia de que en todas las publicaciones donde se han realizado experimentos de comprobación del comportamiento en el laboratorio, se realizó colección de fracciones a presión atmosférica, sin considerar ni modificar la presión trabajo.

Otro hecho a aportar es que en ninguno de los trabajos publicados se ha tenido en cuenta que el simple acto de introducir la aguja del dispositivo de infusión en la vena del paciente provoca que cambie la presión a la que está sometido el mezclador. Presión que pasa de ser la presión atmosférica a ser ésta más la presión venosa del paciente, con los correspondientes efectos termodinámicos que alteran el flujo y el volumen de mezcla, lo que genera cambios en las tres variables que interesan para una mezcla exponencial: la constante cinética de mezcla (k), el tiempo medio de residencia (θ) y la vida

Justificación y objetivos

media de mezcla ($t_{1/2}$)

Si bien parece que el futuro de la infusión intravenosa pertenece a los grandes avances en la síntesis, producción y uso de nuevos fármacos y en el desarrollo de dispositivos de infusión controlados o apoyados electrónicamente, así como en el desarrollo de sus aplicaciones controladas manualmente.

Los responsables del presente trabajo de investigación consideramos que el control físico de la infusión tiene su hueco natural entre la infusión con control electrónico y la infusión con control manual.

Este cúmulo de situaciones y la posición fundamentada en la dinámica de fluidos y en la mezcla estática para generar infusiones con decrecimiento exponencial de la concentración del infundido, que se defiende en la línea de investigación, son los motivos que justifican el planteamiento de los siguientes objetivos:

3.2. Objetivos.

Objetivo general.

Estudiar la influencia de las variables termodinámicas; presión, temperatura y volumen en el comportamiento exponencial del mezclador de estado estacionario cuando contiene dos fases, una líquida y otra gaseosa.

Objetivos específicos.

Dicho objetivo general se alcanza con la consecución de los siguientes objetivos específicos:

- a) Diseñar los experimentos físicos y métodos de medida apropiados para el estudio del objetivo general.
- b) Estudiar la influencia de la presión estática en el sistema.
- c) Dilucidar la influencia en el mezclador de la presión dinámica generada por el flujo.
- d) Establecer la relación entre la presión estática y la dinámica y evaluar su influencia en el sistema de infusión.
- e) Diseñar los procedimientos de calibrado de la cámara de mezcla para que funcione como un picnómetro dinámico.
- f) Analizar por técnica picnométrica en condiciones de flujo volumétrico constante el comportamiento de la densidad mientras se produce la mezcla de manera estática (picnometría dinámica).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Consideraciones previas al diseño experimental.

El estudio de cómo influyen las variables termodinámicas (presión, volumen y temperatura), en la coexistencia de dos fases, una líquida y otra gaseosa, confinadas en el recipiente de mezcla, y poder cuantificar los efectos que dichas variables producen en la cinética del mezclador exigió un planteamiento experimental que debía de cumplir las siguientes condiciones:

- 1 - El experimento se realizaría a flujo constante y medido.
- 2 – Cuantificación en continuo del volumen líquido y gaseoso en la cámara de mezcla.
- 3 – Conocimiento tanto de la presión absoluta como las presiones relativas.
- 4 - Medición de las temperaturas; ambiente del lugar de trabajo, y del agua de laboratorio.
- 5 - En todos los experimentos, excepto el último de mezcla estática, se empleó como gas el aire y como líquido el agua bidestilada considerando su densidad igual a 1.

Estas condiciones obligaron a plantear una instalación experimental que fue perfeccionada progresivamente con el tiempo.

4.2. Montaje experimental

4.2.1.- Adquisición de medidas: gravimetría continua.

Se empleó una balanza PRECISA 1600 C con intervalo de 1600.00 ± 0.01 g conectada a un ordenador, el cual captó los datos de peso a intervalos regulares de tiempo previamente programados.

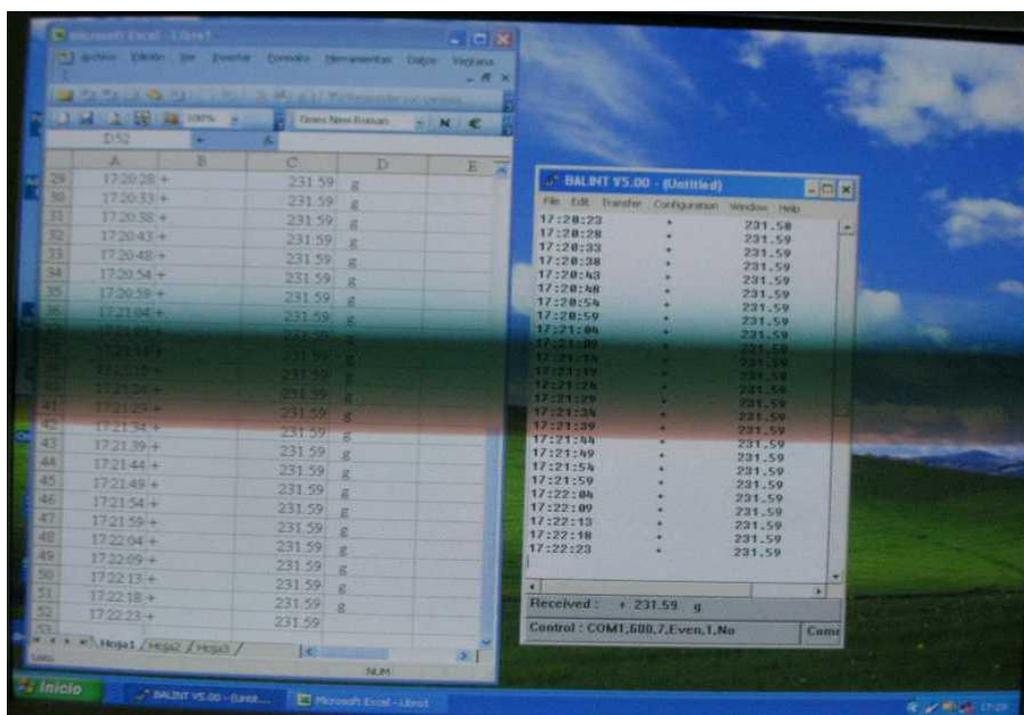
La comunicación entre el ordenador y la balanza se realizó con una interconexión en serie RS 232-C, con terminal DB25 macho conectado a balanza y terminal DB9 hembra conectado a ordenador. Las conexiones DB25 - DB9 hilo a hilo fueron; 2-3 in, 3-2 out, 7-5 GND.

El protocolo de comunicaciones se realizó entre puertos serie en la modalidad de Hipertexto con los siguientes valores de sincronización de puerto de balanza y puerto de ordenador: voltaje de comunicación 24V (+12 / -12 = 0/1 bit), interface: puerto COM1, baudios 600, bits 7, paridad "even", bit de parada 1, protocolo no, pregunta "timer" en hh.mm.ss (fotografía1.)

El software de control de todo el proceso fue el programa de comunicación entre balanza y ordenador para Windows BALINT© v.5.00 de PRECISA INSTRUMENTS AG, que permite la captura de datos de la balanza y su registro frente a tiempo en una hoja de cálculos Excel de MICROSOFT®.

La adquisición de datos requiere que el programa de la balanza y la hoja Excel estén abiertos y el cursor posicionado en el registro de inicio de datos de la hoja de cálculo. Se seleccionó para tecla de comienzo y final de transmisión F12, pulsada para comenzar sobre la primera celda (A1) de la hoja Excel.

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

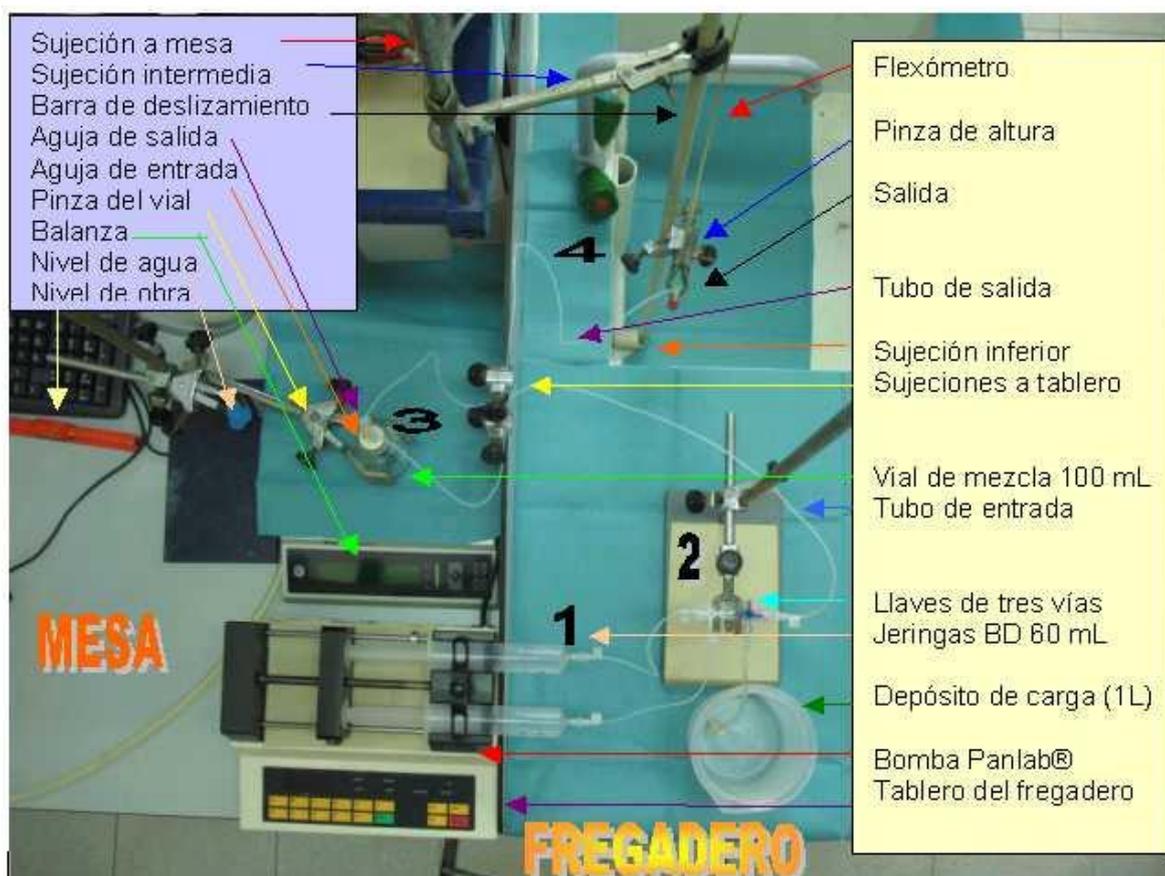


Fotografía 1: Adquisición de datos y protocolo de comunicación en EXCEL® y BALINT® v 5.00

4.2.2.- Descripción general del sistema hidráulico

Como se puede observar en la fotografía 2 en el área de trabajo existen dos zonas, físicamente separadas por un tablero y claramente diferenciadas: la mesa de trabajo y el fregadero adjunto, en ellas se instaló:

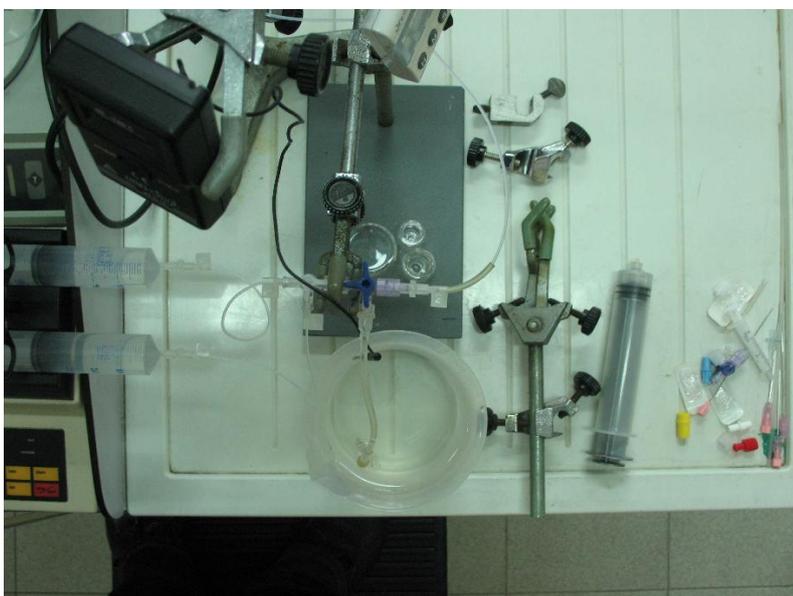
- 1- Bomba de infusión con dos jeringas Becton Dickinson (BD) de 60 mL.
- 2- Juego de dos llaves de tres vías y vaso de precipitados de 1000 mL.
- 3- Cámara de mezcla sobre balanza (vial de 100 mL).
- 4- Sujeciones sobre el fregadero y salida de líquido.
- 5- Tuberías, conectores luer, agujas y tapones de caucho.
- 6- Soportes, barras, nueces y pinzas de laboratorio.



Fotografía 2: Vista superior del montaje experimental. 1 empuje, 2 carga y distribución, 3 mezcla y pesada, 4 altura y salida

4.2.2.1- Dispositivo de alimentación y flujo, bomba de infusión, juego de llaves y vaso de precipitados

Tal como se muestra en la fotografía 2 (zonas 1 y 2) y con la finalidad de obtener un flujo estable no influenciado por los cambios de presión se empleó una bomba de infusión de jeringa HARVARD APPARATUS® PAN 22 de PANLAB S.L. equipada con dos jeringas BD de 60 mL (zona 1), que con dos conectores luer hembra-hembra se unieron a uno de los extremos de dos tubos de teflón 22 G de 20 cm x 1.17 mm de diámetro externo y luz de 0.71 mm, que poseen terminales luer macho en ambos extremos; estos dos tubos se engarzaron macho-hembra a una llave de tres vías CAIR LGL® (zona 2), la cual está unida en serie con una unión macho-hembra a una segunda llave de tres vías, que por medio de un adaptador hembra-hembra se une por su terminal macho a un tercer tubo de teflón 22 G de 80 cm, que se empata macho-hembra a la aguja de entrada del recipiente de mezcla (zona 3).



Fotografía 3: Detalle depósito y llaves de tres vías, termómetro y sonda.

Este juego de llaves crea una zona de confluencia y distribución de flujo que proporciona una gran operatividad al montaje experimental ya que permite varias acciones:

Material y métodos

1 - Carga y descarga de las jeringas, de forma rápida y segura, desde y hacia el vaso de precipitados.

2 - Purgado de las dos jeringas y alineado de los émbolos sincronizando su empuje antes de cada infusión.

3 - Carga y descarga de aire hacia y desde el interior del mezclador con ajuste muy preciso del volumen gaseoso.

4 - Separación y observación de la fase de vaciado y equilibrado del mezclador cuando se para la bomba, mientras que simultáneamente se prepara ésta y se recargan las jeringas para el siguiente experimento.

Para facilitar su manejo se fijó el tándem de llaves por su parte central a un soporte de laboratorio con base, barra vertical, nuez y pinza.

Cabe resaltar que en una fase inicial se realizó la confluencia de flujo de las dos jeringas con un conector en forma de Y fabricado para su uso clínico con tubos de silicona muy elástica de 5 mm de diámetro, que al dilatarse produjeron artefactos en la medida del peso y devolvían su volumen de complianza cuando se paraba la bomba, generando una onda que quedaba patente en la gráfica de datos.

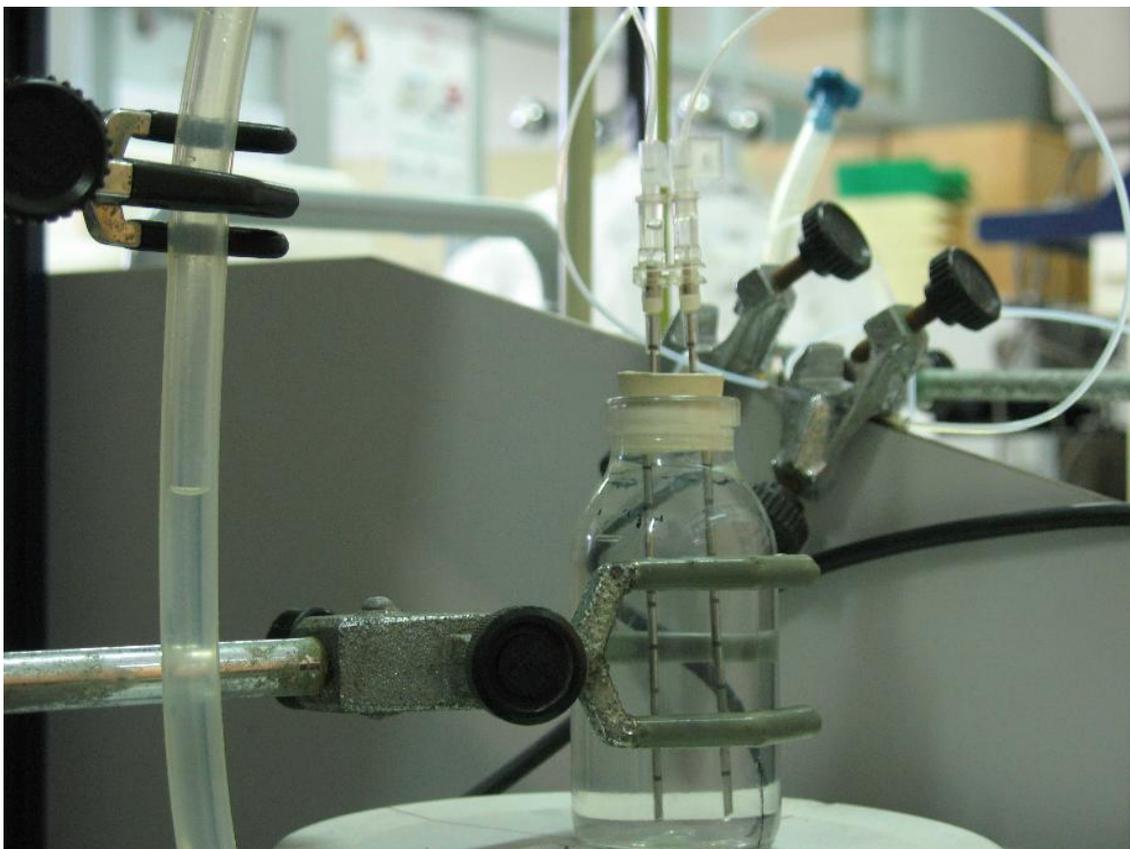
El cambio por tubos de teflón rígidos y de diámetro fino minimizó los efectos de volúmenes muertos y generó una gran restricción con una importante pérdida de carga dinámica en el sistema, que se expresó en cambios de presión y volumen dentro de la cámara de mezcla, lo que permitió estudiar la influencia del flujo en el volumen de mezcla.

4.2.2.2- Cámara de mezcla

Como se aprecia en las fotografías 2 (zona 3) y 4, la cámara de mezcla se construyó con un vial de cristal de uso clínico de 100 mL de LABORATORIOS GRIFOSL S.A., un tapón de caucho del n.º 5 y dos agujas iguales, que durante las tres primeras de las cuatro fases experimentales,

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

fueron dos agujas de punción espinal BD 18 GA 3.50 in de 1.2 x 90 mm; al resultar cortas, y no llegar al fondo del mezclador, en la cuarta fase se sustituyeron por dos agujas de biopsia TSK 16 G x 120 mm que si lo hacían.



Fotografía 4: Vial con agujas, sujeto por pinza al fondo nueces en tablero.

Para evitar perturbaciones en las pesadas durante el desarrollo de los experimentos se fijaron, a 30 cm de su longitud, los tubos de entrada y salida del mezclador con sendas nueces del laboratorio al tablero que separa el fregadero de la mesa de trabajo. La zona de sujeción de los tubos se forró con un segundo tubo de material plástico elástico a fin de no generar mordeduras.

Entre los experimentos el vial de mezcla quedaba suspendido a unos pocos milímetros sobre la balanza, sujeto por una pinza a un soporte de laboratorio con base, barra vertical y nuez, de esta forma, se evitaron las perturbaciones en la pesada provocadas por la resiliencia que los tubos de

Material y métodos

teflón adquirirían cuando se retiraba el vial hacia el lateral de la balanza y cambiaba la curvatura de éstos.

4.2.2.3- Sujeciones sobre el fregadero y salida del líquido.

La entrada al vial ya fue descrita anteriormente, por su parte la salida hacia el fregadero [fotografía 2 (zonas 3 y 4)] se hizo, mediante una unión hembra-macho, de la segunda aguja de la cámara de mezcla con un tubo de teflón 22 G de 80 cm x 1.17 mm de diámetro externo, El extremo libre del tubo, de unos 50 cm, se sujetó sobre el fregadero con un cuerpo de pinza que se fijó con una nuez a una barra de PVC de 180 cm x 16 mm de diámetro, y ésta se

sujetó a las estanterías de la mesa de trabajo y apoyó en el fondo del fregadero. La nuez se desliza a conveniencia sobre la barra para ajustar, en los experimentos, las alturas de salida, a ras, por encima o por debajo del nivel de la cámara de mezcla.



**Fotografía 5.
Sujeciones**

Para sujetar la barra de PVC verticalmente (Fotografía 5) se instaló en paralelo a ésta, y entre las dos estanterías de la mesa de trabajo una barra de metal de 70 cm de larga y 12 mm de diámetro, en la que se sujetó la barra de PVC con dos pinzas de laboratorio; una se fijó en el extremo superior de la barra de acero y la otra 50 cm más abajo, para disminuir las vibraciones de la barra de PVC se la sujetó en el fondo del fregadero, apoyándola lateralmente a un tapón de caucho del n.º 7, el cual se pegó a la pared del fregadero y a la barra con sendos trozos de cinta adhesiva de doble cara. Desde la segunda pinza de amarre y hasta el tope del fregadero queda libre un segmento de 85 cm de barra para el deslizamiento de la pinza de sujeción de la salida.

Inicialmente se instaló una llave de tres vías en la salida para posteriormente retirarla a fin de facilitar la operatividad experimental.

4.3 Medidas de las presiones relativas.

Se aprovechó la barra entre estanterías (Fotografía 5) para sujetar, con una pinza a 25 cm del extremo superior, un flexómetro que se alineó verticalmente para que su cinta métrica discurrea paralela a la barra de deslizamiento, y su extremo libre se trabó a la pinza que desliza la boca de salida, consiguiendo tener en todo momento medida la altura de salida y la presión relativa de trabajo.

4.4. Instalaciones complementarias



Fotografía 6

Para controlar el experimento alrededor de la instalación principal se montaron otros accesorios:

Nivel de agua para enrase de la boca de salida con el nivel líquido dentro de la cámara de mezcla.

Termómetro para medir las temperaturas ambiente y del agua,

Cronómetro para la determinación de los flujos por recogida de fracciones.

Recipientes para la recogida de fracciones en la salida.

Material y métodos

Topes de altura para descensos rápidos controlados de la boca de salida,.

Estos complementos se muestran en la fotografía 6.

4.4.1. Nivel de agua de tubo flexible, cota cero intra-experimentos.

Como en la instalación existe una barrera arquitectónica, que es el tablero que separa la mesa de trabajo del fregadero, para poder enrasar el nivel del líquido en el interior del mezclador con la altura de la salida, y así obtener la cota cero para los diversos volúmenes de trabajo de la cámara de mezcla, se construyó un nivel de agua, que funciona por el principio de los vasos comunicantes (Fotografía 7), con un tubo de silicona de 3,5 m de longitud y diámetros externo e interno de 12 y 8 mm, uno de sus extremos se sujetó con pinza a la barra del soporte donde se suspende el vial cuando no se usa. El otro extremo se sujetó, con pinza a un soporte independiente, cerca de la boca de salida para aproximarlos a ésta para alinear la boca al nivel y poder medir en el flexómetro la altura de la cota cero.

Se empleó un nivel de obra de aluminio de 40 cm MALH 40® para comprobar planos horizontales y verticales.

4.4.2. Temperatura.

Se instaló un termómetro digital Ama-digit ad 15 th® resolución de 0.1 °C en el intervalo de – 40 a +120 °C para la medida de las temperaturas del aire y el agua dentro del laboratorio.

4.4.3. Medida del flujo.

Para medir los flujos de los diversos experimentos se empleó un cronómetro digital Casio®, vasos de precipitados de 50 mL y viales de 10 cc para recoger fracciones a tiempo tasado, que se pesaron en una balanza analítica Precisa 180 A con intervalo de $180,0000 \pm 0.0001$ g



Fotografía 7: Nivel de agua.

4.4.4. Control de alturas por topes.

Cuando fue preciso se instalaron nueces en la barra de deslizamiento en posiciones previamente fijadas a fin de asegurar un cambio rápido de altura sin vibraciones de la medida ni errores por rebase de las alturas programadas en el experimento.

4.5. Medida de la presión atmosférica.

Los datos de la presión atmosférica fueron los registrados por la estación meteorológica del Aeropuerto de A Coruña - Alvedro. 80020 (LECO).

Posición geográfica: Latitud: 43.306944° Longitud: -8.3725° Altitud: 98 m

Los datos de esta estación son públicos a través de la red de estaciones la Agencia Española de Meteorología (AEMET) y desde el 25 de marzo de 2011 suministra datos en períodos 10 minutos. Anteriormente se disponía de los datos cada media hora y referidos a la altitud de A Coruña, es por ello que los datos de presión obtenidos para la investigación estén referidos al nivel del mar, ya que con anterioridad a dicha fecha no se disponía de los datos de la citada estación.⁹²⁻⁹³

4.6. Medida de la altitud del laboratorio de trabajo.

Se realizó una altimetría indirecta tomando como referencia la Torre de Hércules que se divisa en dirección Norte a través del ventanal del laboratorio. Como faro en activo, y Monumento Patrimonio de la Humanidad, está claramente referenciada:⁹⁴

- Localización: 43°23´N 8°24´W, altitud 57 m, altura de faro 49 m, altitud de su plano focal 106 m (GPRS 107 m), según datos oficiales del Departamento de Marina.⁹⁵

- Medidas arquitectónicas: anchura de la base cuadrangular 11.75 m, altura de plataforma 3.20 m, altura de la hechura romana visible sobre la plataforma 34.38 m, altura total de la Torre al ápice de piedra 55 m.

La línea del horizonte en el mar se desliza por detrás de la Torre con la subida y bajada de las mareas de las que se conoce su valor, a pie de Torre,

por el mareógrafo instalado en el puerto y sus tablas de mareas están publicadas en la Red.⁹⁶ El nivel medio del mar en el puerto es de 2.72 m, y por las tablas de mareas se obtienen los días y las horas más adecuadas para realizar fotografías de medición en el horizonte, concretamente el 31 de marzo de 2012 a las 9.12 h horario de meridiano cero (10.12 h en horario de invierno) la pleamar alcanzó los 2.72 m para una presión de 1013 milibares, a corregir 1 cm por milibar si la presión atmosférica es diferente.⁹⁷

La fotografía de la Torre de Hércules sobre el horizonte realizada desde la ventana del laboratorio marca la cota a la que se disparó la cámara. Por causas meteorológicas la fotografía no pudo realizarse el citado día, por lo que se captaron fotografías y mediciones en bajamar y pleamar para proporcionar la posición de la línea del horizonte para 2.72 m de marea.

4.7. Afinado del experimento.

Inicialmente se realizaron medidas de estabilidad temporal del cero de la balanza y se plantearon diversas pruebas para conocer las causas que modificaban el peso.

Las vibraciones en diversos puntos del sistema fue lo primero que se eliminó, así se fijaron las llaves de tres vías y los tubos de entrada y de salida de la cámara de mezcla, aislando ésta de los efectos de las manipulaciones que el experimento exigía (Fotografía 8).

Material y métodos



Fotografía 8: Sujeciones del vial, de los tubos al tablero y de las llaves 3v.

Con la bomba de infusión, funcionando con flujos de 2 y 4 mL/min, se realizaron pruebas de subida y bajada a alturas determinadas para comprobar que no se introducían más vibraciones, y que tanto en subida como en bajada los valores absolutos de los cambios de peso eran los mismos.

Con la bomba parada se posó el mezclador en la balanza y se retiró sucesivas veces a fin de determinar las variaciones de peso provocadas por las partes flexibles del sistema, se comprobó la existencia de resiliencia y se decidió minimizar los movimientos colgando el vial sobre la balanza cuando quedaba en reposo (Fotografía 8).

Se comprobó la influencia del cambio de posición en el posado del vial en la balanza, para ello se procedió a marcar el platillo con círculos y diámetros, y a realizar dos marcas en la pared lateral del vial para posicionarlo siempre igual y en el mismo lugar (Fotografía 9).

Otra verificación que se realizó fue optimizar la posición relativa de la agujas respecto del tapón del vial y del amarre de los



Fotografía 9: Marcas y alineamientos.

tubos en el tablero, para ello se marcó, sobre el tapón, una posición de referencia de alineamiento para la aguja de salida donde la pesada era mínima, la aguja de entrada debe de estar girada en un ángulo entre 45 y 60° respecto a la de salida para que no ejerza influencia (Fotografía 9.)

Por último, se comprobó cuál era el flujo al que la resistencia del tubo de salida era vencida y el tapón comenzaba a moverse sobre el cuello del vial; este flujo fue próximo a 12 mL/min, esta operación fue fundamental para garantizar la permanencia del volumen total del mezclador todo el tiempo que duraron los experimentos, ya que desde que fue cerrado no ha vuelto a abrirse siendo toda la carga y descarga a través de las agujas. Esto planteó la necesidad de determinar el flujo más adecuado para eliminar las últimas burbujas de aire cuando se quería trabajar con el vial totalmente lleno, este flujo de cebado está entre 10 y 12 mL/min.

Al finalizar este periodo de ajustes se sabía que:

1 - A altura constante el aumento de flujo en la bomba genera una acumulación con aumento de peso, y este cambio era mayor a mayor flujo; este efecto es consecuencia de la presión dinámica.

2 - Con la bomba en funcionamiento a flujo constante, el ascenso o descenso de la boca de salida hacía subir o bajar el peso; al volver a la posición original se revertía el efecto, que está causado por la presión estática.

Material y métodos

3 - Con la bomba parada, si se ascendía el peso aumentaba, y si se descendía el peso bajaba, pero al vaciarse el tubo de salida entraba aire y cambiaba las condiciones iniciales del volumen gaseoso interno, esta situación excluyó los ensayos de ascenso con la bomba apagada.

4 - El dejar la salida abierta al terminar un experimento, hace que el sistema quede expuesto a la influencia de los cambios de presión, que si de un día para otro aumentaba varios milibares llegaba a vaciar el tubo de salida y a cambiar el volumen de aire del mezclador.

Por ello entre los distintos experimentos se tapaba la salida; antes de iniciar un nuevo experimento se ponía la bomba en marcha, al cabo de unos segundos se destapaba la salida, de esta forma la ligera presión positiva que se generaba compensaba los posibles retornos en el tubo de salida.

5 - Surgió una cuestión que acompañó a toda la fase experimental; cuáles eran las referencias correctas para la medida de los pesos y volúmenes.

Terminado el afinado del montaje experimental y teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, se procedió a elaborar protocolos para el estudio cinético de la influencia de la presión dinámica y de la presión estática sobre el volumen gaseoso del mezclador y para la obtención de los pesos de referencia.

4.8. Protocolo para los estudios cinéticos.

1 - Se preparó un experimento para medir los cambios de presión y del volumen gaseoso confinado, generados por los cambios de altura de la columna líquida. (experimento de Boyle.)

2 - Se diseñó un experimento para determinar los cambios de presión y volumen con el cambio de flujo.

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

3 - Se efectuó un experimento para cuantificar los máximos de los cambios provocados por el flujo y la altura a un volumen dado.

4 - Se realizaron cuatro series de experimentos, a cuatro volúmenes diferentes, en los que se estudió la influencia del flujo y de la altura y se tuvo en cuenta que termodinámicamente entre un estado A y otro B no influye el camino ni el sentido de éste, por lo que los experimentos se realizaron siempre en descenso, para evitar los problemas de retorno que se generan al realizar experimentos en ascenso cuando se realiza sin apoyo de la bomba, cuyo funcionamiento sí evita el retroceso pero distorsiona el experimento.

5 - Puesto que existen fases de acumulación y desacumulación, todas las medidas de flujo han de realizarse en las condiciones estables que se producen al final de la meseta de acumulación generada por la bomba.

6 - Se elaboró un experimento combinado para determinar la suma de los efectos causados por la variación sincronizada del flujo y de la altura.

4.9. Experimento de Boyle (P-V): efectos de la presión estática.

Con las agujas de punción espinal totalmente clavadas en el tapón, y con un volumen de fase gaseosa en el vial próximo a los 80 mL, se determinó en reposo la cota cero con una lectura del flexómetro de 74 cm; se puso en marcha la bomba con un flujo de 2 mL/min, y subiendo, poco a poco, se posicionó la boca de salida a la máxima altura del experimento, igual a 30 cm de lectura en la cinta métrica.

Una vez que se alcanzó estabilidad en la pesada se apagó la bomba, y se esperó a que el vial perdiera el líquido acumulado por efecto del bombeo. Cuando la pesada se estabilizó, con lecturas iguales al menos durante 1 minuto, se procedió a tomar el dato como válido.

Material y métodos

Sucesivamente se tomaron medidas, tras la pertinente espera para la estabilización, cambiando la altura, 5 cm hacia abajo, hasta los 110 cm de lectura en el flexómetro, que con la salida en el suelo del fregadero es el punto máximo de descenso, consiguiendo un intervalo de altura de 80 cm y 17 medidas. También se realizaron cambios entre 70 y 74 cm, y entre 74 y 80 cm a fin de recoger el peso en la cota cero, y se anotaron las lecturas de la presión atmosférica, y de las temperaturas en el laboratorio.

4.10. Dependencia del flujo: efectos de la presión dinámica.

A cota cero de 74 cm, y con un volumen de aire de 76 mL, en el mezclador se programó un experimento con flujos de 1, 2, 4, 6 y 8 mL/min, adquiriendo datos de peso cada 4 s y periodos de adquisición de 600 s - funcionando la bomba (acumulación)-, y 600 s con la bomba parada (desacumulación). Se registraron los datos de 5 ciclos en un tiempo total de 6000 s.

4.11. Experimento de máximos y mínimos.

La mayor variación de peso se produce entre la posición más alta (30 cm), con la bomba al flujo más alto (8 mL/min), y la posición más baja (110 cm), con la bomba apagada; así se consigue la máxima variación de la presión estática, con 80 cm de incremento de altura, y la máxima diferencia de la carga dinámica, con un incremento del flujo de 8 mL/min.

Para cuantificar este comportamiento, se llevó, con la bomba encendida, la salida a la altura de 30 cm, luego se apagó la bomba, se dejó que desacumulara el efecto dinámico, y se tomaron datos durante 360 s para registrar la línea base en fase de reposo.

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

Se activó la bomba, a 8 mL/min durante 600 s, luego se apagó y al mismo tiempo se descendió rápidamente la salida hasta los 110 cm con la finalidad de observar la desacumulación máxima (suma de las desacumulaciones causadas por la presión estática y dinámica). Se registraron datos cada 4 s otros 1200 s, todo el experimento supuso 2160 s de adquisición.

Se realizó un segundo experimento, en las mismas condiciones de volumen, flujo, altura inicial y altura final con 360 s de línea base, 600 s de bomba, se paró la bomba, y a diferencia del anterior se procedió a la desacumulación durante 600 s, sin modificar la altura inicial de 30 cm; transcurridos los cuales se bajó rápidamente a la altura mínima de 110 cm, y se recogieron otros 600 s de datos, siendo el tiempo total de adquisición 2160 s.

4.12. Influencia del flujo y de la altura.

El grueso del trabajo experimental se centró en esta parte del proyecto. Se planteó tener una idea general de las modificaciones que se producían en el mezclador en función de los cambios que se imponían independientemente a las diversas variables.

1 - Para estudiar el mezclador con diferentes volúmenes de aire se planificaron cuatro ciclos en los que se emplearon las siguientes condiciones:

| Ciclo | I | II | III | IV |
|--------------------------|--------------------------------------|----|-----|-----|
| V / mL | 80 | 35 | 10 | 100 |
| Flujos (mL/min) | 1, 2, 4, 6 y 8 | | | |
| Alturas en descenso (cm) | 30, 50, 70 (y/o cota cero), 90 y 110 | | | |

2 - Los flujos se medían en los dos últimos minutos de funcionamiento de la bomba en cada periodo activo.

Material y métodos

3 - En cada cambio se recogían independientemente, pero consecutivamente, las fases de acumulación y desacumulación de la carga dinámica, y la producida por el cambio de altura.

4 - El procedimiento general en los experimentos fue:

4.1 - Con la bomba encendida se llevaba la boca de salida a la altura máxima (30 cm), luego se apagaba la bomba y se esperaba a que se estabilizara el sistema, unos 600 s.

4.2- A continuación se sincronizaba la captura de datos y se ponía en marcha la bomba durante 600 s, se paraba la bomba y se adquirían los datos de desacumulación durante 600 s

4.3- Seguidamente se procedía a cambiar a la siguiente altura en descenso (50 cm); a los 600 s se ponía de nuevo en marcha la bomba. El proceso se repitió con sus tres fases: acumulación, desacumulación y cambio de altura para las cotas de 70, 90 y 110 cm.

En el ciclo III, con un volumen de gas igual a 10 mL, se redujeron los tiempos de recogida de datos a la mitad por la rapidez de la cinética.

5 – Finalizado el ciclo de experimentos, para cada volumen, se revisaban los resultados, repitiendo aquéllos que presentaban demasiado ruido, o vibraciones no justificadas. Terminadas las repeticiones se procedía al cambio de volumen para proceder con un nuevo ciclo.

6 - Cada nuevo ciclo supone un cambio de volumen del aire confinado, por lo que se llenaba el mezclador completamente, sacando con cuidado la aguja de salida hasta dejar enrasada su punta con la cara interna del tapón, y se bombeaba a 10 mL/min. Para extraer las burbujas finales, el vial sujeto por el cuello se agitaba suavemente; terminado el llenado se procedía a su pesada, tras restablecerse el peso alterado por la resiliencia provocada, para lo cual se bajaba la aguja a su posición original y durante dos horas se dejaba el mezclador en reposo sobre la balanza. Efectuada la pesada, a través de las llaves de tres vías se introducía aire con una jeringa, poco a poco, y se leía

sobre la balanza el efecto de los cambios de volumen. Cuando casi se alcanzaba el volumen deseado se inyectaba agua, con la bomba, para llevar al vial el aire remanente en el tubo de entrada, se dejaba estabilizar el peso y, cuando era preciso, se inyectaba un poco más de aire; el proceso se repetía hasta conseguir el volumen deseado.

7 - Acabados todos los ciclos se realizó una repetición de algunos de los experimentos, lo que exigió ajustar lo más exactamente posible el volumen al que inicialmente se efectuó el experimento a replicar.

4.13. Determinación de la suma de efectos al modificar al unísono el flujo y la altura frente a los respectivos efectos individuales separados y escalonados en el tiempo

Habiéndose estudiado los efectos individuales del flujo y de la altura, procedía entender cómo se producía su combinación, y si en ésta se mantenía la independencia de las variables y de los efectos, es decir, si se generaba una suma de efectos o un efecto sinérgico.

Este postulado implicó el diseño de un experimento combinado, a volumen y flujo fijos, $V = 76 \text{ mL}$, flujo = 4 mL/min . Se realizó en una primera fase una escalera con sólo cambios de altura, de 30 a 110 cm con los siguientes pasos.

1 - Se ajustó, con la bomba activa, la altura de 30 mL, luego se paró la bomba y se esperó a alcanzar la línea base, registrándose ésta durante 600 s.

2 - Se bombeó durante 600 s, y se siguió la acumulación a 30 cm.

3 - Se paró la bomba, y se registró la desacumulación durante 600 s.

4 - Se cambió rápidamente de altura 30 a 50 cm, y se registró la desacumulación por cambio de altura durante 600 s.

Material y métodos

5 - Se encendió la bomba, y se registraron la acumulación y la desacumulación a 50 cm.

6 – Se realizó el cambio de altura de 50 a 70 cm y se registró el efecto correspondiente.

Se procedió de la misma manera para las alturas de 70, 90, y 110 cm, que al ser físicamente la última sin poder descender más, acaba el ciclo con la desacumulación de la carga dinámica. En un segundo experimento se realizó una nueva escalera con las mismas condiciones iniciales de volumen, flujo, alturas máxima, intermedias y mínima, y con la misma secuencia de cambios, pero simultáneamente a la parada de la bomba se desciende de altura y se registra la desacumulación combinada durante 1200 s. En los dos experimentos, se colocaron nueces de laboratorio como topes en la barra de deslizamiento a 50, 70 y 90 cm de altura, las cuales se iban retirando a medida que se alcanzaba la cota de trabajo. Estos topes consiguen evitar las vibraciones en la parada al cambiar rápidamente la altura.

4.14. Calibrado del mezclador.

Una de las fases experimentales que resultó más difícil de realizar es la que implica el conocimiento de los pesos de la cámara de mezcla llena de agua y vacía y seca.

Estas referencias se necesitan para calcular que parte de los pesos que se adquieren en los experimentos, corresponden al contenido (líquido y gas) que son el componente móvil, y que parte del peso aportan las partes estructurales fijas del montaje experimental.

Esto es fundamental, porque el volumen gaseoso V , que es la variable que interesa termodinámicamente, se determina por diferencia de pesada y para evaluar los cambios relativos que se producen entre los volúmenes del

líquido y del gas hay que conocer con exactitud el volumen total de la cámara de mezcla y el peso del líquido contenido

Para conseguir una medida real de los pesos buscados hay que tener en cuenta una serie de consideraciones:

1 - A lo largo de la actividad experimental se han cambiado las agujas de entrada y de salida por otras de dimensiones diferentes; este hecho ha de ser tenido en cuenta ya que las agujas, al estar clavadas en el tapón, aportan peso y, por lo tanto, es preciso disponer de dos referencias de peso para el mezclador tanto lleno como vacío.

2 - Hay una parte de los tubos de teflón de entrada y salida que también aportan peso, son los tramos comprendidos entre las agujas y la fijación al tablero de la mesa de laboratorio. Ésta es una de las situaciones más complicada porque los tubos son flexibles y presentan resiliencia, y ésta se ve influida por cómo son las acodaduras del tubo, cómo están orientados los tubos con respecto al mezclador, y cómo son empujados los tubos por las agujas según éstas estén más o menos metidas en el tapón, y éste es el motivo por el que siempre se colocaron las agujas en la posición de totalmente clavadas.

3 - El volumen aéreo que interesa del mezclador es el que ocupa en la cámara de mezcla, pero no el que pueda estar en las agujas o en los tubos de teflón, así mismo el volumen de mezcla va a ser el que esté dentro de la cámara de mezcla, pero no el contenido en las agujas.

4 - Considerando los puntos anteriores ha de concluirse que el peso máximo del mezclador era fácil de obtener: el sistema sin una gota de aire y todas las piezas en su sitio de referencia y adecuadamente orientadas. Si se hubiera manipulado sobre piezas del sistema, que afectaren a la zona que aporta peso, se ha de dejar el sistema posicionado y en reposo un largo rato para que devuelva el peso resiliente, y después efectuar la medida del peso que interesa.

Material y métodos

5 - Mucho más difícil es conseguir el peso del mezclador vacío ya que lo que tiene que estar vacío es el volumen de mezcla y sólo ese volumen, por lo que se ha de cumplir que las agujas estén llenas de líquido, y que el resto del volumen del mezclador se halle seco incluyendo las paredes y el tapón.

6 - Durante toda la investigación el tapón se ha dejado en su posición inicial, sin sacarlo para nada, y por eso se estudió a partir de qué valores el flujo podía desplazarlo por sobrepresión, ya que dicho desplazamiento hace variar el volumen de mezcla y perder la referencia de un volumen máximo constante.

Tal como se indicó anteriormente se observa el inicio del desplazamiento del tapón con flujos próximos a 12 mL/min.

Con estas condiciones se procedió a desarrollar los procedimientos que permitieran obtener los pesos máximo y mínimo.

4.15. Determinación del peso máximo.

Se llevó a cabo en dos fases:

1 - Se retiraba con cuidado el mezclador de la pinza de sustentación sobre la balanza.

2 - Se extraía, poco a poco, la aguja de salida hasta enrasar su punta con la cara interna del tapón, se encendía la bomba con un flujo de 10 mL/min y se llenaba el vial; al final quedaban unas pequeñas burbujas que se sacaban sujetando el vial por el cuello y haciéndolo oscilar para que las burbujas encontrasen el camino de salida. Una vez lleno se bajaba la aguja lentamente hasta el fondo, esto podía provocar que rebosara un poco de líquido entre la pared externa de las agujas y el tapón, se secaban bien con un pañuelo de

papel todos los recovecos del exterior, se colocaba el vial en la balanza alineando cuidadosamente todas las posiciones de referencia y se dejaba reposar para que los tubos recuperasen su curvatura original, al cabo de dos horas el peso quedaba estabilizado y se registraba.

Este peso máximo es fundamental para conocer y ajustar los volúmenes iniciales de trabajo, que como se describió se consiguen introduciendo aire lentamente con una jeringa.

4.16. Determinación del peso mínimo.

Se realizó en tres fases:

1 - Se descolgaba el mezclador de la pinza de sustentación y, con mucho cuidado, se quitaban las dos agujas del tapón del vial sin remover éste. Sobre el fregadero con una jeringa de 60 mL y una aguja se inyectaba, por uno de los agujeros del tapón, aire en el vial -que se mantiene invertido-, y cuando ya se había vaciado totalmente se procedía al secado.

2 – Se secaba con papel el exterior del recipiente, en uno de los agujeros del tapón se clavaba una aguja que iba conectada a un tubo de silicona flexible, de 2.5 m de largo y 8 cm de diámetro externo, y que estaba conectado por el otro extremo a una toma de la botella de aire sintético o de nitrógeno.

Para crear, de manera temporal, un serpentín de calentamiento del gas que se iba a introducir en la cámara de mezcla, se colgaba el vial, invertido por el cuello, de una pinza de laboratorio, se cogía el tubo de silicona por el extremo de la aguja y se hacía un lazo amplio para que no se doblase, se asentaba, con el dedo pulgar, el tubo sobre la pared lateral del vial, pero muy próximo a la base de éste, y se generaba una espiral desde la base hacia el cuello con las vueltas muy pegadas y que envuelvan conjuntamente la pared

Material y métodos

del mezclador y el extremo de tubo que proviene de la aguja, con lo que se formaba un nudo del ahorcado, que quedaba sujeto cuando en la última vuelta se introducía con ligera presión el tubo de silicona entre el cuello y la pinza de sujeción. En frente al serpentín se sujetaba, en otro soporte de laboratorio, un secador de pelo con la boca de secado a unos 20 a 40 cm de distancia del vial, se cubría todo con un paño o una bata de laboratorio para generar un volumen de aire parcialmente contenido y así aprovechar mejor el calor, se abría la llave del nitrógeno a 1 atmósfera y se encendía el secador, se secaba durante unos 10 minutos y se pesaba el vial. Se repetía la operación de secado durante otros dos minutos y se volvía a pesar, si la pesada no variaba se entendía que el mezclador estaba seco y se pasaba a la última fase, en caso contrario se seguía secando.

3 – Se volvía a colocar el vial en la balanza con las agujas de entrada y salida ancladas a fondo, llenas de agua, al igual que los tubos de teflón. Para ello se cogía la aguja de entrada sobre el vertedero y tal como estaba el sistema se encendía la bomba y se cebaba la zona de entrada, se apagaba la bomba y se cerraba la llave de tres vías, secando cuidadosamente con papel el tubo de teflón, la unión con la aguja y la cara exterior de ésta.

Se introducía la aguja con mucho cuidado en el agujero de entrada del tapón del vial; por otra parte se conectaba una jeringa con una llave de tres vías en el extremo de la boca de salida del tubo de teflón que está conectado a la aguja de salida, se cebaba sobre el fregadero este tramo del sistema e igual que con la aguja de entrada, se cerraba la llave de tres vías, se secaba todo y se colocaba la aguja, a fondo, en el vial por el agujero de salida del tapón.

Se colocaba el vial sobre la balanza, se alineaban todas las referencias, se esperaba a que se estabilizase la pesada y se registraba el dato.

Un segundo protocolo, más reducido, para obtener el volumen máximo de mezcla es pesar el vial seco y sin agujas, para seguidamente pesarlo completamente lleno y enrasado al nivel de la cara externa del tapón. Luego se

restan los pesos y se consideran los volúmenes de las agujas por la longitud enclavada y el diámetro de éstas, sustrayendo al resultado de la operación algebraica anterior el doble de este volumen calculado según las dimensiones de las agujas.

Un tercer método es pesar en seco, pesar lleno sin agujas, introducir las agujas con sus fiadores, suave y lentamente, secar el volumen extravasado, retirar las agujas con cuidado y pesar. La sustracción de los volúmenes seco y desplazados proporciona el volumen activo máximo.

Una vez que el recipiente de mezcla está calibrado ya no es un simple botellín con tapón y dos agujas clavadas, lo que se ha fabricado es un picnómetro, el cual, cuando trabaja totalmente lleno sobre una balanza proporciona en tiempo real los valores de la densidad de la solución contenida y sus variaciones durante la mezcla que genera la infusión que se realice.

4.17. Curva de declinación exponencial, picnometría dinámica.

El objetivo final del proyecto de investigación fue conseguir una infusión exponencial robusta y exacta, como ejemplo de ello se montó este último experimento, en el que empleando todo el volumen del vial se realizó una infusión exponencial con solución residente de suero glucosado del 10% en peso/volumen (p/v) y líquido entrante agua, la posición de las agujas fue, entrada inferior, salida superior con la aguja enrasada con la cara interna del tapón, flujo de 8 mL/min y como volumen de mezcla el volumen activo máximo del vial.

4.18. Nuevo diseño y repetición del experimento de picnometría dinámica.

Al haberse obtenido una exponencial de mezcla perfecta pero cuya constante cinética de mezcla (k_v) no se ajusta al volumen geométrico máximo

Material y métodos

activo del vial (V_g), $k_v = q/V_g$ y, si, en cambio, a un volumen dinámico V_d , el cual se relaciona con el volumen geométrico empleando como factor de corrección la expresión $(1+\alpha)$, produciéndose las expresiones: $V_d = V_g (1+\alpha)$, y $k_v = q/[V*(1+\alpha)]$, se realizaron nuevos experimentos de la manera en que seguidamente se indica.

Mezclador en las mismas condiciones geométricas y de flujo del experimento anterior; posición de las agujas, entrada inferior, salida superior con la aguja de salida enrasada con la cara interna del tapón, flujo de 8 mL/min y volumen de mezcla, el volumen máximo activo del vial.

Soluciones para la serie experimental entrante agua, solución residente suero glucosado próximo a 100, 75, 50, 25, 5 g/kg

Toma de muestras y adquisición de datos de peso manual a intervalos entre uno y cinco minutos:

Inicio a tiempo cero de toma de una alícuota y peso.

A las muestra de las curvas extremo de 100 y 5 g/kg se les midió la concentración de glucosa en un auto-analizador de bioquímica ADVIA 2400 SIEMENS®. A todas las alícuotas de las diferentes curvas se les midió el índice de refracción con un refractómetro ABBE WYA-1S®.

4.19. Procesamiento y tratamiento matemático de los datos.

Las dos herramientas electrónicas empleadas para el manejo de los datos en todo el proceso de experimentación fueron la hoja de cálculo EXCEL® de Microsoft® en sus versiones; 2000, 2003 y 2007 y la aplicación matemática ORIGIN® v:7.0 SR0 de OriginLab Corporation®.

El procesamiento en EXCEL® y ORIGIN® se efectuó siguiendo los siguientes protocolos:

3.19.1. Protocolo de procesamiento de datos en EXCEL®.

1- La denominación de los archivos se realizó, como regla general, dando un número de 11 dígitos al archivo constituido por: el año, cuatro primeras cifras de la izquierda, el mes, 5º y 6º, el día, 7º y 8º y el número de experimento del día, 9º, 10º y 11º dígitos (cifra por defecto el cero). Según la importancia del archivo se añadió texto explicativo al título. Ejemplo: el archivo del primer experimento del día 25 de abril de 2011 fue el 20110425001.

2 – La apertura de un archivo de datos comenzó en el ordenador que adquirió los datos de la balanza, donde quedan almacenados. Este primer archivo consta en su “Hoja 1” de: columna “A” con datos de tiempo en formato hh:mm:ss; columna “B” con signo “+” o vacío por defecto si la medida no es fijada; columna “C” con el valor del peso con dos decimales; y columna “D” la unidad del peso “g”.

Este archivo se revisó, y se corrigieron los desplazamientos laterales de las columnas producidos por errores de comunicación, también se comprobó que algunas de las celdas de datos no hubieran perdido, por los mismos fallos de transmisión, la cifra de las centenas, lo cual al graficar los datos se tradujo en una marca puntual descendente con un salto en ordenadas equivalente a 100 g de peso. Las columnas de unidad y signos, se dejaron o se eliminaron, según convenía a un mejor manejo, realizándose una copia del archivo. Esta copia es la que sufrió todo el proceso de reordenación y cálculo en otro ordenador.

3 – A la copia del archivo de datos se le insertó por delante de la primera hoja “Hoja 1” una nueva hoja que se denominó “DESCRIPCIÓN”, donde se recogen en la columna “A” las características del experimento o grupo de experimentos, sus condiciones, los datos de: temperatura, presión,

Material y métodos

altura y flujo, así como, los factores de normalización para condiciones estándar a temperatura de 20 °C y 1000 milibares de presión. En las columnas B, C, D y siguientes se recogieron los datos y las gráficas que aporta el proceso de ajuste en ORIGIN®.

4 – La “Hoja 1” se renombró como “DATOS Y GRÁFICOS”, y se insertó una columna “B” que contiene los resultados de tiempo de la columna “A” transformados en segundos por la ecuación $[(A_i - \$A\$1) * 86400]$

Los datos de peso de la columna “C” se copiaron por tramos, según su correspondencia con las condiciones experimentales, y se pegaron en la primera celda de la columna o columnas libres de la derecha, quedando pareados con los tiempos cero y siguientes de la columna “B” insertada.

Se realizaron las graficas correspondientes a toda la columna de datos adquiridos para visualizar su forma general. Aparte, los datos fragmentados por experimentos fueron graficados para ver la forma de la curva de cada tramo experimental.

5 – La “Hoja 2” se renombró como “CALCULOS PARA ORIGIN” y se copió en ella, la columna “B” de tiempos en segundos (desde 0 - 600 s) y las correspondientes columnas de datos de los diversos tramos del experimento.

Se crearon dos grupos de nuevas columnas que contenían tantas como tramos experimentales. En el primer grupo se sustrajo cada dato de peso del valor del peso obtenido para el vial lleno y dejado en reposo, en condiciones experimentales. Este valor ronda los 226,50 g para las agujas de 90 mm y varía, una vez posado sobre la balanza, en función de cómo se alinean el vial, las agujas, y los tubos de teflón.

En el segundo grupo se calcularon los valores que corresponderían al experimento en condiciones estándar a 293.15 K y 1000 mbar multiplicando el

resultado de las restas por el factor de normalización obtenida en la columna "A" de la hoja "DESCRIPCIÓN".

6 – Los encabezamientos de cada una de las columnas de la hoja "CÁLCULOS PARA ORIGIN" se pusieron según las siguientes condiciones:

En primera fila el título en abreviaturas, en la segunda fila la variable y la unidad de medida.

Los criterios para las abreviaturas fueron:

(AC) cuando se acumula con bomba.

(DE) desacumulación cuando se apaga la bomba y el sistema devuelve el peso ganado.

(CA) cambio de altura para el cambio de peso generado al variar la altura, variación que siempre fue descendente.

(**) doble asterisco indicando datos normalizados para presión y temperatura.

Estas abreviaturas son las empleadas con mayor frecuencia.

Otras abreviaturas que también se usaron, fueron:

(LB) línea base para ajustes y comienzos de experimentos.

AC, DE y CA junto con 30, 50, 70, 90 y 110 para indicar la altura de trabajo o bien los cambio de altura, ejemplo AC30.

(D + C si se produjo al unísono la desacumulación de bomba con el cambio de altura.)

En experimentos combinados también se dio abreviatura a la columna de referencia, ejemplo: (D+C 70-90H) desacumulación más cambio de altura de 70 a 90 cm y datos en columna "H".

Material y métodos

7 – La hoja de “CÁLCULOS PARA ORIGIN” se copió en ORIGIN® y se procesó matemáticamente para obtener los parámetros de ajuste y sus correspondientes gráficas, las cuales se copiaron en la hoja de “DESCRIPCIÓN” de EXCEL®.

4.19.2. Protocolo de procesamiento de datos en ORIGIN®.

La aplicación ORIGIN® dispone de una gran potencia de cálculo y de graficado, pero presenta pequeñas limitaciones en cuanto al reconocimiento de los datos si éstos no se presentan adecuadamente para su ajuste. En el presente trabajo se tuvo en cuenta que prácticamente todas las curvas que se obtuvieron son exponenciales crecientes o decrecientes, con la característica común de tener su variable dependiente acotada, también se tuvo en cuenta que la ecuación que transforma la variable tiempo del formato hh:mm:ss a segundos, genera valores enteros que en realidad son límites de decimales en ceros o en nueves, según la aproximación se realice por exceso o por defecto, y esto lleva al coprocesador matemático a tener que emplear todos sus recursos de manera innecesaria, por lo que, cuando fue preciso, se sustituyeron, los datos de la columna de valores de tiempo en segundos, generados por la transformada temporal, por la correspondiente serie de números enteros, obtenida dentro de la propia hoja de EXCEL®, lo cual reduce de manera considerable la necesidad de recursos de cálculo.

El manejo de los datos en ORIGIN® permite varios caminos, prácticamente paralelos, lo que podría llevar a confusión de los experimentos evaluados y su significado, tanto matemático como físico, por lo que se han de dejar claros los criterios empleados así como el protocolo utilizado.

4.19.2.1. Criterios para el graficado.

Dada la enorme cantidad de tiempo empleado por causa de la activación de las gráficas cuando estas se han realizado en EXCEL® o en ORIGIN®, teniendo estas últimas copiadas en EXCEL®, se han pasado por copiado simple directamente a Word, donde quedan como gráficos dinámicos que ocupan mucha memoria y generan demasiados problemas, por lo que se procedió a generar formato de imagen GIF.

Para ello, una vez terminada la gráfica y ajustado al tamaño que se desea, se repasa la fuente de todos los rótulos de la gráfica con el “Formato de área de gráfico” (se selecciona la gráfica y se da clic con botón derecho del ratón, se selecciona “Formato de área de gráfico”, se selecciona “Fuente” se elige la fuente deseada y se “Acepta”).

Cuando se han repasado todas las gráficas que interesan de la hoja se hace una “copia de la hoja” y sobre esta copia se selecciona cada gráfica y se “Corta” para seguidamente a través de “Edición” se le da un “Copiado especial” “Pegar como Imagen (metarchivo mejorado)” y “Aceptar” con lo que se tendrá en el mismo libro de EXCEL® una hoja con las copias en imagen de las gráficas con un consumo mínimo de memoria y optimizadas para imprimir o exportar.

4.19.2.2. Criterios físicos.

Las medidas realizadas son peso de agua y contenedor, por lo que la parte variable de la medida que se ha de considerar es la que aporta el agua, y la que pueda aportar la estructura del sistema ha de ser eliminada o restada.

La densidad que se considera es 1 g/mL para el agua y se descarta el peso del aire, por lo que la variación de peso se traduce directamente en variación de volumen.

Material y métodos

El recipiente de mezcla tiene un volumen fijo, por lo que el volumen que no ocupe el agua lo ocupará el aire. Una ganancia de peso supone una acumulación para el líquido, con la consecuente disminución de volumen para el gas, que se convertirá, mientras se bombea, en un incremento de la presión dentro del mezclador. Cuando se para la bomba se genera una desacumulación por descompresión, el volumen del aire aumenta y el agua sale, perdiéndose peso. Como criterio general las ganancias de peso se consideran acumulaciones, y las pérdidas de peso, desacumulaciones.

Se ha de tener en cuenta que todos los cambios de altura dentro de los experimentos se han hecho en sentido descendente, por lo que siempre generan descenso de presión dentro del recipiente, y, por lo tanto, desacumulaciones.

De todo esto se concluye que la acumulación es creciente para el peso y el volumen líquido, y decreciente para el volumen gaseoso, proporción directa e inversa respectivamente.

Como la finalidad de estudio es la termodinámica del sistema, y ésta depende de la fase gaseosa, el criterio general es que se plantearán las ecuaciones para la fase gaseosa, por lo que la acumulación por bombeo se considerará decreciente y las desacumulaciones por cambio de presión, bien descompresión, cambio de altura, o ambas al unísono, crecientes. Este punto es fundamental para el criterio de signos que matemáticamente se emplea.

4.19.2.3. Criterios matemáticos.

Las ecuaciones matemáticas que se precisan para ajustar el comportamiento decreciente de la acumulación así como el comportamiento creciente de la desacumulación son:

Monoexponencial decreciente con valor límite distinto de cero o “suelo”:

$$y = y_0 + A_1 \cdot e^{-\frac{x}{t_1}}$$

Monoexponencial creciente con “techo” o “meseta”:

$$y = y_0 - A_1 \cdot e^{-\frac{x}{t_1}}$$

En el programa ORIGIN® el ajuste matemático se puede realizar desde las hojas de cálculo o desde las gráficas que se generen, y se puede ajustar empleando tres de las ecuaciones que ORIGIN® incluye en (“Category”), categoría de funciones, (“Exponential”) con el nombre de funciones “Functions”; “Exponential”, “ExpDec1” y “ExpGro1”.

La función “Exponential” es la ecuación exponencial general con variable dependiente desplazada: $y = y_0 + A \cdot \exp(R_0 x)$ donde (y_0) es la cota o desplazamiento, (A) la amplitud y (R_0) es la tasa o velocidad de cambio. Esta ecuación adquiere valores de $y = \infty$ para $(R_0 x) = \infty$. El problema está en que a ORIGIN® se le han programado condiciones limitantes, por lo que sólo genera resultados con exponenciales crecientes de exponente positivo.

“ExpDec1” es el caso particular de exponencial decreciente de la anterior, expresado en la ecuación $y = y_0 + A \cdot \exp(-x/t)$, donde el factor “ $\exp(-x/t)$ ” toma valores de 1 a 0, y la ecuación toma valores entre $(x = 0, (y_0 + A))$ y $(x = \infty, y_0)$. Es una ecuación exponencial con “suelo”, y es la que ORIGIN® maneja con la macro: “Analysis - Fit Exponential Decay - First Order”.

“ExpGro1” es la misma exponencial general, expresada como $y = y_0 + (A_1) \cdot \exp(x/(t_1))$, donde $R_0 = 1/t_1$ la macro de ORIGIN® es Analysis - Fit Exponential Growth.

Material y métodos

Las funciones “ExpDec1” y “ExpGro1” resuelven el ajuste, pero ha de considerarse el criterio de signos a fin de que ORIGIN® opere adecuadamente.

4.19.2.3.1. Criterios de signos para los parámetros de ajuste y_0 , A_1 , t_1

Para la ecuación “ExpDec1” $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-x/t_1)$ los valores iniciales han de darse de la siguiente manera:

En caso de comportamiento experimental decreciente: y_0 , A_1 y t_1 , los tres positivos ($y_0 > 0$, $A_1 > 0$, $t_1 > 0$).

En caso de comportamiento experimental creciente: y_0 y t_1 positivos ($y_0 > 0$, $t_1 > 0$), y A_1 negativo ($A_1 < 0$).

Para la ecuación “ExpGro1” $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(x/t_1)$ los valores iniciales han de proporcionarse como sigue:

En caso de comportamiento experimental decreciente y_0 y A_1 positivos ($y_0 > 0$, $A_1 > 0$), t_1 negativo ($t_1 < 0$).

En caso de comportamiento experimental creciente y_0 positivo ($y_0 > 0$), A_1 y t_1 negativos ($A_1 < 0$, $t_1 < 0$).

Para reducir el número de iteraciones necesarias para el ajuste es conveniente dar los valores iniciales no sólo con su signo, sino próximos a los valores reales, lo que se consigue con los criterios que seguidamente se indican.

4.19.2.3.2. Criterios para los valores iniciales de los parámetros de ajuste

Al tener que realizar ajustes de ecuaciones con techo o suelo el valor inicial del desplazamiento, u offset (y_0), es inmediatamente conocido siendo el valor de los tiempos finales de los datos a ajustar.

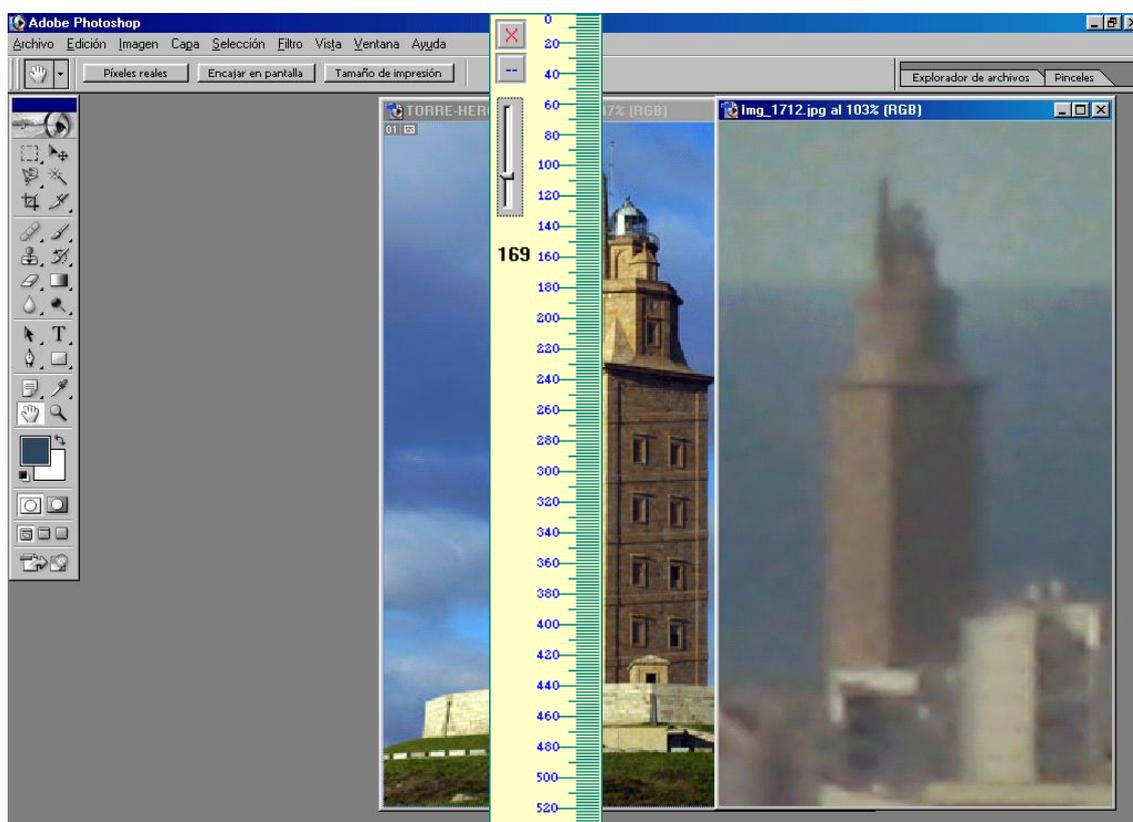
La amplitud (A_1) es fácilmente calculable restando el y_0 , obtenido en el punto anterior, del primer valor de la tabla de datos a ajustar. Se calcula con más seguridad y precisión si se considera que para todo experimento ha habido un ajuste de línea base, o se continúa desde un experimento anterior con el suelo o techo definido, por lo que sólo hay que restar el valor de esta zona plana al y_0 inicial. Esto es muy aconsejable porque es fundamental tener muy claro el valor de la amplitud desde el primer momento, ya que en los experimentos con mayor imprecisión y menor grado de correlación, por ser los volúmenes de cambio pequeños y la adquisición de datos lenta para la velocidad del proceso, el intentar ajustar rechazando o limitando los datos de uno, otro, o de ambos extremos de la tabla, el cálculo aporta una amplitud menor a la esperada sesgando el valor de t_1 .

El valor inicial de t_1 es fácil de obtener considerando que es igual a 1.44 veces la vida media, y ésta se puede leer con relativa facilidad empleando sobre la gráfica a ajustar la herramienta "Screen Reader" de ORIGIN®, llevando este lector, (que se activa con un clic del ratón sobre el icono de mirilla de la barra de herramientas de ORIGIN®), sobre la curva a un punto lo más próximo al valor $y_0 \pm A_1/2$, la lectura de x que proporciona el lector es prácticamente la vida media de la curva, y el valor de y que devuelve estará muy próximo al tiempo que corresponde a $[y_0 \pm (A_1)/2]$.

5. RESULTADOS

5.1. Medida de la altitud del laboratorio

Tal como se explicó en el apartado 4.6 de materiales métodos, no pudo realizarse la fotografía el día 31 de marzo de 2012 a las 9.12 h, horario de meridiano cero (10.12 h en horario de invierno) por causa de la niebla, por lo que se tomaron fotografías el día 22 de abril a lo largo del día desde las 10.16 horas a las 18:56 horas oficiales, con bajamar a las 11:42 y 22:03 horas de 0.74 m, y pleamar de 3.69 m a las 15:54 horas, en horario oficial y según tablas de mareas.



Fotografía 10: Montaje fotográfico de la Torre de Hércules para el cálculo de la altitud

En las 15 fotografías tomadas se observa que el nivel del horizonte permanece prácticamente constante alineado con la barandilla de piedra de la segunda base octogonal. Base cuyo suelo se encuentra a 5.7 m por debajo del plano focal del fanal.

Resultados

Tomando medidas, con una regla de pantalla (virtual ruler screen, <http://www.spadixbd.com/jruler/>, <http://www.spadixbd.com/freetools/>), en la fotografía 10 desde el plano focal del fanal a la base de la torre hay 562 píxeles de longitud, y desde el fanal a la segunda base octogonal 65 píxeles; sabiendo que la correspondiente equivalencia en metros es de 5.7 resulta una altura calculada del plano focal a la base de la torre de 49.28 m (altura oficial 49 m), y 12 píxeles de altura de barandilla lo que equivale a 1.05 m. De estas medidas se deduce que la altitud de la repisa de la ventana del laboratorio es: $\text{Altitud} = 106 - 5.7 + 1.05 = 101 \text{ m}$. La tabla de la mesa del laboratorio donde descansan los aparatos está 0.68 m por debajo de la repisa, luego la medida de altitud del laboratorio en el plano donde se realizan los experimentos es de **$100 \pm 1 \text{ m}$** , y la de diferencia es de 2 m con la estación LECO (altitud 98 m) de donde se adquieren los datos atmosféricos.

5.2. Experimento de Boyle (P-V): efectos de la presión estática.

En la Figura 1 se recoge como cambia el volumen del gas dentro del mezclador cuando se varía la presión a la que trabaja la cámara de mezcla; esta variación se obtiene modificando la altura relativa de la boca de salida respecto del nivel líquido dentro del vial. Se observa que la relación del inverso del volumen frente a los cambios de presión es lineal de lo que se deducen tres consecuencias:

- 1.- El aire se comporta como un gas ideal.
- 2.- El sistema se comporta como isotérmico ya que a lo largo del experimento no se ha perdido la linealidad aunque no se haya controlado la temperatura.

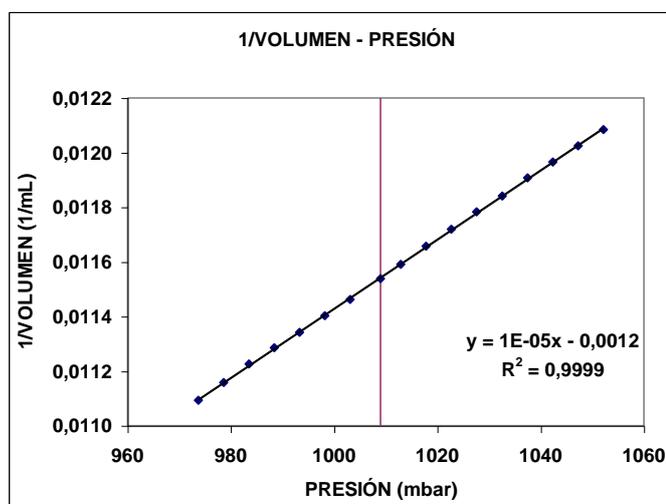


Figura 1. Curva volumen⁻¹ – presión (la línea roja vertical marca la cota cero, a su izqda. se desciende en altura, a la drcha se asciende.)

- 3.- Complementando a la Figura 1, la Figura 2 muestra que tanto en la fase de ascenso, a la derecha de la línea roja, que marca la cota cero, como de descenso, a la izquierda de la línea roja, los dos tramos de la curva mantienen su linealidad, consecuentemente se deduce que el comportamiento del sistema no es influido por el signo del cambio de altura, y que reacciona igual a los

Resultados

incrementos que a los decrementos, por lo que los experimentos se pueden realizar siempre en descenso.

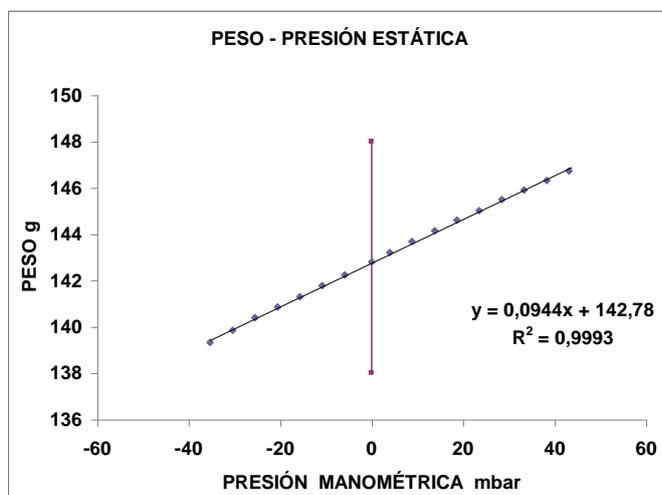


Figura 2. Peso del vial - presión estática generada por cambio de altura (la línea roja indica la cota cero.)

En la Figura 3 se recoge el comportamiento del volumen frente al cambio de presión, su comportamiento es también lineal, de lo que se deduce que para el sistema los cambios dentro de los experimentos son muy pequeños, y sus incrementos pueden considerarse como infinitesimales.

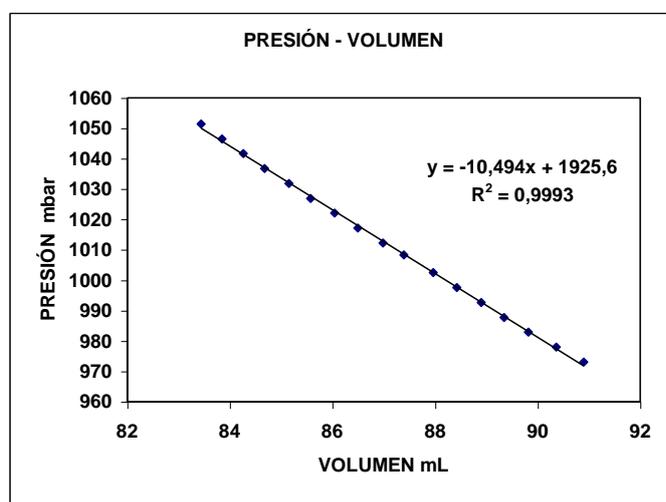


Figura 3. Curva presión – volumen.

4 - De la figura 4 se deduce la equivalencia en milibares por gramo de peso ganado o perdido dentro del vial. 1 g acumulado, o desacumulado, supone ± 10.69 mbar, y ± 10.90 cm de altura de agua a presión de 1000 mbar y temperatura de 293.15 K.

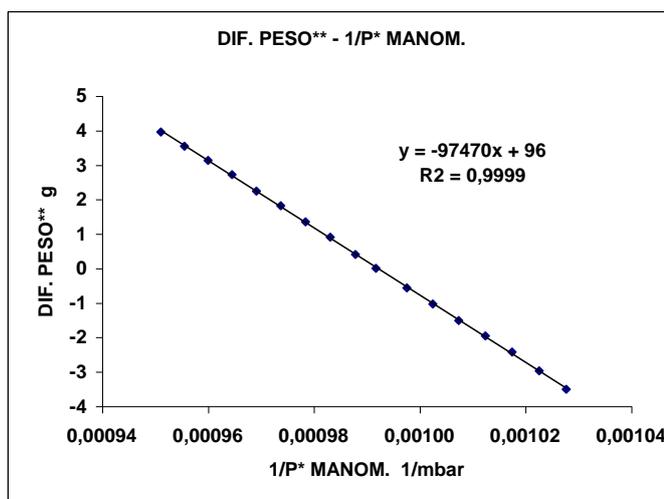


Figura 4. Dependencia del acumulado, o vaciado neto, que se produce en el vial con el inverso de la diferencia de presión referenciada a P = 1000 mbar y T = 293.15 K

Estos datos permiten calcular la relación del error en altura y peso, el flexómetro empleado tiene como división más pequeña un mm, que en variación de peso supone 0.0092 g. La balanza tiene como límite de peso la centésima del gramo, que supone en altura 1.09 mm. Se puede concluir que los errores que se cometen en las medidas de longitud y peso tienen un valor próximo a 1 mm y 1 centigramo, que coinciden con las sensibilidades del flexómetro y de la balanza.

Referencia de datos y gráficas archivo EXCEL: 20110218001 CURVA P-V II

Resultados

5.3. Dependencia del volumen del vial con el flujo volumétrico de infusión: efectos de la presión dinámica.

En la figura 5 se observan los efectos de la acumulación y la desacumulación generados por la resistencia de la tubería al flujo, en este caso de: 8, 6, 4, 2 y 1 mL/min. Cada escalón está formado por dos curvas, una creciente y otra decreciente, ambas exponenciales, y el máximo de acumulación en peso para cada flujo es directamente proporcional a éste. Los decrementos del flujo de 8 a 2 mL tienen un intervalo de 2, mientras que el último de 2 a 1, por ello la recta atraviesa éste último peldaño por la diagonal.

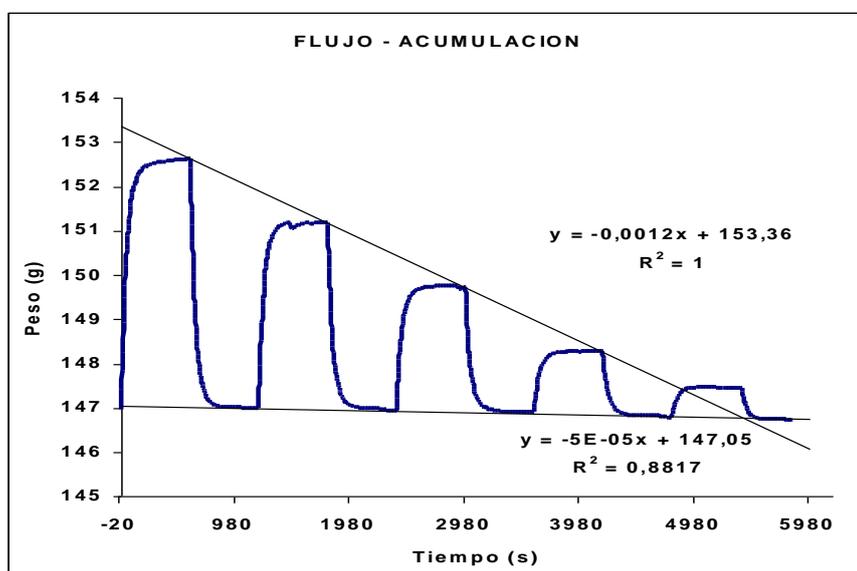


Figura 5. Variación del (peso = 1* volumen) por efecto de la presión dinámica ejercida al infundir a diversos flujos.

En la figura 6 se recoge la relación lineal entre la diferencia de peso generada y el flujo de infusión, de la gráfica se concluye que por cada 1 mL/min que se modifica el flujo supone 0.72 g de variación de peso (= volumen), para agua con densidad supuesta de 1 kg/L.

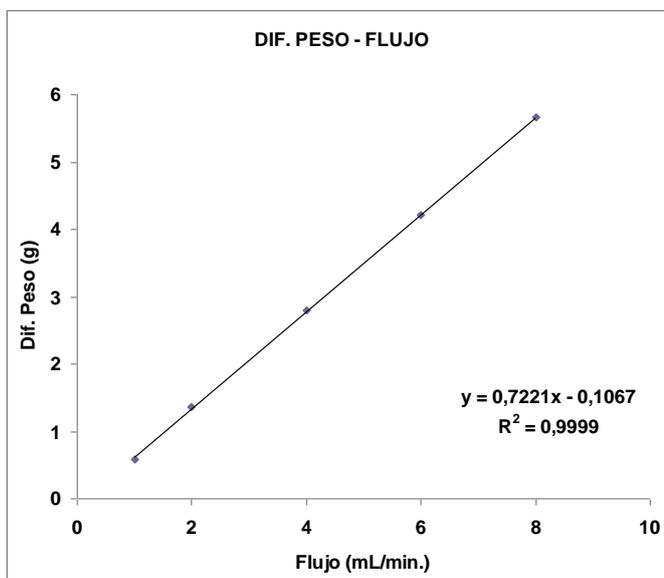


Figura 6. Acumulación neta frente al flujo

La figura 7 recoge las curvas de acumulación y desacumulación del volumen gaseoso y la correspondiente curva exponencial de ajuste:

$$y = y_0 + A_1 \cdot e^{-\frac{x}{t_1}} \quad \text{Ec. 1}$$

Los comportamientos de acumulación y desacumulación cumplen con el modelo cinético de orden 1 como muestran los valores de ajuste y los cuadrados de los coeficientes de correlación (de 0.996 a 0.999.)

El volumen total del mezclador es igual al volumen del líquido más el volumen del aire, siendo el valor de la suma constante, si aumenta uno debe disminuir el otro. La variación del peso la aporta mayoritariamente el líquido, por lo tanto la pérdida de peso implica un aumento de volumen aéreo. Puede observarse, en las cinco curvas decrecientes, como los diferentes flujos disminuyen el volumen proporcionalmente a su valor.

Resultados

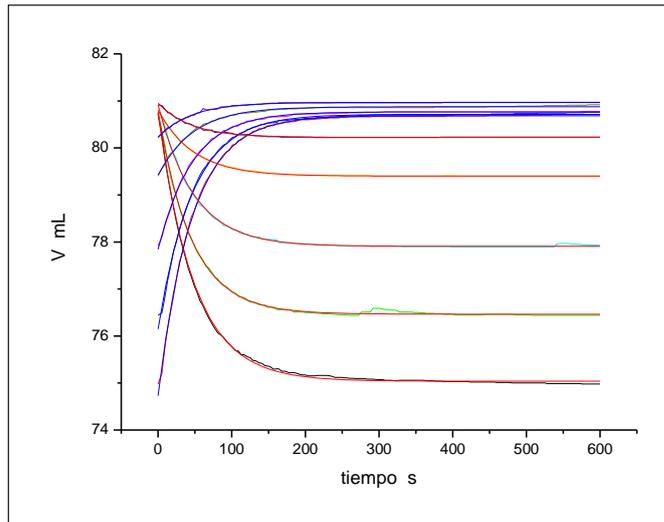


Figura 7. Curvas de acumulación (rojas) y desacumulación (azules) de la figura 5 y sus correspondientes curvas exponenciales de ajustes $y = y_0 + A_1 e^{(-x/t_1)}$, $A_1 > 0$ curva decreciente y $A_1 < 0$ curva creciente

Las figuras 8, 9 y 10 recogen como se relacionan gráficamente los valores de los parámetros de ajuste de la ecuación 1 (V_0 , t_1 y A_1) con el flujo.

En la figura 8 se recoge la relación del flujo con el término independiente V_0 , según el tipo de exponencial., Recta casi horizontal, para la acumulación, recta decreciente de marcada pendiente para la desacumulación.

Se observa que la recta de acumulación se desvía ligeramente de la horizontal (línea punteada) cuando lo esperado es que se mantenga en el plano horizontal, dicha desviación guarda una relación proporcional con el flujo, su coeficiente de correlación y su bondad son muy bajos al ser las medidas muy pequeñas, y próximas al error de las mismas, como se deduce del valor de la pendiente y de la ordenada en el origen de la recta de ajuste; lo mismo ocurre y se explica al comentar la figura 10.

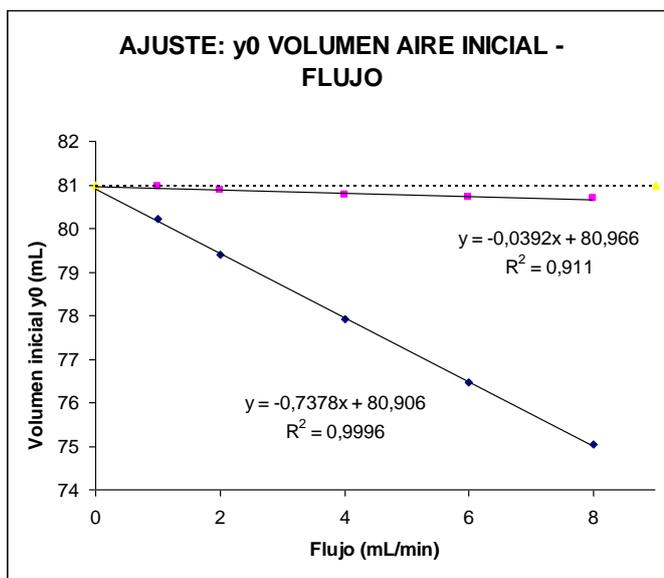


Figura 8. Dependencia del volumen inicial calculado frente al flujo para las acumulaciones y las desacumulaciones de la gráfica 7

La figura 9 recoge los tiempos de residencia frente al flujo se puede observar que el comportamiento vibra sobre una línea horizontal pero no presenta sesgos.

El tiempo medio de residencia se define como el cociente del volumen (V) entre el flujo volumétrico (q) y la constante cinética se define como la inversa del tiempo medio de residencia por lo que se deduce que si el tiempo medio de residencia no presenta sesgos la constante cinética tampoco los presentará.

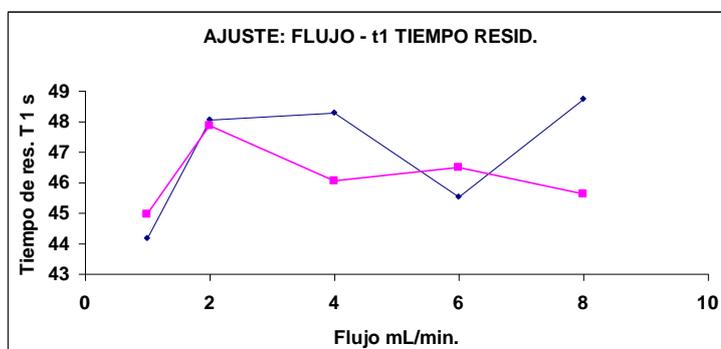


Figura 9. El tiempo medio de residencia t1 frente al flujo (la constante cinética no está sesgada.)

Resultados

En la figura 10 se representa la variación del factor del término exponencial A_1 , tanto para la acumulación, recta decreciente, como para la desacumulación, recta creciente, es patente que existe proporcionalidad entre A_1 y el flujo.

La gráfica de la suma de los términos de acumulación y desacumulación, que es la recta casi horizontal, muestra que el sesgo que se observó para el volumen inicial en la figura 8 también está presente en el coeficiente A_1 .

La causa de esta alteración hay que buscarla en las partes no rígidas del sistema, como el tapón de goma y los tubos de teflón. Cuando se enciende la bomba, la carga dinámica generada hace que el tapón se deforme en su cara interna, muy probablemente los tubos de teflón modifiquen ligeramente su volumen. Un tercer factor es el hecho de que las jeringas y sus émbolos son de material plástico y también sufren deformación por el empuje de la bomba. Al parar la bomba, el sistema devuelve lo acumulado por carga dinámica porque la deformación es elástica, este hecho hace que la desacumulación sea un poco mayor que la acumulación y proporcional a la causa, el flujo.

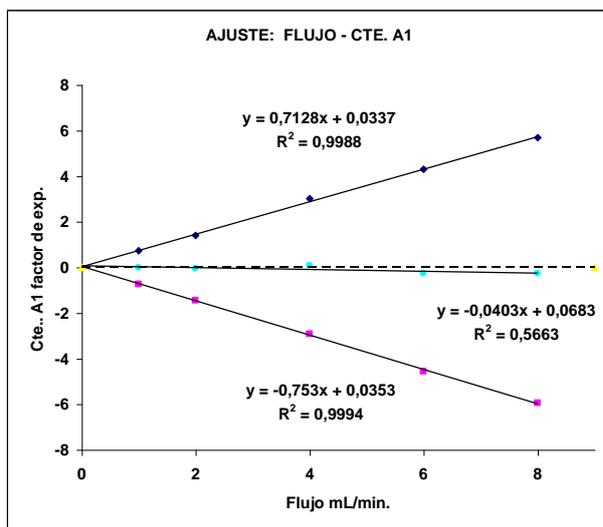


Figura 10. Dependencia del factor del término exponencial A_1 frente al flujo para acumulación y desacumulación, así como la suma de ambos.

De los resultados presentados ya se puede plantear un estudio teórico del problema. El experimento termodinámicamente es un sistema simple con

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

dos fases líquida y gaseosa, en el que hay que considerar las variables presión, temperatura y volumen de las cuales dos son independientes.

Por las condiciones experimentales la fase gaseosa puede considerarse que está en equilibrio estático e isotérmico. Y la ecuación que define su comportamiento va a depender del coeficiente de compresibilidad isotérmico.⁹⁸⁻⁹⁹

$$\chi_T = -\frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial P} \right)_T \quad \text{Ec. 2}$$

la variación de volumen se puede plantear como:

$$dV = -V\chi_T dP \quad \text{Ec. 3}$$

que en forma integral resulta:

$$\int_{V_0}^V \frac{dV}{V} = - \int_{P_0}^P \chi_T \cdot dP \quad \text{Ec. 4}$$

como $T = \text{cte}$, χ_T se comporta como una constante, por lo que:

$$V = V_0 \cdot e^{-\chi_T \cdot \Delta P} \quad \text{Ec. 5}$$

La ecuación 5 expresa que el volumen final depende del volumen inicial influido exponencialmente por el producto de la presión y el coeficiente de compresibilidad isotérmica, ver gráficas de la figura 7.

Referencia de datos y gráficas archivo EXCEL: 20110416002 RAMPA DE LA PIRAMIDE

Resultados

5.4. Experimento de máximos y mínimos.

La finalidad de este experimento fue demostrar que el intervalo para los cambios de peso generados por la variación de la altura (P_1) y los generados por el flujo (P_2), dentro de los límites experimentales impuestos, son del mismo orden de magnitud y se reparten en una proporción próxima al 50%. Como las dos variables independientes influyen sobre la misma variable dependiente, la presión, sus efectos se suman ($P_T = P_1 + P_2$) \rightarrow ($A_T = A_1 + A_2$), lo que se ilustra en la figura 11, donde se representa peso del mezclador frente al tiempo. En un primer experimento, partiendo de una línea base de 149.75 g, al poner en marcha la bomba se acumulan 5.16 g, y cuando ésta se apaga, el sistema de forma espontánea desacumula 5.12 g, y a continuación al bajar la altura de salida se disminuye el peso en otros 6.54 g, en total 11.66 g.

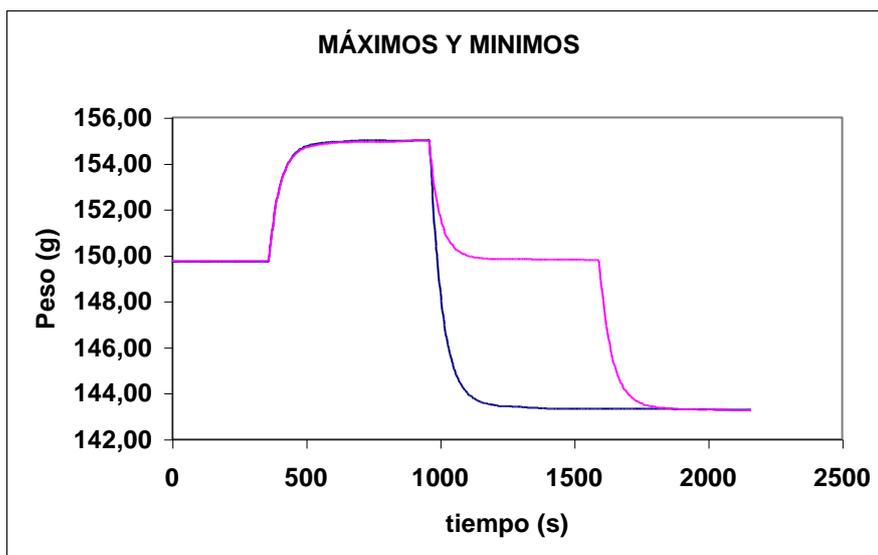


Figura 11. Intervalos de acumulación y desacumulación en las condiciones extremas de experimentación.

En un segundo experimento se obtuvo una acumulación de 11.63 g, en las mismas condiciones de altura inicial máxima y flujo máximo, pero, una vez terminada la fase de acumulación, se varió la altura de la boca de salida, y al mismo tiempo se apagó la bomba, lo que generó un vaciado suma de los efectos del flujo y del cambio de altura, como se recoge en la tabla I.

| | Peso / g | |
|-----------------------------------|----------------|---------------|
| Línea Base | 149.75 | |
| Proceso | Peso total / g | Peso neto / g |
| Acumulación | 154.91 | 5.16 |
| Desacumulación | 149.79 | 5.12 |
| Cambio de altura | 143.25 | 6.54 |
| Desacumulación + cambio de altura | 143.27 | 11.63 |

Tabla I Datos de la Fig.11, el peso neto indica la amplitud del cambio:

En la figura 12 se muestran las tres curvas exponenciales crecientes de los valores del volumen de aire frente al tiempo, y, por lo tanto, desacumulación de líquido. Se puede comprobar que los tiempos de estancia media t_1 , $t_{1\text{flujo}} = 41.18$ s para el efecto causado por el flujo, $t_{1\text{alt}} = 48.18$ s para el efecto de altura, y $t_{1\text{suma}} = 47.81$ s para la suma de efectos, no pueden considerarse como si fueran dos fenómenos de decrecimiento exponencial independientes relacionados a través de la media armónica (H)), $t_{1\text{suma}} = t_{1\text{alt}} * t_{1\text{flujo}} / (t_{1\text{alt}} + t_{1\text{flujo}}) = 22.20$ s.

El valor de t_1 de la suma es muy próximo al valor t_1 obtenido por efecto de la altura, y su cociente es $47.81/48.18 = 0.992$; parece indicar que la acumulación influye ligeramente en la velocidad de cambio porque provoca una pequeña variación en el volumen de gas contenido, y esa modificación es un poco mayor para la suma de los dos efectos, ya que se influye en la amplitud de la exponencial, es decir la amplitud de los dos efectos al unísono es la suma de las amplitudes respectivas cuando actúan solos, pero la velocidad de cambio solo depende del volumen. Ahora bien, ha de establecerse de qué volumen es la dependencia, si solo es debido a la variación de altura, o consecuencia de las dos causas.

Resultados

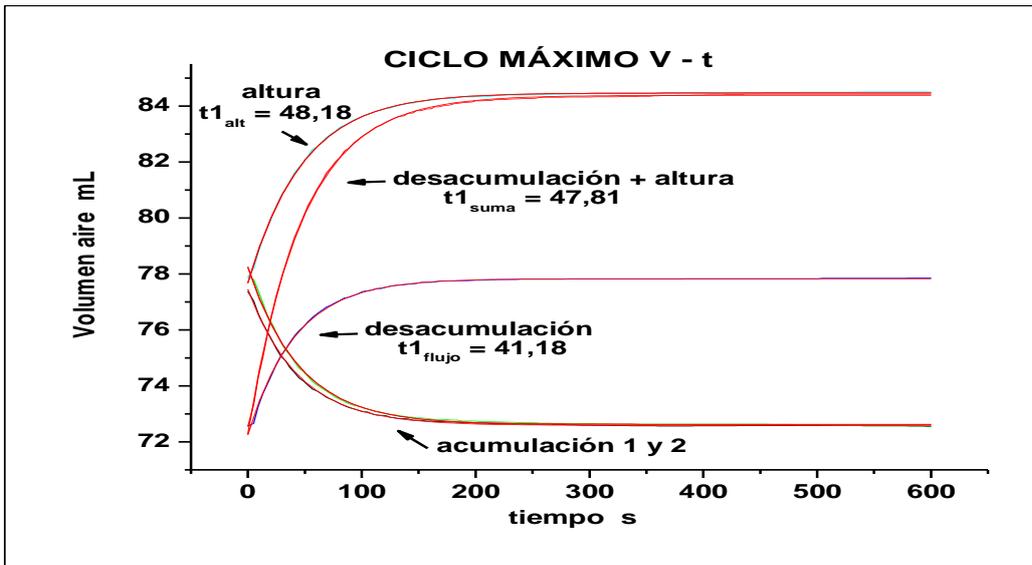


Figura 12. Ajuste de las curvas de acumulación y desacumulación en condiciones experimentales máximas.

Esto se explica teniendo presente que la acumulación y desacumulación debidas al flujo tienen un camino de ida y vuelta, que en el desarrollo del experimento no se genera modificación final de la presión ni del volumen del sistema, pero con la variación de la altura si se produce este cambio final, y es la cinética del cambio la que se expresa de forma predominante. Ciertamente, aquí no se está aportando la relación de efectos con un estadístico que las relacione, pero esta forma de pensar es coherente con los resultados del experimento anterior donde t_1 no depende del flujo ni de la amplitud.

Referencia de datos y gráficas archivo EXCEL: 20110420004 CICLO MAX I comb. 20005 II

5.5 Influencia del flujo y de la altura en el mezclador a diferentes volúmenes del contenido.

Una vez realizado el ajuste matemático de las curvas de los diferentes experimentos realizados a distintos volúmenes, flujos, y alturas, los resultados se recogen en seis gráficas que se generan al representar para la acumulación, la desacumulación y los cambios de altura, los valores de las amplitudes A_1 y de las tasas de cambio t_1 frente a la inversa del desplazamiento de cada curva exponencial $1/y_0$, y se recoge para los diferentes volúmenes empleados agrupando los experimentos por igualdad de flujo y altura. En las gráficas 13 y 14 se muestran los agrupamientos para la amplitud A_1 .

Puede observarse que las diferentes curvas se aglutinan en cinco grupos dependiendo del flujo al que fueron realizados los experimentos, los valores son positivos y decrecientes para la acumulación, y negativos y crecientes para la desacumulación, ya que se estudia el comportamiento con el volumen del gas y no del líquido contenido.

También se observa que los valores de la acumulación y la desacumulación, son simétricos respecto al eje de las x , es decir simétricos para el inverso del volumen expresado como $1/y_0$; su comportamiento se ajusta a una ecuación exponencial que, a valores pequeños de volumen, convergen a la vez que aumenta su imprecisión por estar los datos próximos al límite de medida de la balanza, al producirse en esta zona muy poca variación de volumen y, por lo tanto, de peso.

De ambas gráficas se concluye, al igual que anteriormente, que la amplitud del cambio es proporcional al volumen del gas contenido y al flujo de infusión, siendo las relaciones exponencial para la inversa del volumen y proporcional para el flujo.

Resultados

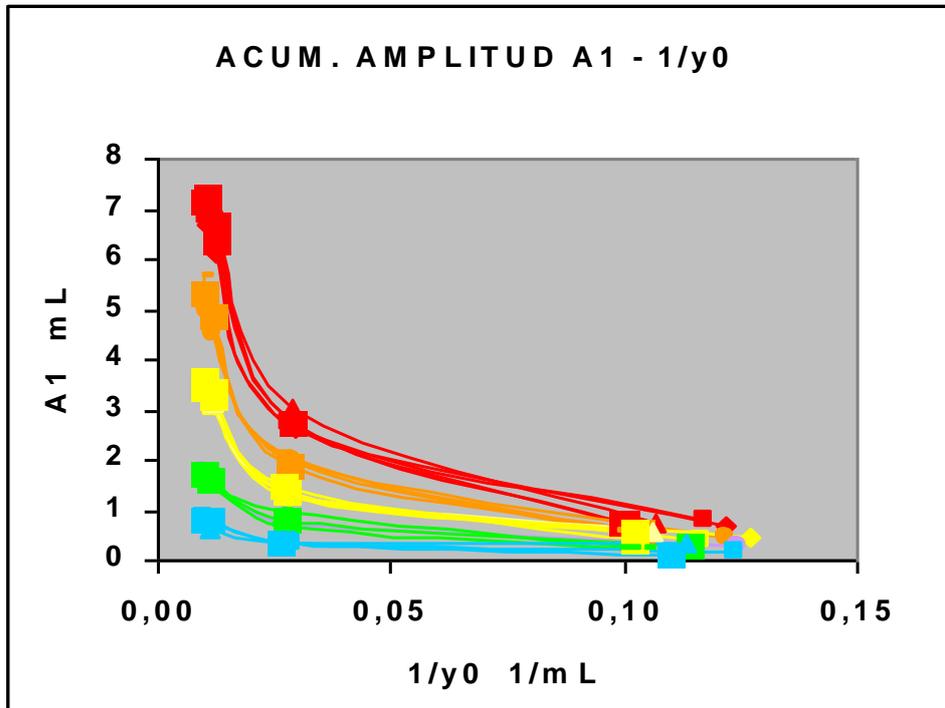


Figura 13. Amplitud de acumulación frente a la inversa del volumen límite.

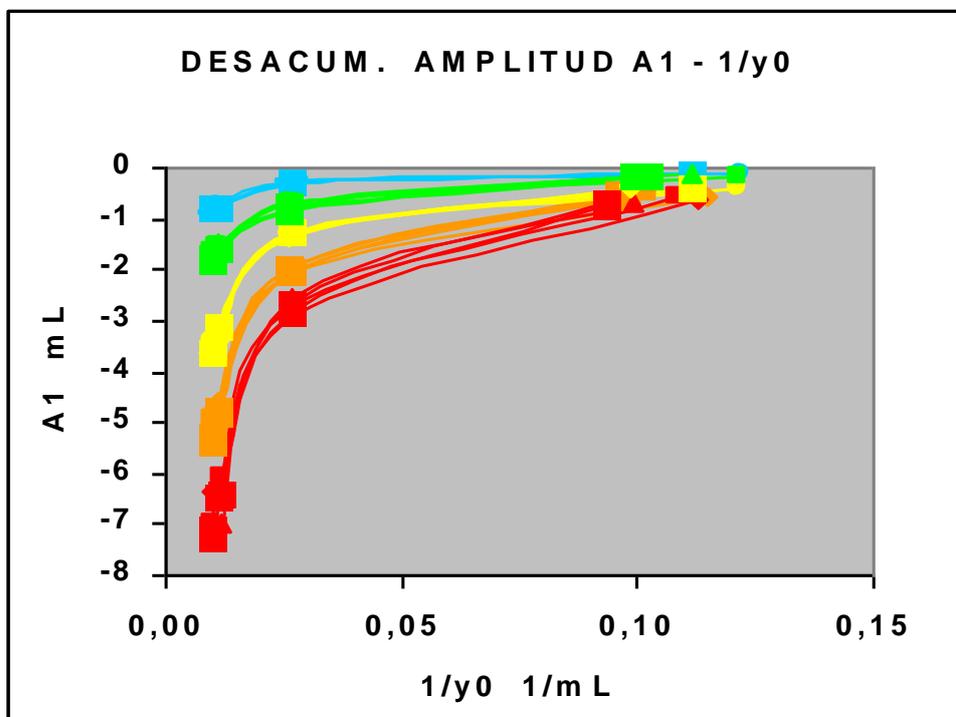


Figura 14. Amplitud de la desacumulación frente a la inversa de V límite.

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

La figura 15 muestra la variación de la amplitud por cambio de altura con al inverso del volumen, las curvas se apiñan en un solo manojo, que a volúmenes bajos se abre como un ramillete, lo cual se achaca a dos factores. Uno debido a la mayor imprecisión en los volúmenes ya que los pesos medidos están en el límite de medida de la balanza.

Por otra parte, aumenta el error experimental porque las variaciones en los ajustes de las alturas, a volúmenes tan pequeños, adquieren mayor importancia.

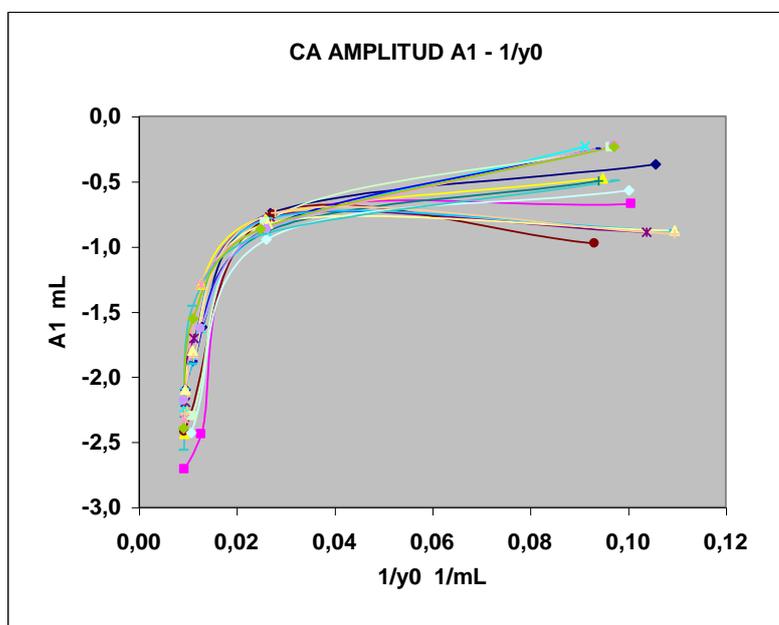


Figura 15. Amplitud por cambio de altura frente 1/V.

Cuando se analizan los grupos de gráficas correspondientes a la velocidad de cambio, es decir las representaciones de t_1 frente al inverso del volumen $1/y_0$, figuras 16 acumulación 17 desacumulación y 18 cambio de altura

Lo primero que se aprecia es que las curvas se apiñan, por lo que su comportamiento no depende del flujo, dependen exponencialmente del inverso del volumen.

Resultados

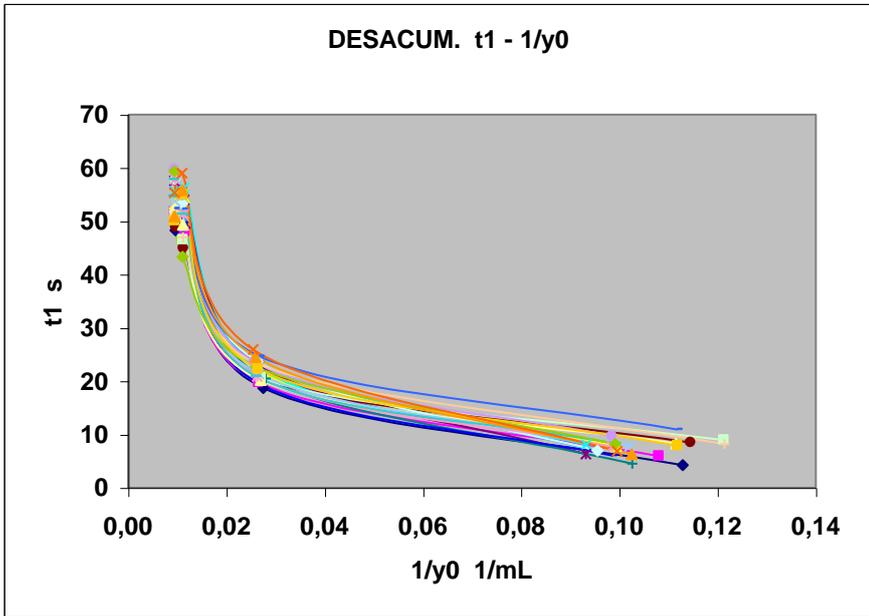


Figura 16. Tasa de cambio para la acumulación.

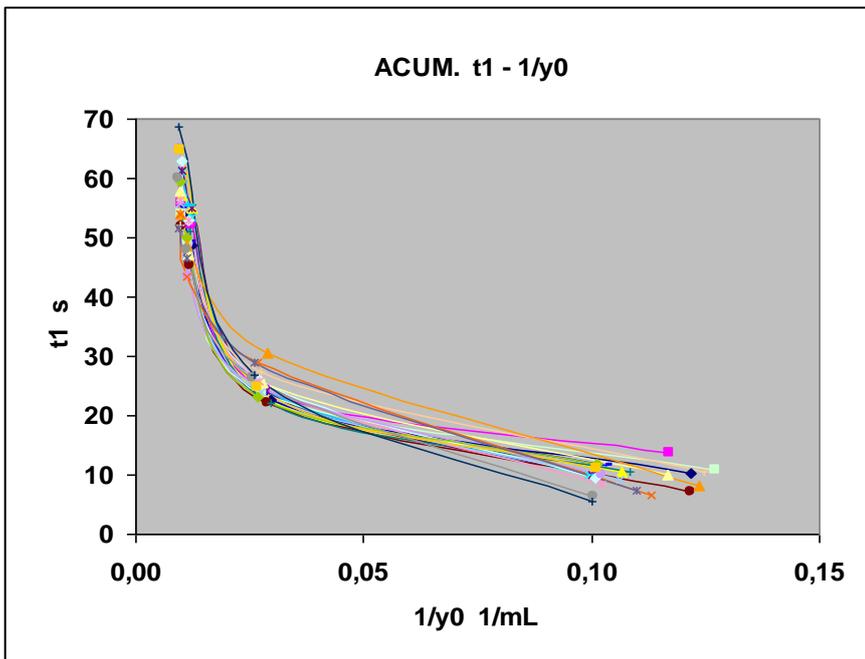


Figura 17. Tasa de cambio para la desacumulación.

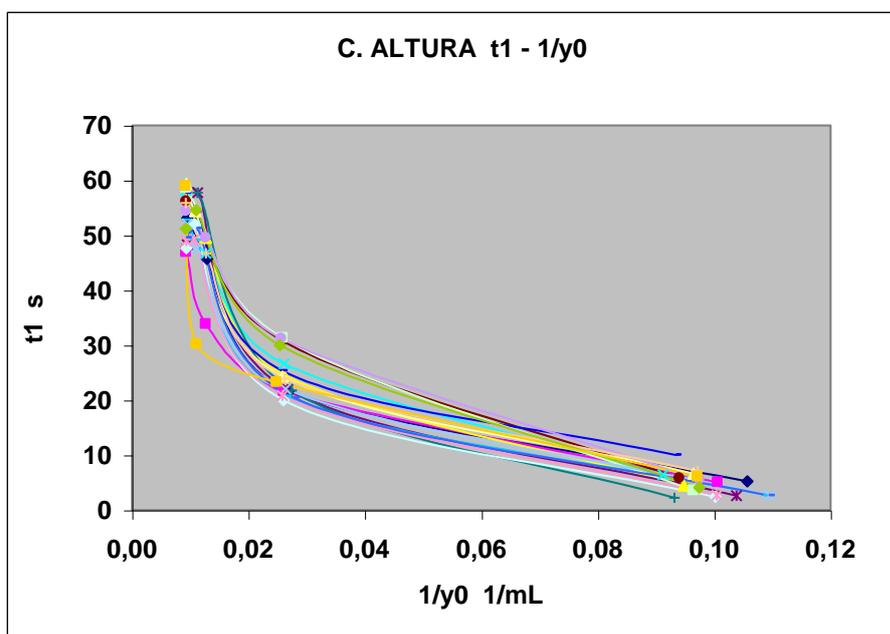


Figura 18. Tasa de cambio para la variación de altura.

Examinando al unísono las gráficas; 16, 17 y 18, correspondientes a la acumulación, desacumulación y el cambio de altura, se puede observar que la acumulación genera valores un poco más altos de t_1 , lo que se aprecia con mayor claridad para volúmenes grandes, la desacumulación genera valores intermedios, mientras que el cambio de altura produce, a volúmenes altos, unos valores similares a la desacumulación; sin embargo, para volúmenes pequeños, en la acumulación los valores de t_1 son ligeramente inferiores a los de la desacumulación, esto es debido a que el sistema percibe la acumulación como una acción reductora del volumen del gas con un volumen mayor al inicial, ya que sería el inicial más la amplitud lograda. El cambio de altura, siempre en descenso, genera un aumento del volumen de gas, el sistema lo considera como un volumen cuyo valor es igual al inicial menos la amplitud de cambio; sin embargo, la desacumulación es una acción restauradora que lleva al sistema a sus valores de origen, y es el volumen inicial el que rige para la desacumulación, siendo su comportamiento intermedio entre la acumulación y el cambio de altura.

Referencia de datos y gráficas archivo EXCEL: COEFICIENTES CICLOS 2 II.

Resultados

5.6. Determinación de la suma de efectos al aplicar conjuntamente un flujo constante y un cambio de altura, frente a los respectivos efectos individuales del flujo y la altura, separados y escalonados en el tiempo.

En la figura 19 se representa un conjunto de experimentos ligados y escalonados resultado de combinar el cambio de altura con un flujo constante, la gráfica recoge dos bloques:

Primer bloque; (línea azul) acumulación por flujo y sincronizados desacumulación por parada de bomba más cambio de altura.

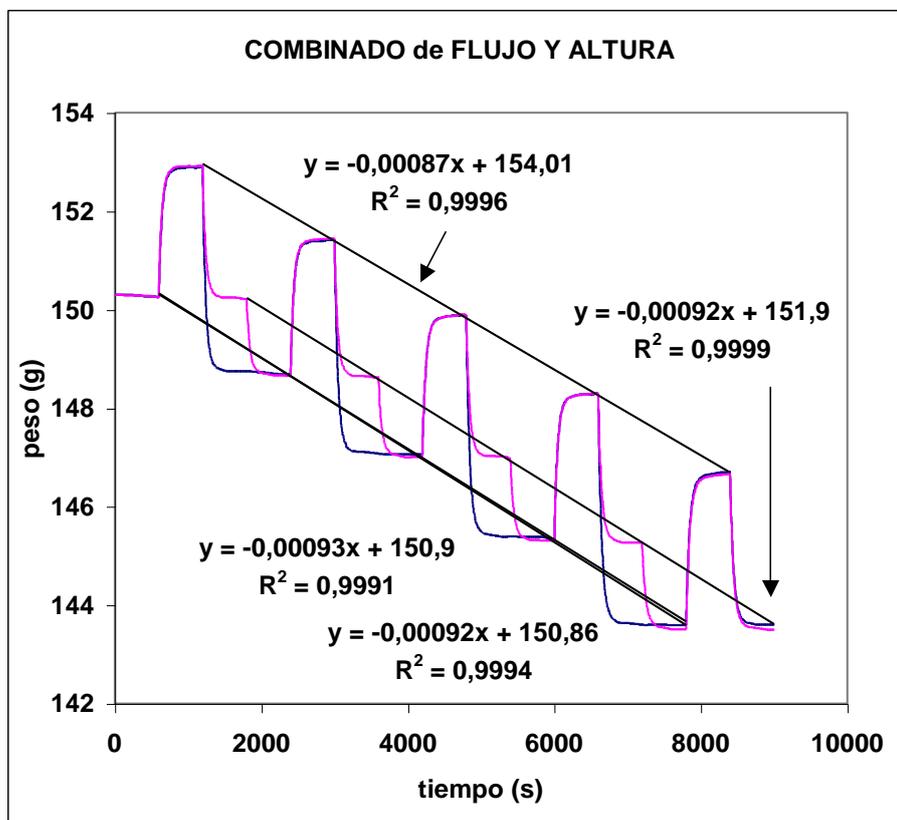


Figura 19. Acumulación, desacumulación y cambios de altura para un flujo constante sumado a un cambio de altura, y ambos separados.

Segundo bloque (línea roja) acumulación por flujo, desacumulación por parada de bomba, seguida de un cambio de altura

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

Lo primero que se observa es que en los tramos de acumulación, los primeros instantes de las desacumulaciones y al final de las curvas de desacumulación sincronizada las dos gráficas se superponen.

En la parte media de las desacumulaciones, la desacumulación sincronizada y la independiente más posterior cambio de altura se separan, esto está causado porque la amplitud del cambio para las desacumulaciones sincronizadas es la suma de la aportación al cambio debido al flujo y a la altura. Sin embargo, en el caso de la desacumulación y el cambio de altura consecutivas, primero se desarrolla la curva que se genera por efecto de la acumulación, seguidamente se produce la curva motivada por el cambio de altura; se ha de tener en cuenta que se modifica la altura a la mitad del periodo que se emplea para realizar la desacumulación sincronizada, lo que da lugar a la formación de una figura semejante a un ciclo de histéresis de forma rectangular y con vértices irregulares.

Si se unen entre sí e independientemente los máximos de acumulación, los mínimos de desacumulación, los mínimos de cambio de altura y los mínimos del efecto combinado de desacumulación más cambio de altura se generan cuatro líneas rectas paralelas, todas con valores de los coeficientes de correlación de Pearson próximos a 1.

En la parte inferior derecha de la gráfica se puede observar que las rectas de los mínimos del efecto combinado y del cambio de altura divergen ligeramente, este hecho está producido por que las curvas exponenciales no llegan a su valor límite y no cortan en el mismo valor de n vidas medias; si bien en un solo ciclo la diferencia es inapreciable, no así a lo largo de varios ciclos.

La pendiente de los máximos es la que más diferencia muestra con las demás, ya que es la que está más influenciada por las deformaciones de las partes plásticas al sufrir el empuje del flujo.

Estudiando, para la acumulación por flujo (AC), la desacumulación y el cambio de altura sincronizados (SIN), el cambio de altura (CA), y la

Resultados

desacumulación (DE), los parámetros de ajuste de las diversas curvas de acumulación y desacumulación se observa que los parámetros de ajuste de las curvas exponenciales se ven claramente modificados por el progresivo descenso de altura. Para cada ciclo de acumulación, desacumulación y cambio de altura el valor del peso inicial es el peso final del ciclo anterior, los volúmenes del líquido y del gas dentro del mezclador han variado ligeramente, y aunque los ciclos son muy similares no pueden ser exactamente iguales por lo que se trata de un comportamiento que presenta la característica de la geometría fractal, casi iguales pero diferentes. Esto se puede observar en las figuras 20 a 31 donde se recogen representados, frente a la altura, los valores de los parámetros de ajuste a curvas exponenciales que cumplen con la ecuación general:

$$y = y_0 - A_1 \cdot e^{-\frac{t}{t_1}} \quad \text{Ec-6}$$

Expresión que genera curvas exponenciales crecientes de techo acotado para valores de A_1 negativos, y curvas exponenciales decrecientes de suelo acotado para valores de A_1 positivos.

Las figuras 20 a 23 recogen los valores del desplazamiento y_0 que es el valor al que tiende la curva exponencial, por lo que es el techo y suelo respectivamente para curvas crecientes y decrecientes, en absoluta concordancia con la figura 19 sus coeficientes de correlación son próximos a 1.

La figura 20 recoge las gráficas de los valores y_0 de las acumulaciones para los dos bloques experimentales, resultando superponibles ya que los empujes de la bomba son iguales en ambos casos.

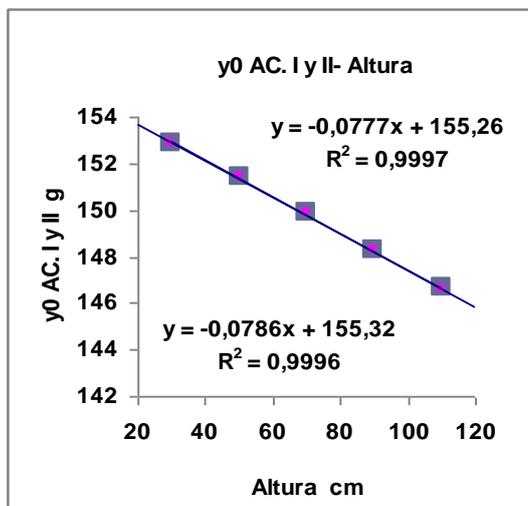


Figura 20. Acumulación I y II

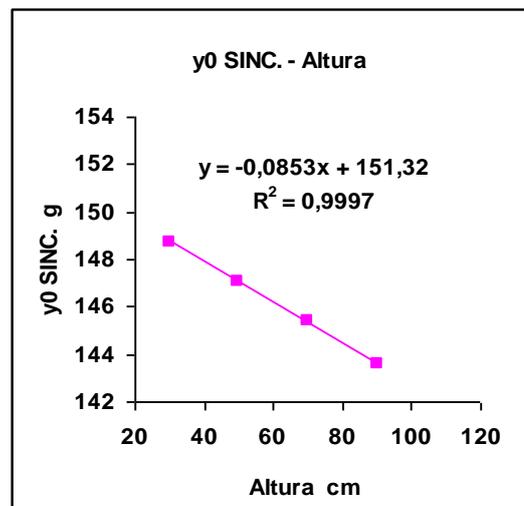


Figura 21. Sincronizada (DE + CA)

Las figuras 21 y 22 recogen los valores y_0 mínimos al comparar los términos independientes de las dos rectas de ajuste, su diferencia 0.03 g, equivalente a una altura de 3.27 mm, es un error experimental asumible, la diferencia de las pendientes (0.0005 g) incrementa este error para 80 cm en 0.04 g y para 120 cm en 0.06 g, equivalentes a 4.36 y 6.54 mm, que sumados a los 3.27 anteriores ya empiezan a tener unas diferencias apreciables de 7.63 y 9.81 mm, divergencia que se observa con claridad en la figura 19.

Al comparar las pendientes de las figuras 20 y 23 se observa una clara diferencia: 0.0777 y 0.0836, siendo la pendiente de la desacumulación más próxima a las de las figuras 21 y 22 por estar menos influenciada por la elasticidad del sistema.

Cuando se cotejan los términos independientes se obtiene una diferencia de 2.42 g debidos al empuje de la bomba, que equivale a una diferencia de altura de 270.4 mm.

Resultados

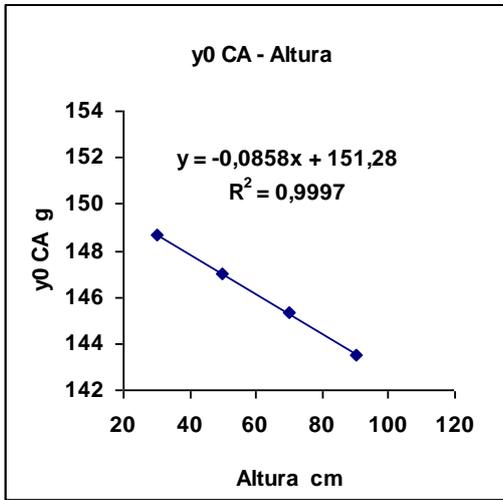


Figura 22. Cambio de altura.

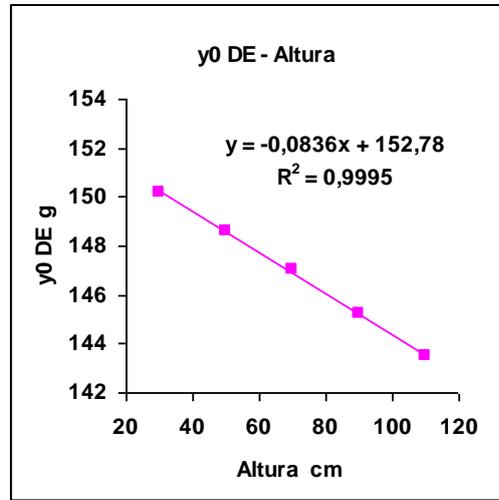


Figura 23. Desacumulación.

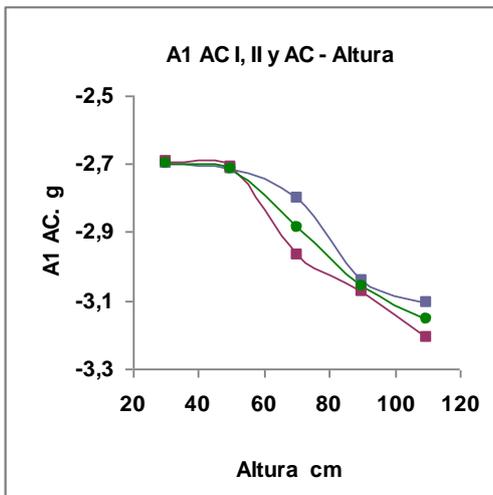


Figura 24. A₁ en AC I y II y AC media.

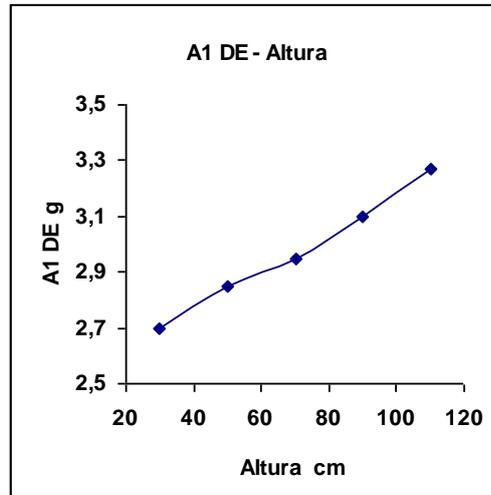


Figura 25. A₁ Sincronizado.

Del análisis de las amplitudes (A_1) de las ecuaciones exponenciales, que multiplica al término exponencial, figuras 24 a 27, se sigue que en ninguna de las gráficas se observa un comportamiento lineal.

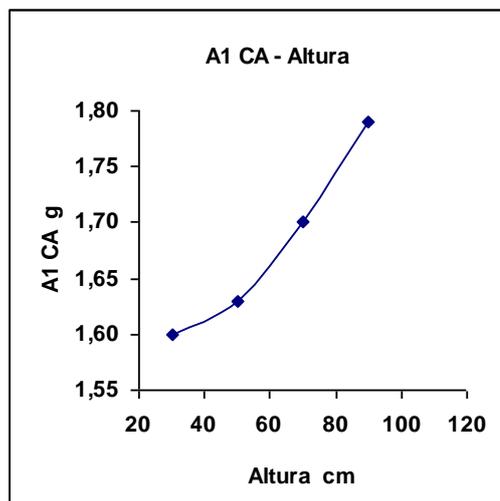


Figura 26. A_1 Cambio de altura.

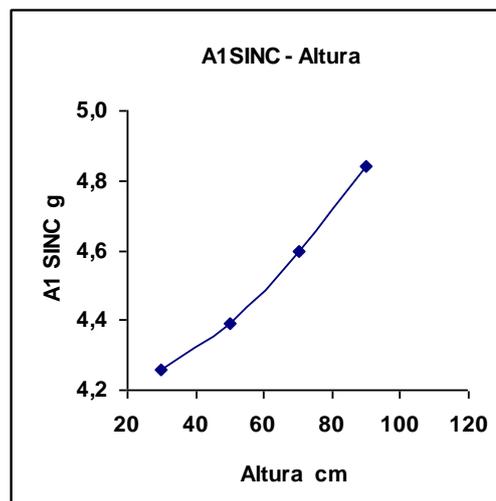


Figura 27. A_1 Desacumulación.

En la figura 24 se observa que la amplitud toma valores negativos para las acumulaciones por tener éstas un comportamiento creciente, y al ser dos los bloques y tener dos grupos de acumulaciones es posible obtener un comportamiento medio. Tal como puede esperarse, los valores absolutos de A_1 para las acumulaciones y las desacumulaciones tienen valores similares (véanse las Figuras 24 y 27). Los valores promedios para las amplitudes en estos experimentos han sido aproximadamente de 3 g para las acumulaciones y desacumulaciones producidas por el flujo, de 1.7 g para los cambios de altura, y de 4.7 g para los dos efectos actuando al unísono, es decir la suma de los valores de los dos efectos cuando actúan separados.

La tasa de cambio t_1 puede analizarse en las figuras 28 a 31, donde lo primero que se aprecia es que siempre crece, no linealmente, presentando un comportamiento variable de unas gráficas a otras al igual que ocurría con la amplitud.

Resultados

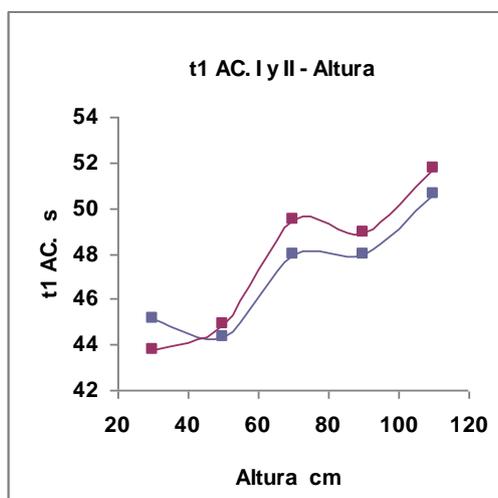


Figura 28. t_1 en AC I y II

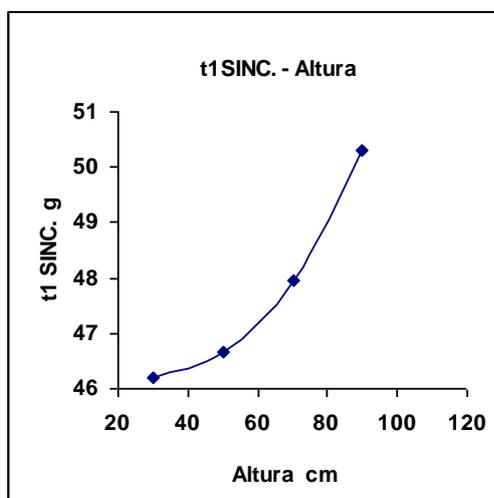


Figura 29. t_1 Sincronizado

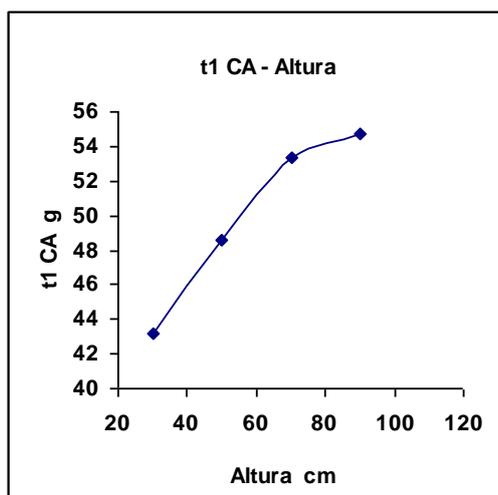


Figura 30. t_1 Cambio de altura

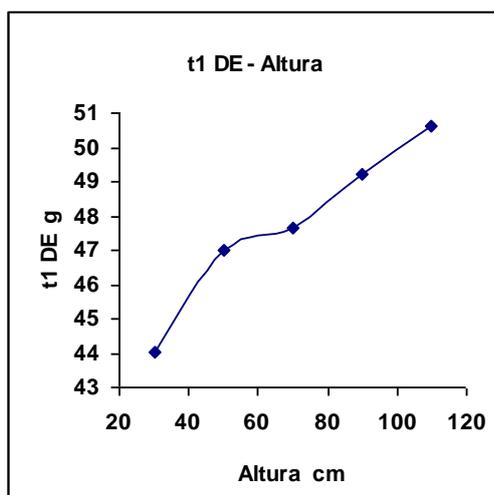


Figura 31. t_1 Desacumulación

El comportamiento de los diferentes parámetros y su ajuste a una ecuación dada va a depender mucho del haz de curvas exponenciales que se obtienen al calcular con ORIGIN®, los valores de las gráficas 24 a 31 se han obtenido fijando el valor de y_0 , iterando para fijar A_1 , que una vez estabilizado permite el cálculo de t_1 . Los valores de acumulación se ven influidos por no tener suficiente rigidez el sistema, lo que no ocurre con los valores del cambio de altura, pues las posibles alteraciones del comportamiento ya han sido corregidas por una desacumulación previa. Las figuras 26 y 31 recogen un comportamiento con forma de palo de hockey, lo cual permite ajustar con una

ecuación exponencial como la utilizada anteriormente, y se puede llegar a las conclusiones previamente indicadas de que la amplitud A_1 y la tasa de cambio t_1 dependen exponencialmente del inverso del volumen.

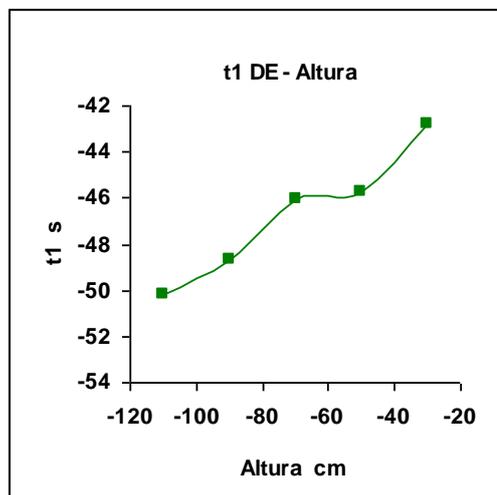


Figura 32. t_1 DE ejes negativos.

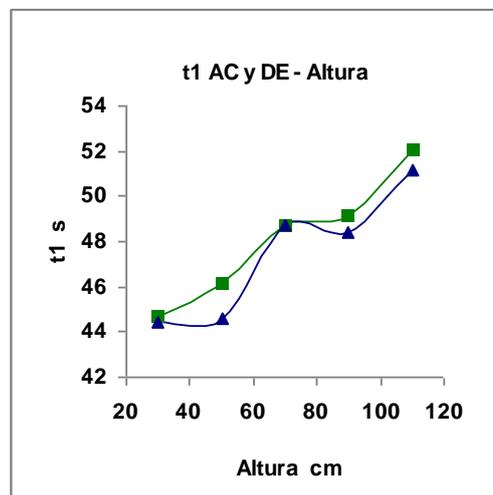


Figura 33. t_1 AC med. DE translac.

Para tener una mejor idea de cómo se ven influenciadas las acumulaciones y desacumulaciones por la no absoluta rigidez del sistema se realizaron las figuras 32 y 33.

En la figura 32 se toman los valores negativos para x e y , en este caso altura, y tasa de cambio t_1 , para trasladar estos valores de desacumulación a la gráfica de la figura 33 se suman a las x , (alturas + 140) y las y , ($t_1 + 90$), con esto se logra superponer los valores de las desacumulaciones (línea verde) a los valores promedios de las acumulaciones de los dos bloques I y II (línea azul); se puede observar que, como se esperaba, las acumulaciones tienen más variación, y que las desacumulaciones teniendo el mismo comportamiento oscilante lo expresan con menor intensidad.

Referencia de datos y gráficas archivo EXCEL: 20110421001TRACERIA GOTICA II

Resultados

5.7. Calibrado del mezclador.

Como se explicó en el apartado de material y métodos es fundamental conocer los valores de peso y volumen del mezclador sin quitar el tapón.

Se realizaron cinco repeticiones de medida para el peso máximo sin agujas, con enrase sobre la cara externa del tapón, y para el peso del vial seco sin agujas, cuyos valores medios fueron:

| | |
|--|-----------|
| Peso máximo vial lleno de agua sin agujas | 224.12 g |
| Peso mínimo vial seco sin agujas | 103.57 g |
| Volumen máximo de mezcla por diferencia de pesos | 120.55 mL |

Por sustracción de los volúmenes de penetración de las agujas, conocidas sus dimensiones, obtenemos los volúmenes máximos de mezcla con agujas enclavadas:

| | |
|--|-----------|
| V. máximo de mezcla con agujas de 90*1.2 mm enclavadas | 120.39 mL |
| V. máximo de mezcla con agujas de 120*1.6 mm a 82 mm | 120.22 mL |

Los valores medios obtenidos por pesada del desplazamiento de agua generado por el enclavado de las agujas fueron:

| | |
|--|-----------|
| V. máximo de mezcla con agujas de 90*1.2 mm enclavadas | 120.34 mL |
| V. máximo de mezcla con agujas de 120*1.6 mm a 82 mm | 120.26 mL |

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

Ante unos resultados tan coherentes no se procedió a medir por los métodos largos antes descritos. De los datos aportados podemos deducir que el valor medio empleando las agujas de punción lumbar sería 120.36 mL, y para las agujas de biopsia 120.24 mL, pudiendo tomar un valor aproximado para ambos:

| | |
|--|-----------|
| Volumen máximo de mezcla con agujas enclavadas | 120.30 mL |
|--|-----------|

Para finalizar el calibrado del mezclador queda por aportar los datos de los pesos máximos encontrados a lo largo de la evolución de las fases experimentales

| | |
|--------------------------------------|----------|
| Peso máximo para curva PV y ciclos I | 229.47 g |
|--------------------------------------|----------|

(Se efectuó con tubo de teflón de entrada ligeramente fijado, salida sin fijar)

| | |
|---------------------------|----------|
| Peso máximo para ciclo II | 226.70 g |
|---------------------------|----------|

(Se fijó en corto y firme el tubo de entrada)

| | |
|--|----------|
| Peso máximo para ciclo III y experimentos combinados | 226.45 g |
|--|----------|

(Se acortó fijación del tubo de salida)

| | |
|-------------------------------|----------|
| Peso máximo para repeticiones | 226.97 g |
|-------------------------------|----------|

(Se alargaron las fijaciones para evitar resiliencia)

| | |
|---------------------------|----------|
| Peso máximo para ciclo IV | 230.07 g |
|---------------------------|----------|

(Cambio de agujas.)

Como se explicó, estos valores dependen de las condiciones del montaje experimental, tales como la resiliencia presentada por los tubos de teflón y cuya influencia se recoge en las figuras 34 y 35

Resultados

En la figura 34 donde se recoge la variación generada sin modificar las posiciones de las agujas y de los tubos se observa un comportamiento con dos sumandos exponenciales que se explican por la influencia de dos tubos de teflón que actúan independientemente:

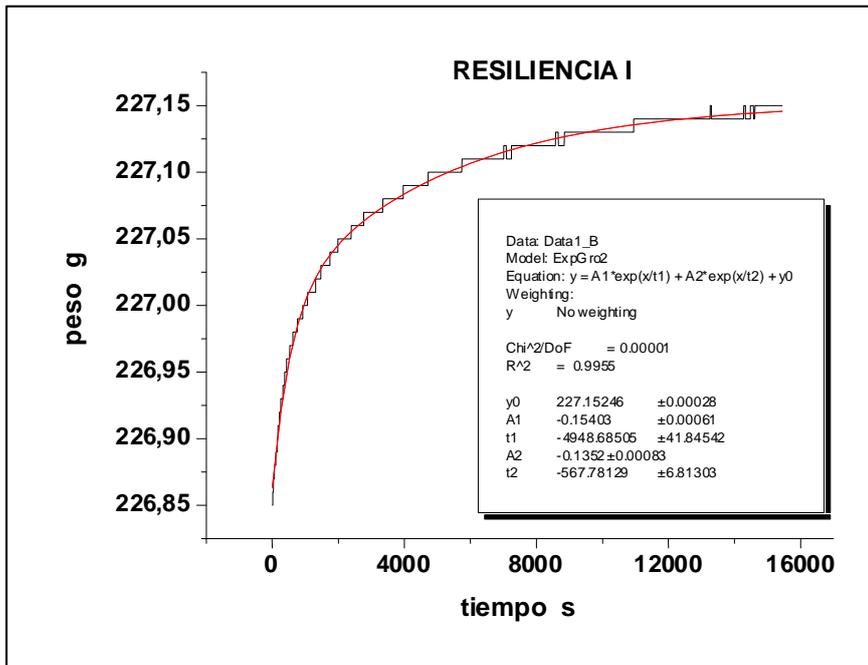


Figura 34. La resiliencia se ajusta con dos sumandos exponenciales.

$$y = y_0 + A_1 \cdot e^{-\frac{t}{t_1}} + A_2 \cdot e^{-\frac{t}{t_2}} \quad \text{Ec. 7}$$

En la figura 35 se recoge la resiliencia que se genera cuando se han optimizado las posiciones se ha conseguido anular la influencia de uno de los tubos quedando el efecto del otro y un solo sumando exponencial:

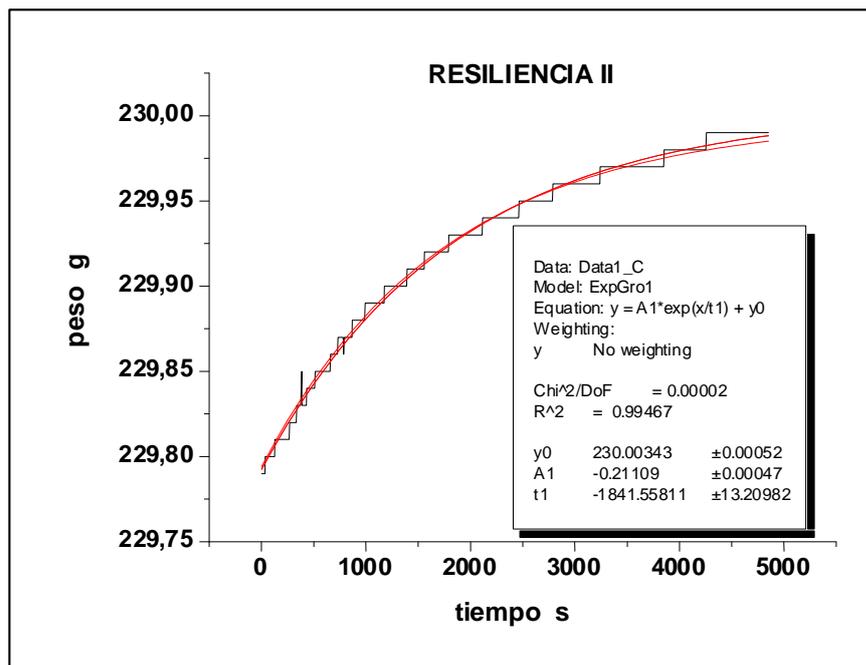


Figura 35. La resiliencia se ajusta con un sumando exponencial.

$$y = y_0 + A_1 \cdot e^{-\frac{t}{t_1}} \quad \text{Ec. 8}$$

Referencia de datos y gráficas archivo EXCEL: CALIBRADO DEL MEZCLADOR, 20110422001 RESILIENCIA I, 20110423001 RESILIENCIA II.

Resultados

5.8. Curva de declinación exponencial, picnometría dinámica.

La representación de los datos del peso bruto del sistema frente al tiempo, figura 36, genera directamente la curva exponencial y sus valores de ajuste. Es la resta del peso muerto del sistema (114.69 g), lo que da como resultado la cinética del peso neto del volumen activo, figura 37. Al dividir por el volumen activo del mezclador (120.24 mL en el caso de agujas de biopsia) se obtiene la curva de densidades, esto es picnometría dinámica, que permite estudiar, en tiempo real, la variación de la densidad en la mezcla.

Para representar la curva de densidad se pueden elegir dos caminos, en el primero, como en la picnometría clásica, habría que obtener el peso del vial lleno de solución glucosada sin agujas y enrasado en el exterior. El segundo camino es extraer este valor de los datos de la propia gráfica experimental.

Tomando el peso antes del comienzo del cambio exponencial, que se produce con el encendido de la bomba, $p = 238.93$ g, restando el peso del volumen activo ($p_g = 120.24$ g considerando densidad 1 g/mL) y restando la amplitud de cambio de la exponencial en g, que resulta ser $A_1 = 4.00$ g, se halla que el peso muerto del sistema es igual a 114.69 g.

Otra manera igualmente correcta de obtener este valor es restar al suelo de la exponencial, $y_0 = 234.85$ g, el peso del volumen activo del vial, 120.24 g, resultando 114.85 g.

También se puede obtener al restar 120.24 g del último dato en peso de la exponencial, que es de 234.94 g, y que se encuentra a 3.6 vidas medias, considerando el 91.25 % de la tasa de cambio y el restante 8.75 % como residual, lo que proporciona un resultado de 114.70 g.

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

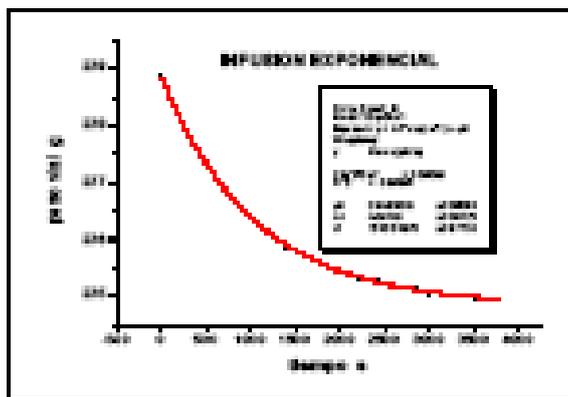


Figura 36. Peso bruto.

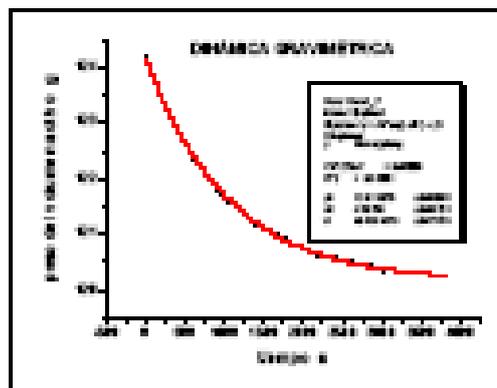


Figura 37. Peso de Vol. Activo.

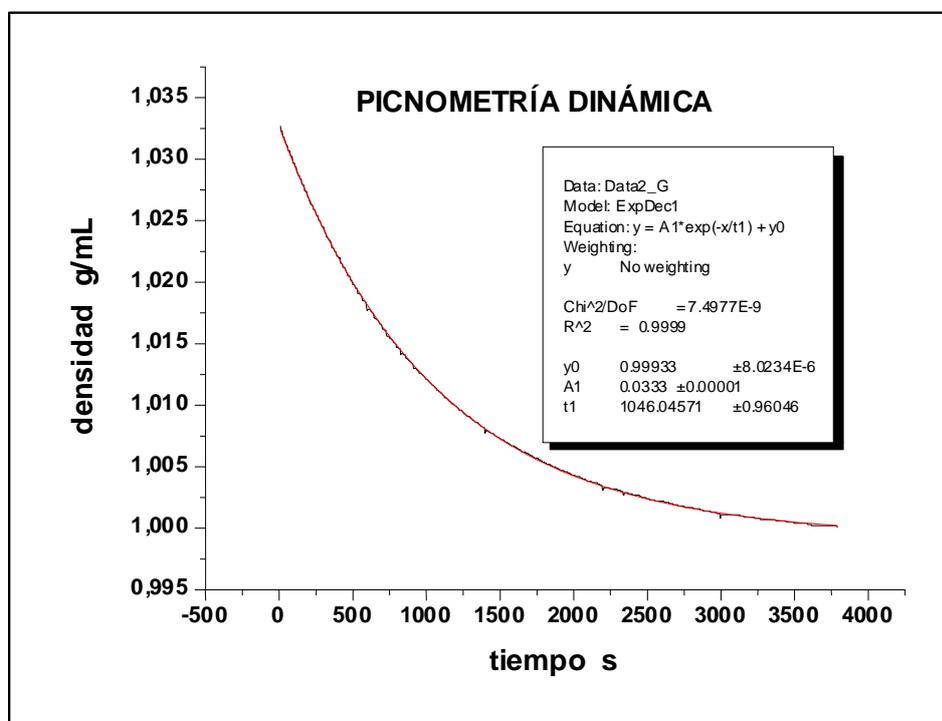


Figura 38. Variación de densidad.

El suelo de la gráfica de densidad es de $y_0 = 0.99933$ g/mL, lo que abunda en la coherencia de los resultados anteriores.

Otro dato que ratifica los resultados es el valor de la densidad encontrada al comienzo del experimento, el valor inicial del peso en el experimento es: $d = (239.32 - 114.69) / 120.24 = 1.037$ g/mL a 20.2 °C (temp. del agua)

Resultados

El valor de la densidad extraído de tablas para la solución de glucosa al 10 % p/v es de 1.0375 g/mL a 20.0 °C.

El coeficiente de determinación de la gráfica exponencial real al ajustarla con una ecuación del tipo; $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-t/t_1)$, es próximo a 1, $r^2 = 0.9999$, y, por lo tanto, el comportamiento real se ajusta a una exponencial, y la mezcla se ha de considerar como perfecta, calculando los parámetros cinéticos se obtiene $t_1 = 1046 \text{ s} = \mathbf{17.43 \text{ min}}$.

Se planificó el experimento con un valor teórico de $t_1 = 15 \text{ min}$ para un volumen teórico de 120 mL y un flujo de 8 mL/min. El flujo medido en la última fase del experimento con densidades próximas a 1 fue de 7.816 y 7.833 g/min en flujo másico, con una media de 7.825 mL/min en flujo volumétrico.

El tiempo de residencia de un mezclador ideal de estado estacionario de volumen constante es igual al volumen de mezcla (V) dividido por el flujo (q):

$$t_1 = V/q$$

El volumen activo obtenido en el calibrado es de 120.24 mL, por lo que el t_1 experimental ideal esperado será **15.37 min** ($=120.24/7.825$). Estos resultados de **17.43 y 15.37 min** para el tiempo medio de residencia presentan una importante diferencia de **2.06 min**. El comportamiento real de la dinámica de masa es equivalente a un comportamiento exponencial ideal pero más lento que el esperado con $t_1 = 17.43 \text{ min}$.

En el experimento se aplica un flujo volumétrico constante con una entrada de agua pura de densidad próxima a 1 y flujo másico constante, y el mezclador devuelve un flujo másico variable; el flujo másico máximo será $w_{\text{máx}} = 1.037 \cdot 7.825 = 8.22 \text{ g/min}$, por su parte el flujo másico mínimo será $w_{\text{mín}} = 0.99933 \cdot 7.825 = 7.820 \text{ g/min}$.

El agua entrante diluye a la solución residente y ella adquiere soluto y concentración. Según el tercer principio de la mecánica a toda acción le

corresponde una reacción igual y de sentido contrario, y al cambiar la densidad de manera continua, en el caso a tratar, se genera dentro del mezclador una expansión neta de volumen, este volumen de expansión necesario para el cambio de densidad será proporcional a la integral de la exponencial entre el tiempo cero e infinito de la diferencia de densidad.

El valor de este volumen de expansión es fácil de obtener a partir de los coeficientes de ajuste de la gráfica exponencial considerando que el mezclador trabaja con un volumen dinámico (V_d). Como el tiempo medio de residencia es igual al volumen partido por el flujo volumétrico

$$t_1 = V_d / q, \quad \text{Ec. 9}$$

despejando

$$V_d = q * t_1 = 7.825 * 17.43 = 136.42 \text{ mL} > V_g = 120.24 \text{ mL} \quad \text{Ec. 10}$$

Para el desarrollo matemático de la ecuación, que explique el comportamiento real del fenómeno, se considera como hipótesis principal que el volumen dinámico (V_d) es suma del volumen geométrico libre V_g que puede ocupar el fluido más un volumen adicional, fracción alfa (α) del volumen geométrico, generado por los cambios continuos de densidad, lo que se expresa matemáticamente como:

$$V_d = V_g * (1 + \alpha) \quad \text{Ec. 11}$$

En concordancia a la hipótesis enunciada.

Sí, $\alpha = 0$ entonces $V_d = V_g$

Planteando la ecuación diferencial del balance de materia para un mezclador de estado estacionario de volumen constante con un flujo volumétrico (q), y una concentración (c), trabajando en dilución:

$$-dn/dt = -d(V * c)/dt = q * c \quad \text{Ec. 12}$$

considerando la condición planteada:

$$-dn/dt = -d(V_d * c)/dt = -d(V_g(1 + \alpha) * c)/dt = q * c \quad \text{Ec. 13}$$

Resultados

sacando factor común y despejando:

$$-dc/c = (q/V_g * (1+\alpha)) * dt. \quad \text{Ec. 15}$$

integrando esta expresión entre cero y t:

$$\ln c = \ln c_0 - q*t/(V_g * (1+\alpha)) \quad \text{Ec. 16}$$

tomando antilogaritmos se obtiene la expresión integrada:

$$c = c_0 \cdot e^{-\frac{q \cdot t}{V_g \cdot (1+\alpha)}} \quad \text{Ec. 15}$$

En esta expresión general para que el volumen dinámico coincida con el volumen geométrico α tiene que valer cero, esto implica que no existan, o se puedan despreciar, alteraciones del volumen por cambios de densidad. Para una sola sustancia disuelta el mezclador no contendría soluto y se mezclaría agua con agua, o bien entraría solución residente a la misma temperatura sin que hubiera cambios de densidad ni de volumen.

El hecho de que α tome el valor de cero plantea una realidad; el mezclador de estado estacionario y volumen constante con disoluciones de un solo soluto funcionaría aproximándose al comportamiento teórico cuando se trabaja con disoluciones diluidas y se desprecia el efecto de la densidad, bajo estas condiciones se podría cumplir la ecuación teórica:

$$c = c_0 \cdot e^{-\frac{q \cdot t}{V_g}} \quad \text{Ec. 18}$$

Que es la ecuación del comportamiento ideal del mezclador de estado estacionario de volumen constante, donde no se contempla la influencia de la densidad.

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

La consecuencia directa de la ecuación general, donde se ha introducido el coeficiente (α), es que el mezclador estático de estado estacionario de volumen constante, sin influencia de la densidad y empleando un solo soluto, es un límite físico, al que se puede aproximar la experimentación, pero nunca llegar.

Para el experimento concreto que se analiza el valor de α es:

$$\alpha = (136.2/120.24) - 1 = 0.13453$$

Ahora bien no es del todo satisfactorio el resultado obtenido ni la explicación dada, porque si se revisa y analiza el experimento paso a paso fácilmente se llega a la conclusión de certeza en los siguientes puntos:

94.- Se empuja volumen con una bomba que desplaza de manera constante un émbolo dentro de un cilindro, luego por diseño el flujo constante de entrada es el de volumen (q_v)

94.- El líquido desplazado, agua, hasta que entra en el mezclador tiene una densidad constante y próxima a 1 g/mL; por tanto, el flujo másico de entrada (q_m) también es conocido.

94.- El volumen de mezcla es constante por la rigidez de las paredes y al no existir partes mecánicas móviles dentro del mezclador, $V = \text{cte}$.

94.- De las condiciones 1 y 3 se concluye que en la entrada la constante cinética de mezcla de volumen con la que trabaje el sistema tiene que ser, $k_v = q_v/V$.

94.- En el mezclador las cosas cambian, por la entrada se aporta un volumen constante, pero el hecho de producirse la mezcla genera cambios intrínsecos de volumen con volumen de solvente desplazado, y como el volumen geométrico es invariable o el líquido se contrae o todo volumen introducido y/o

Resultados

producido por expansión ha de salir, luego el flujo volumétrico de salida no debería de ser constante y modificarse a medida que se produzca la mezcla, lo que parece contradecir la intención del experimento de realizar mezcla en estado estacionario a volumen constante.

94.- El flujo másico ciertamente ha de variar a medida que varía la densidad y relacionarse el cambio directamente con ésta, pero la dependencia será diferente si el flujo volumétrico es constante o variable.

94.- Una última consideración es que está experimentalmente asentado que cuando se miden concentraciones en la salida el comportamiento es el ideal y la constante cinética es $k_v = q_v/V$, sin que el término α aparezca.

De los resultados anteriores se extrae que es precisa una nueva hipótesis, que busca ser comprobada por un nuevo grupo de experimentos. La nueva hipótesis se puede plantear con el siguiente enunciado:

Quando se trabaja con un mezclador de estado estacionario a volumen constante se producen dos comportamientos exponenciales:

El primero es el que depende de las condiciones de volumen y su constante cinética es $k_v = q_v/V$.

El segundo comportamiento exponencial depende de las condiciones de densidad y su constante cinética es $k_p = q_v/ V^*(1+\alpha)$.

Estos dos comportamientos son generados, al mismo tiempo y unidos ineludiblemente uno al otro.

Para demostrar la existencia de esta situación y de las dos ecuaciones que se producen se requiere replantear y repetir el experimento de mezcla, con medidas, del cambio de peso del mezclador, el flujo másico de salida, en diversas fracciones colectadas, a tiempos perfectamente cronometrados, y

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

medir en estas alícuotas la concentración de glucosa, por medida física o bioquímica.

Antes de proceder a evaluar los datos experimentales se tiene que realizar un nuevo planteamiento y valoración teórica de las diversas variables y del significado de los procesos realizados a fin de lograr una correcta interpretación.

Se Desglosa el experimento en las tres partes físicas que lo componen:

Entrada, mezclador y salida.

Entrada: Se conocen los siguientes datos: Fluido entrante agua a 20.2 °C, densidad conocida por tablas, flujo volumétrico nominal 8 mL/min, flujo_másico constante medido por pesada y cronómetro, variable calculada flujo volumétrico real de entrada.

Mezclador: Se conoce el volumen contenido $V = 120.30$ mL, peso bruto y peso neto conocidos en todo momento, variables calculadas; acumulación, densidad media, concentración media e índice de refracción medio en todo momento de la solución residente, las medidas sólo pueden ser promedio suma de los valores en cada diferencial de volumen.

Salida: Recogida de varias alícuotas. Se conoce índice de refracción, concentración p/v , variables calculadas; densidad, flujo másico y flujo volumétrico

Balance de materia: $Entrada = Salida + Acumulación$

Realizado un primer grupo de experimentos de picnometría dinámica, donde se colectaron fracciones durante 14 minutos, se obtuvo que el flujo de masa medio de esas fracciones en la salida varía exponencialmente a lo largo de la mezcla, como se observa en la figura 39.

Resultados

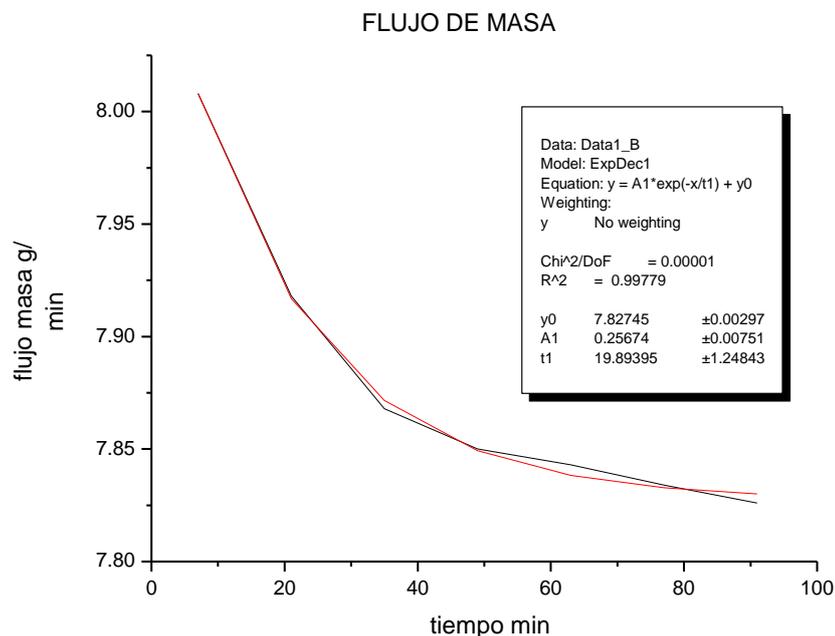


Figura 39. Flujo de masa en fracciones colectadas durante 14 minutos.

Los resultados de los experimentos de mezcla realizados con las soluciones de 100 y 5 g/kg se recogen en las figuras 40 y 41, se puede observar la disociación existente entre las curvas exponenciales en la figura 41 para la solución de glucosa de 5 g/kg. Estos experimentos pusieron de manifiesto dos problemas; primero, para disoluciones con poca concentración el índice de refracción deja de ser una técnica útil por la baja sensibilidad del refractómetro empleado, segundo, la balanza utilizada también se queda sin capacidad de medida para el pequeño cambio de peso que se produce en la mezcla, por lo que la curva pierde su suavizado tiende a ser quebrada y su forma exponencial se aplana en los últimos tramos por alcanzar en medio del experimento el límite de detección de la medida en valores próximos a la asíntota y_0 .

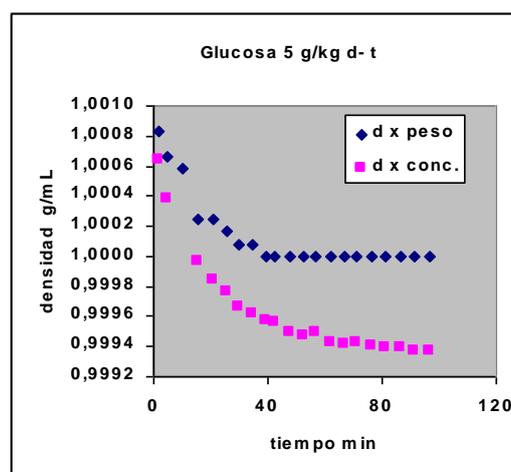
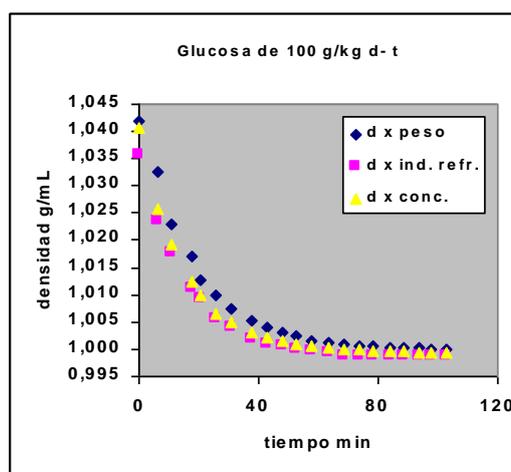
En la figura 40 se observa para la solución de glucosa de 100 g/kg diferencias entre las tres curvas obtenidas para la densidad:

La gráfica púrpura es la densidad calculada con el índice de refracción medido en las alícuotas recogidas en la salida del mezclador.

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

La curva amarilla corresponde a la densidad calculada para las concentraciones de glucosa medidas por método bioquímico en las fracciones colectadas en la salida.

La curva azul corresponde a la densidad promedio dentro del mezclador calculada con las medidas del peso neto del mezclador y su volumen.



Figuras 40 y 41. Densidades obtenidas por peso \blacklozenge y concentración $\color{red}?$ para soluciones de glucosa de 100 y de 5 g/kg, y por índice de refracción para solución de glucosa de 100 g/kg $\color{red}?$.

Los tiempos medios de residencia t_1 que se obtienen del ajuste matemático de los datos obtenidos para los experimentos con las diferentes concentraciones de glucosa se recogen en la figura 42.

La línea quebrada negra y su promediada línea azul representan los datos de los tiempos medios de residencia obtenidos de las pesadas del mezclador y son intrínsecos a él, no se conoce si su fluctuación y el elevado error con que se expresan sus valores enmascaran alguna tendencia de los datos.

La línea roja y la correspondiente de ajuste, fucsia, se obtuvieron de los datos de concentración de las alícuotas recogidas a la salida del mezclador, un ajuste demasiado bueno para los errores esperados.

Resultados

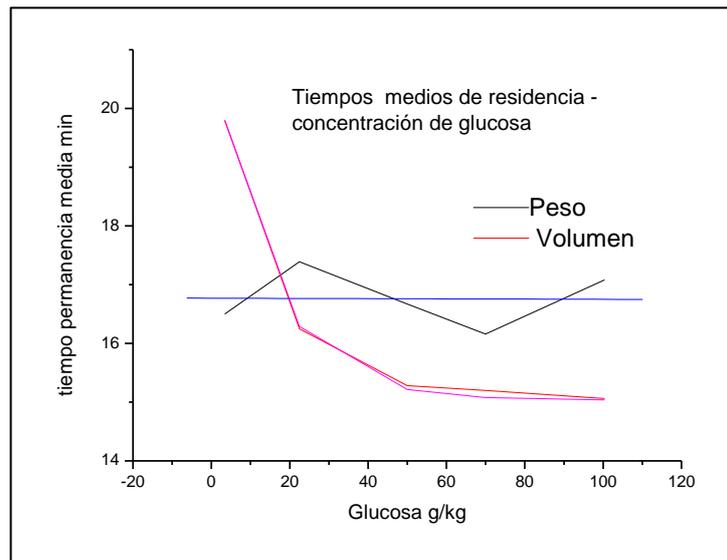


Figura 42: Tiempos medios de residencia t_1 : Volumen ? peso ♦.

Se observa que la tendencia es a que exista un comportamiento interno del mezclador estable para la dinámica de masa, con un valor constante de tiempo medio de residencia para la masa, $t_1 = 16.8 \pm 0.4$ minutos. (valor intrínseco) t_1 del primer experimento descrito 17.43 minutos

En la salida los dos experimentos extremos con soluciones de glucosa de 100 y 5 g/kg los tiempos medios de residencia obtenidos para la dinámica de volumen son claramente distintos con una diferencia de 4.8 minutos sobre 15, y se cruzan con los valores de tiempo obtenidos en el mezclador para el peso.

El comportamiento de los tiempos medios de residencia para el volumen se ajusta con la ecuación exponencial decreciente:

$$y = 15.03 + 6.04 \cdot \exp(-x/14.36) \text{ con un } R^2 = 0.9987.$$

El tiempo medio de residencia para la disolución de glucosa de 100 g/kg es el que menos error conlleva pero el tiempo medio de residencia de la disolución de glucosa de 5 g/kg es el que mayor error soporta y más rápidamente satura la medida por lo que su valor ha de ser tratado con todas las reservas para poder darlo como válido. Se recalca que donde mejor se manifiestan las limitaciones experimentales es en la oscilación de los valores obtenidos para el

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

tiempo medio de residencia de la masa y se tienen dudas razonables para los valores de los tiempos medios de residencia del volumen y su fuerte correlación que habrá que demostrar que se mantiene cuando se puedan realizar medidas con aparatos más sensibles.

También se requiere el planteamiento de nuevas hipótesis que maticen lo que parece un comportamiento paradójico.

Las diferencias de densidad cuanto más pequeñas más se deberían de haber aproximado los valores del tiempo medio de residencia del volumen a su valor teórico, sin embargo, es la situación donde más diferencia se obtiene, así el tiempo medio de residencia de volumen para el experimento con glucosa de 5 g/kg es de $t_1 = 19.8$ minutos el valor teórico esperado es de 15.04 minutos.

En el otro extremo a la concentración de 100 g/kg de glucosa el tiempo medio de residencia para el volumen $t_1 = 15.06$ minutos coincide con el valor teórico.

Se puede intentar explicar esta situación considerando que el experimento se ha diseñado para que el chorro de entrada rápidamente llegue y choque con la cara interna de una de las bases, se abra y retroceda a lo largo de la altura de la cámara de mezcla para movilizar el volumen líquido contenido en ella.

El rebote, la apertura en haz y el recorrido lineal a lo largo de la cámara consumen la energía del chorro, pero su dinámica y su energía son complementadas por el aporte que supone, al rebotar, el encontrarse con una diferencia de densidad favorable, que cuanto mayor sea, más energía añade más velocidad aporta y más facilita la mezcla reduciendo el tiempo de residencia. Ahora bien la gráfica exponencial expresa que el aporte se realiza a través de la existencia de un gradiente (dp/p) respecto al recorrido dh siendo la variable p la densidad y dh la variación a largo de la altura y el efecto no se incrementa hasta el infinito sino que queda limitado en asíntota por el valor teórico.

Resultados

Si como parece el tiempo medio de residencia para la masa es constante, en el experimento se parte de una densidad de solvente próxima a uno y el soluto aporta densidad y por lo tanto aporta energía, podemos considerar según los valores de la ecuación que el tiempo medio de residencia para el agua será de $15.03 + 6.04 = 21.07$ minutos y muy próximo a éste para disoluciones diluidas, a partir de este punto cuanto mayor sea la cantidad de soluto mayor será la diferencia de densidad y menor se hará el tiempo medio de residencia del volumen que está medido en fracciones colectadas en la salida, mientras que la cinética de masa se ha realizado por pesada directa y continua del mezclador y está expresando un promedio de lo que ocurre dentro del mismo, lo que es evidente es el hecho de que el comportamiento de las variables medidas en la salida ha de estar directamente relacionado con el comportamiento dentro del mezclador aunque en él sólo se midan promedios de las variables, esta relación será de causa efecto y podrá ser observada.

Otras consideraciones a puntualizar son que a mayor cantidad de soluto mayor viscosidad y mayor cantidad de agua desplazada en la disolución y ambos hechos serán favorable a un alargamiento del tiempo medio de residencia del volumen, a pesar de ello parece que la diferencia de densidad genera suficiente energía para que ocurra una aceleración exponencial del proceso.

Hasta ahora no se ha objetado si el chorro tiene suficiente energía para generar la mezcla en el recipiente empleado y que la disminución de esta energía por cambios de dirección, apertura en haz y recorrido generan un retardo pero no anula el proceso de mezcla. Si se disminuyera el flujo debería de ocurrir que a un valor del flujo la mezcla no se realice por completo.

Agrupando todas estas consideraciones cabe plantear una cuestión de carácter general que pueden ayudar a ampliar el conocimiento dentro del campo de estudio. Los valores obtenidos se han de cotejar y coincidir con las tablas de Química Física, sino hay coincidencia algo está mal o algo tendrá que ser explicado.

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

Referencia de datos y gráficas archivo EXCEL: 20110502001 MEZCLA ESTÁTICA, 20120901 tiempos medios de residencia, 20120901 experimento glucosa 0.5 g/kg.

6. DISCUSIÓN

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

Lo ocurrido en la historia científica de la infusión controlada físicamente (PhCI) es el típico ejemplo de los errores que se suelen cometer cuando se intentan solucionar problemas acometiendo experimentos, diseños y derechos de propiedad industrial que no han sido suficientemente evaluados ni contrastados en su viabilidad técnica.^{68-76, 89-91, 100-102}

Cuando se aborda solucionar problemas de física de fluidos no queda más remedio que plantear su estática, su dinámica, sus condiciones intrínsecas, condiciones de entorno, y sus balances, con entradas, salidas, acumulación o generación; de materia, carga eléctrica y energía.⁷⁷⁻⁷⁸

El caso que nos ocupa es un proceso físico de mezcla, por lo tanto no existe reacción química, lo que descarta la generación de sustancias y los balances químicos con transferencia de electrones y la energía de reacción implicada. No existe acumulación ni desacumulación de cargas ni flujo ni campo eléctrico conocido, por lo que podemos omitir este aspecto.

Se moviliza materia, y existen dos fluidos, uno en fase gaseosa y el otro en fase líquida, concretamente, soluciones acuosas, que es lo que nos interesa dinamizar, con una densidad y una concentración, que son las variables que vamos a modificar por medio de una operación básica: la mezcla, para lo que empleamos un recipiente sin elementos físicos de agitación, es decir un mezclador estático.

Como fase líquida nos interesan las soluciones cristaloides de baja viscosidad, por ser las más frecuentes para vehicular los fármacos, y que por sus características físicas se comportan como fluidos newtonianos.⁷⁷⁻⁷⁸

La fase gaseosa, es decir, el gas confinado, a priori, está ahí simplemente, estamos acostumbrados a ver recipientes parcialmente llenos, muchas veces aconsejado por normas de seguridad, y generalmente cuando se dibujan dichos mezcladores son a cielo abierto, y, frecuentemente, de rebosadero.

Discusión

Si los mezcladores son cerrados se les suele representar con una cámara de aire, y este error se paga dos veces; primero al realizar el diseño y después en el funcionamiento del sistema.⁷⁸

Si se repasa de nuevo la bibliografía, se encuentra que en cuatro publicaciones se empleó mezclador agitado,^{66-67,74-76} y en los dos dibujos que se aportan, el volumen de mezcla lo ocupa totalmente el líquido, sin la existencia de cámara de aire.^{66,74}

Las publicaciones científicas en las que se empleó mezcla estática,⁶⁸⁻⁷³ se hace patente la existencia de una cámara de aire en todas las representaciones de los sistemas de infusión.^{68,70-73} En dos de las publicaciones^{68,71} está justificada su presencia por el mecanismo de mezcla empleado mas no explicado.

En la primera Song y Sun⁶⁸ emplean un vial invertido con la entrada emergida, siendo la densidad de solución entrante menor que la densidad de la solución residente, y su mecanismo de mezcla es de surtidor. Su problema consiste en que si aumenta el volumen líquido del mezclador su entrada puede quedar sumergida y el mecanismo de mezcla, simplemente deja de funcionar.¹⁰¹

En la segunda publicación Sebalt *et al.*⁷¹ emplean un dosificador de bureta de la marca Soluset[®] Abbott, que tiene la característica de que la válvula de seguridad de caucho, menos denso que el agua, está sujeta al fondo de la bureta, lo cual permite que pueda funcionar su mecanismo de mezcla, que es por impacto de gota, siendo la solución entrante menos densa que la residente.

Su limitación está en que la energía cinética desarrollada en la caída libre de la gota, a partir de volúmenes superiores a los 40 mL, es insuficiente para producir una agitación que garantice una mezcla homogénea, y ello es debido a dos causas que se suman: una, el aumento de volumen líquido a mezclar, que obliga a tener más energía para agitar, y, dos la disminución del

recorrido en caída libre. En resumen al aumentar el volumen líquido decrece la energía de la gota, y esta pérdida de energía se compensa, en parte, disminuyendo la diferencia de densidad entre la solución entrante y la residente.¹⁰³

La necesidad de eliminar totalmente la cámara de aire del mezclador, para dar estabilidad al sistema, excluye que tengan atractivo estos dos métodos de mezcla para diseños futuros, ya que como se ha expresado necesitan para funcionar un volumen de aire.

Las otras tres publicaciones, con figuras de los sistemas de infusión empleados,^{70,72-73} coinciden en tener entradas y salidas con agujas sumergidas y la existencia de la cámara de aire, el mecanismo de mezcla se atribuye a la energía del jet de entrada, cuya velocidad lineal se aumenta empleando agujas de calibre fino 27G por 1 pulgada de largo.^{70, 72} Esta explicación del mecanismo de mezcla, basado exclusivamente en la velocidad del chorro entrante, se ha demostrado que si bien no es errónea sí es insuficiente.¹⁰³

Como ya se expresó, en las patentes que se presentaron al tiempo que los citados trabajos, se indican detalles que los artículos no recogen.

Ocurre que en las patentes de Riddel^{90-91,104} queda claramente dibujado que el mezclador no contiene aire, pero el autor no lo considera una condición imprescindible. Refiere que es mejor hacer un llenado completo, pero si no se llena y queda una cámara de aire no lo considera crítico, salvo por la posibilidad de entrada de burbujas en la línea de infusión. Este autor sigue insistiendo en su incompleto mecanismo de mezcla basado sólo en el jet y la agitación que éste produce.

En las dos patentes presentadas por Israel,^{89,105} basadas en los trabajos de Riddell, aunque en los dibujos la entrada y la salida, que se sitúan en direcciones opuestas, se representan muy gruesas y no se observa claramente que la cámara de mezcla contenga aire; en el texto del expediente si aclara que

Discusión

usa aguja de calibre 27G por 1 pulgada de largo para la entrada, y aguja de calibre 22G por 1.5 pulgadas de largo para la salida. Explica que el mezclador ha de llenarse completamente, y considera que el mecanismo de mezcla se establece por difusión, y considera necesario que exista una distancia, en altura, entre la entrada y la salida, pues plantea que la mezcla se produce en el volumen comprendido entre las dos puertas de acceso. No existen datos publicados de la forma de mezclar de este diseño. Para generar una buena mezcla no es crítica la existencia de altura relativa entre la entrada y la salida como ya quedó demostrado.¹⁰³

En nuestras patentes queda de manifiesto que comenzamos con la existencia de cámaras de aire,¹⁰¹ que posteriormente se corrigió, pero no se sustanció científicamente.¹⁰²

Centrando la discusión en este grupo de trabajos de mezcla estática y concretamente en las publicaciones: Riddel et al.⁷⁰ y McMurray *et. al* (incluido Riddell)⁷² en las que se presentan gráficas de los experimentos realizados en el laboratorio para comprobar que el sistema cumple con la ecuación teórica; con la finalidad de afinar detalles se realizó una adquisición por escáner de las figuras donde se recogen las curvas del comportamiento experimental.

Sobre las imágenes obtenidas y con una ampliación adecuada (entre 154 y 200 %) se procedió, con cuatro reglas de pantalla, a obtener las tablas numéricas de los pares de valores correspondientes (Figuras 43 y 44) para poder realizar el ajuste matemático de las curvas de las citadas gráficas

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

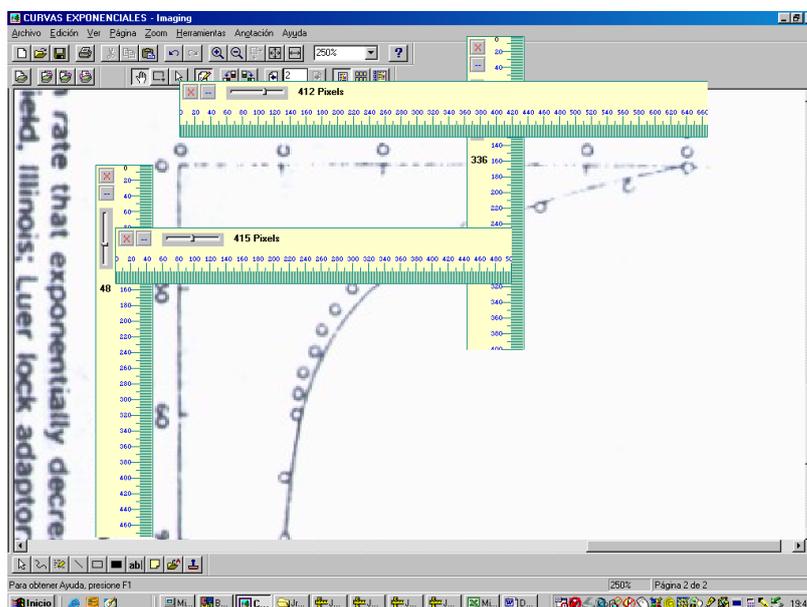


Figura 43. Digitalización de la Figura 2 del trabajo de Riddell³⁷

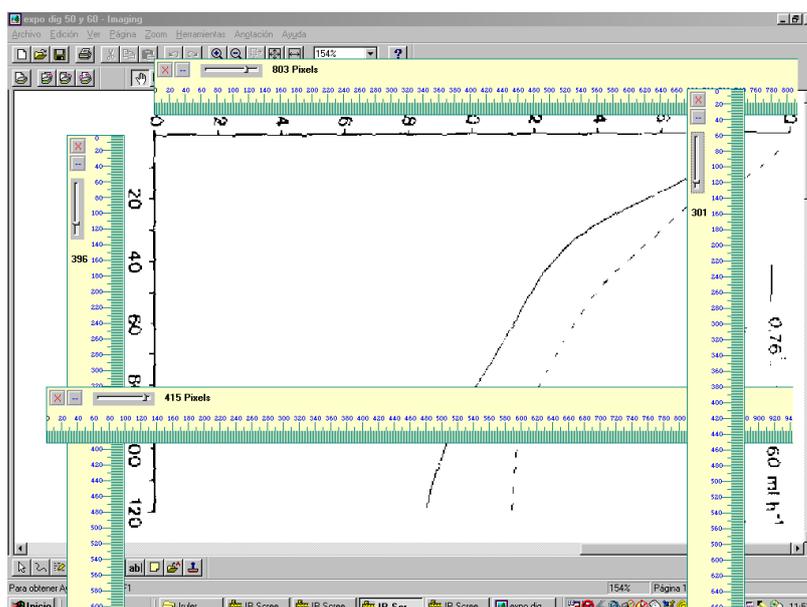


Figura 44. Digitalización de la Fig. 3 del trabajo de McMurray³⁹

Los ajustes realizados en ORIGIN® para los datos obtenidos de las gráficas de Riddell y McMurray se recogen en las Figuras 45 y 46.

Discusión

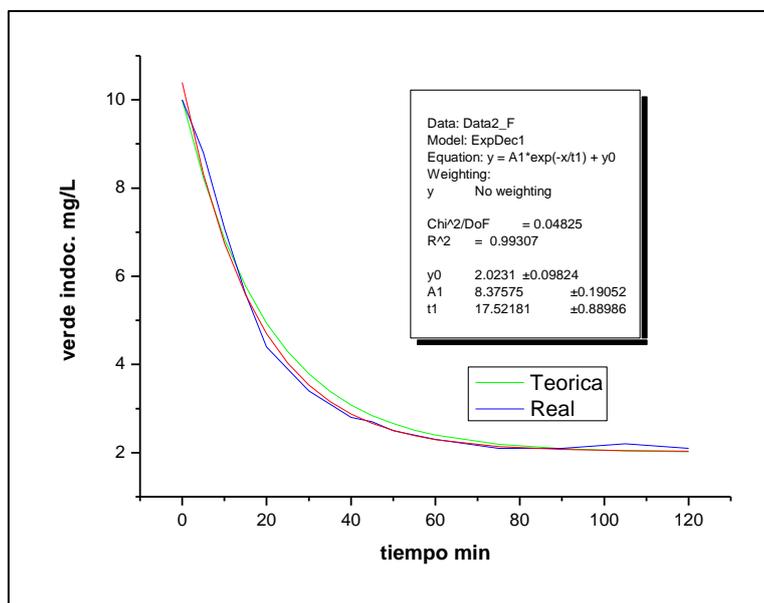


Figura 45. Correlación para la prueba de Riddell³⁷

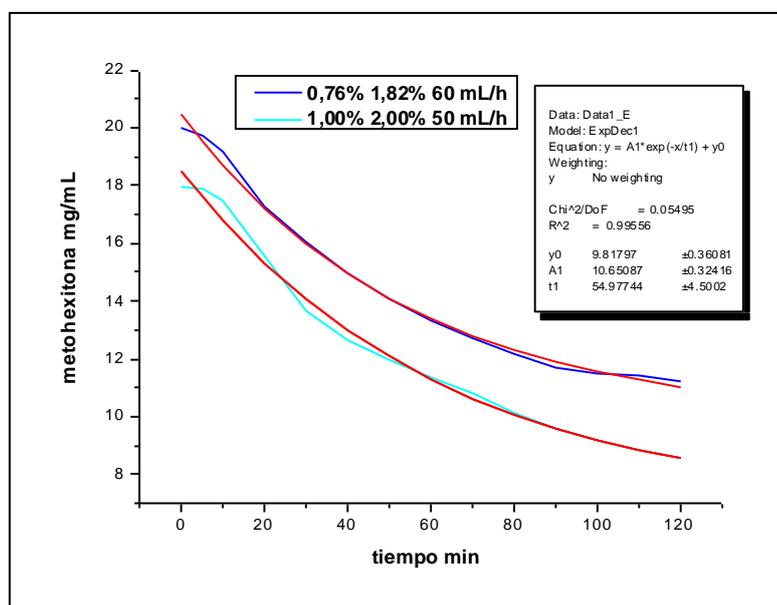


Figura 46. Correlación para las pruebas de McMurray³⁹

La prueba realizada por Riddell se planificó con los siguiente valores: volumen del mezclador $V = 20$ mL, flujo volumétrico $Q = 1$ mL/min, concentración inicial en el mezclador $C_i = 10$ μ g/mL de verde de indocianina, y concentración de esta sustancia en el depósito de alimentación $C_d = 2$ μ g/mL,

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

amplitud $A_0 = 8 \mu\text{g/mL}$, valor teórico de la constante cinética $k_c = Q/V = 0.05 \text{ min}^{-1}$, y valor teórico del tiempo medio de residencia $t_{1t} = V/Q = 20 \text{ min}$, vida media $t_{1/2} = 13.86 \text{ min}$. Los valores reales, con un coeficiente de determinación $r^2 = 0.993$, han sido: $t_{1r} = 17.52 \text{ min}$, $t_{1/2} = 12.17$, $y_0 = C_d = 2.02$, amplitud $A_0 = 8.38 \mu\text{g/mL}$.

Lo más llamativo es que la curva real se ajusta perfectamente a una curva exponencial, pero no a la teórica, y su cinética de mezcla es un poco más rápida a la esperada en porcentaje $(20 - 17.38) \cdot 100 / 20 = 13.1\%$, y una razón teórica/real $t_{1t}/t_{1r} = 1.151$. Físicamente esto significa que una fracción de volumen del mezclador ha quedado excluida de la dinámica de mezcla, y si se mide la relación de la altura del volumen total del mezclador (considerado como un cilindro homogéneo) y la altura a la que se encuentra la boca de la aguja de entrada (Figura 47) se obtiene una relación en pixeles de $189/164 = 1.152$, y un volumen excluido del 13.2% , podemos afirmar que este volumen quedó muerto.

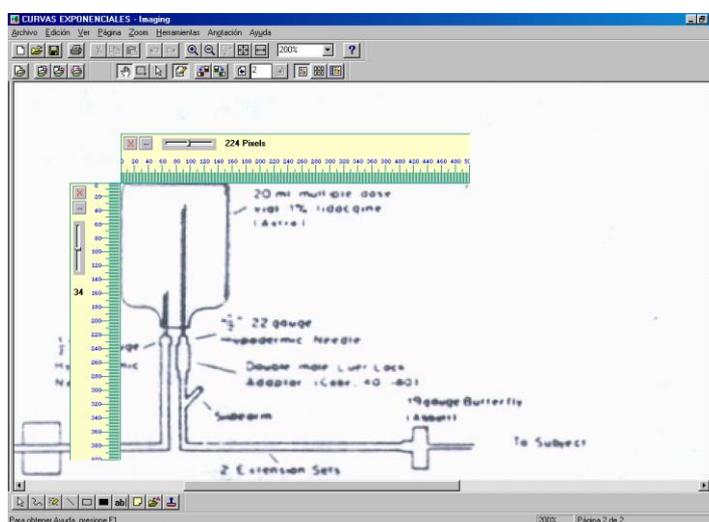


Figura 47. Relación de alturas cilindro de mezcla y entrada, Riddell

En el experimento realizado en el laboratorio por Riddell y colaboradores el volumen por debajo de la boca de entrada no se ha mezclado, y al terminar el experimento tuvo que quedar en el mezclador una zona inferior con un color verde de indocianina más intenso que el resto del volumen que se encuentra por encima de la boca de entrada.

Discusión

Lo descrito tiene una explicación sólidamente fundamentada. Si se realiza una lectura cuidadosa de los trabajos de Riddell et al^{37,63-64,110} se desprende que el ensayo con verde de indocianina se ha realizado en las mismas condiciones que las empleadas para administrar la lidocaina a los pacientes, con una concentración inicial en mezclador de 10 µg/mL y una concentración para la solución diluyente de 2 µg/mL. Estas concentraciones son mil veces más pequeñas que las de la lidocaína, que se expresan en mg/mL, y lo que no se conoce es con qué solvente han preparado los autores las dos soluciones de prueba, posiblemente con agua o con suero fisiológico, y muy probablemente con un único solvente, el resultado es que la solución residente en la cámara de mezcla contiene un poco más de soluto que la solución entrante, y, por lo tanto, su densidad es ligeramente mayor, ciertamente muy poco, pero lo suficiente para que se genere la banda de exclusión descrita y confirmada en el estudio de los mecanismos de mezcla de estos sistemas.¹⁰³

Resulta evidente que el propio experimento de contraste demuestra que el jet de una aguja fina en sí mismo no es suficiente para explicar la mezcla.

Analizando la parte clínica del experimento RIDDELL⁷⁰ describe que prepara la solución de entrada añadiendo 10 mL de lidocaína, HCL, al 2% (200 mg/mL) a una bolsa de un litro de suero fisiológico (9 g/L de NaCl)

El mezclador es un vial que llega de fábrica con una solución de lidocaína, del 2%. Según la ficha técnica¹⁰⁶ este preparado contiene como excipiente sodio en concentración de 20.8 mg/10 mL en forma de NaCl, lo que supone 90 mmoles de cloruro sódico por litro, es decir, 5.29 g/L de sal como excipiente más 2 g/L de lidocaína, total **7.29 g/L**, que son los que van a fijar la densidad de la **solución residente**. En cuanto a la **solución diluyente** mayoritariamente va a ser suero salino normal del 0.9%, es decir, **9 g/L** al que se le añade 10 mL (que supone el 1% de la solución total) de lidocaina con 7.29 g/L, por lo que su densidad va a poder considerarse la del suero fisiológico.

Por simple comparativa en los ensayos clínicos la densidad de la solución entrante es mayor que la densidad de la solución residente, y en este caso el sistema de mezcla va a funcionar con todo el volumen líquido del mezclador, y la exponencial real se va a ajustar a la teórica esperada con una vida media de 13.86 min, y esto se produce porque si el jet tiene suficiente energía cinética para superar el gradiente de densidad, que se opone a su avance vertical, y llega hasta el punto más alto de la fase líquida, dentro del mezclador, en este punto de la superficie se abrirá en abanico, girará y descenderá generándose la mezcla, que será completa, y producirá una exponencial perfecta, por este motivo el experimento de laboratorio y el ensayo clínico, son distintos y así queda constatado

Si el jet no llega arriba de todo, como fue el caso del trabajo de Ridell y otros,⁷⁰ se produce una situación intermedia en la que el chorro llega inicialmente hasta una altura dejando una banda superior sin mezclar y se moviliza todo el volumen inferior. El superior no se moviliza, pero es lavado en su base poco a poco y con un perfil exponencial, porque es exponencialmente como el volumen inferior del mezclador va aumentando su densidad, y este aumento de densidad permite que el jet alcance un poco más de altura en cada unidad de tiempo hasta que logra llegar a la parte alta del mezclador y movilizar todo el volumen, y podemos decir que ha sido así porque el área bajo la curva de los valores reales del experimento suponen el 98.6 % del área bajo la curva teórica. La curva de aporte y la correspondiente curva de niveles plasmáticos se comportan como si hubiera una absorción intestinal con una primera parte en crecimiento exponencial con un valor techo, y una segunda parte donde queda expresada la exponencial decreciente, esto se observa muy bien en la figura de niveles plasmáticos que se encuentra en el trabajo de Riddell; llama la atención que la representación gráfica la realice en escala logarítmica para el eje de ordenadas, que es el de la concentraciones plasmáticas. En la figura 48 se observa claramente cual es el perfil de los niveles plasmáticos una vez digitalizada y transformada la gráfica a escala lineal. Como no es frecuente realizar una tabulación de datos realizando la lectura gráfica del dato en escala

Discusión

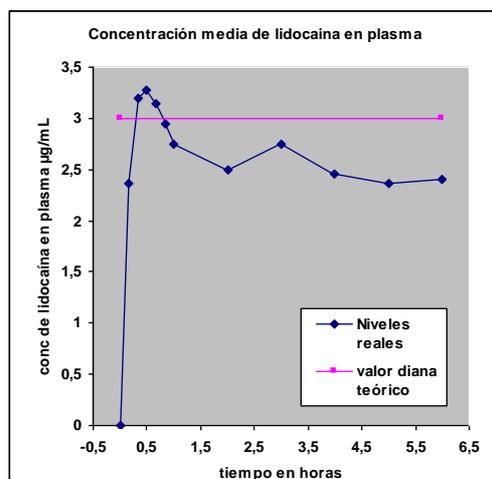


Figura 48: Niveles plasmáticos de lidocaína Riddell³⁷

logarítmica y contando sólo con reglas de pantalla con escala lineal en píxeles/cm/inch lo describiremos detalladamente, apoyándonos en la figura 49, que reproduce la gráfica de la figura 3 del trabajo de Riddell y otros.⁷⁰

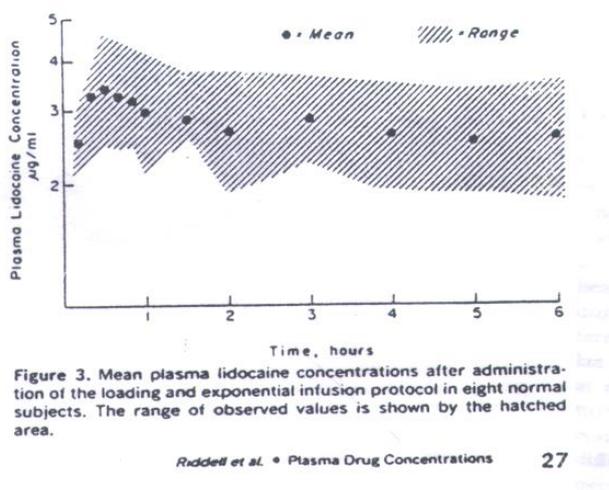


Figura 49 Curva original de valores plasmáticos de Riddell³⁷

Como se puede observar en la gráfica original de la figura 49 tenemos que leer en la gráfica valores de ordenadas que están en el intervalo 2 - 4 µg/mL. Esto significa leer en los segmentos de dos unidades, dentro del mismo orden numeral, la unidad que va de 2 a 3 y la unidad que va de 3 a 4, y el

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

problema es que estos segmentos en la escala logarítmica son distintos, en este caso a un aumento de 500% el segmento de la unidad 2 - 3 vale 470 píxeles y el segmento de la unidad 3 - 4 vale 320 píxeles.

Para los puntos cuyos valores de ordenadas estén dentro de la unidad 2 -3 medimos sus píxeles tomando el cero en el centro del trazo de la raya del 2. Para los puntos cuyos valores de ordenadas estén dentro de la unidad 3 - 4 medimos sus píxeles tomando el cero en el centro del trazo de la raya del 3. Para todos y cada uno de los puntos a tabular dividimos el valor de su medida en píxeles entre el número de píxeles del segmento unidad correspondiente, 470 para 2 - 3 y 320 para 3 - 4. A los valores de los cocientes de cada una de las divisiones le hallamos su antilogaritmo sobre la base de la escala graficada, en este caso base 10 (lo que significa elevar 10 al valor de los cocientes). A cada uno de los valores de los antilogaritmo le sumamos el valor de la unidad del extremo inferior del segmento al que pertenece el punto en cuestión, y esa suma ($2 + \text{antilog}$) ó ($3 + \text{antilog}$) es el valor que se busca de la ordenada del punto, en este caso la concentración de lidocaína en $\mu\text{g/mL}$.

Si a los datos de la tabla de valores de la gráfica de la figura 48 se realiza un ajuste en ORIGIN® se obtiene una muy buena correlación considerando: un primer sumando de crecimiento exponencial y un segundo sumando de decrecimiento exponencial, en ambos se trata de cinéticas de orden 1 (Figura 50).

Discusión

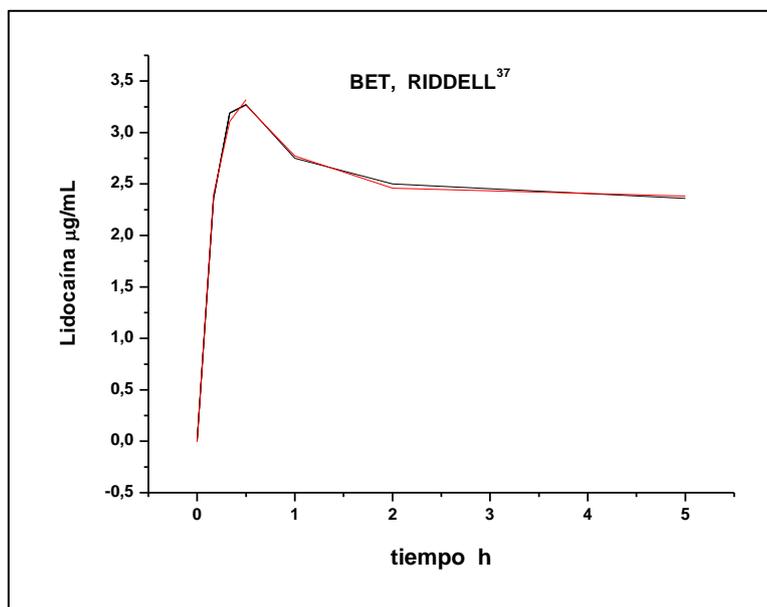


Figura 50: Correlación de los niveles plasmáticos de Riddell³⁷

Primer sumando: ecuación de ajuste:

$$y = y_0 + A_1 \cdot e^{-\frac{x}{t_1}}$$

$$A_1 = -3.41; t_1 = 0.137; y_0 = 3.41; r^2 = 0.9985.$$

Segundo sumando: se consideró la misma ecuación de ajuste y se ajustó sobre los puntos mínimos del decrecimiento tomando los tiempos 30 min, 1, 2, y 5 h, excluyendo los tiempos 3, 4 y 6 h.

$$A_1 = 1.97; t_1 = 0.570; y_0 = 2.39; r^2 = 0.9994$$

Con estos datos podemos concluir que Riddell y su equipo no llegan a comprender los mecanismos de mezcla ni la influencia de la densidad en la misma, sin embargo se dan cuenta de la situación que se produjo en el experimento con el colorante verde de indocianina, y en sus patentes dejan clara indicación de que la boca de entrada ha de estar lo más baja posible.^{90, 91}

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

McMurray⁷² emplea una aguja de calibre fino para crear la suficiente turbulencia que asegure una adecuada mezcla. El ensayo de laboratorio lo realiza con Metohexitona en dos circunstancias diferentes pero bastante similares; la primera con una solución residente del 1.82% y una solución diluyente del 0.76%, un flujo de 60 mL/h y un vial de 50 mL. En el segundo caso las condiciones son solución residente del 2% y entrante del 1% con un flujo de 50 mL/h y el mismo volumen de mezclador. El eje de ordenadas de sus gráficas expresa $\mu\text{g/mL}$ en vez de mg/mL .

Los valores teóricos esperados para estos dos experimentos de McMurray son:

En el primer caso: $Q = 1 \text{ mL/min}$, $V = 50 \text{ mL}$, concentración inicial en el mezclador $C_i = 18.2 \text{ mg/mL}$ de metohexitona, y concentración de esta sustancia en el depósito de alimentación $C_d = 7.6 \text{ mg/mL}$, amplitud $A_0 = 10.6 \text{ mg/mL}$, valor teórico de la constante cinética $k_c = Q/V = 0.02 \text{ min}^{-1}$ y valor teórico del tiempo medio de residencia $t_{1t} = V/Q = 50 \text{ min}$, vida media $t_{1/2} = 34.72 \text{ min}$.

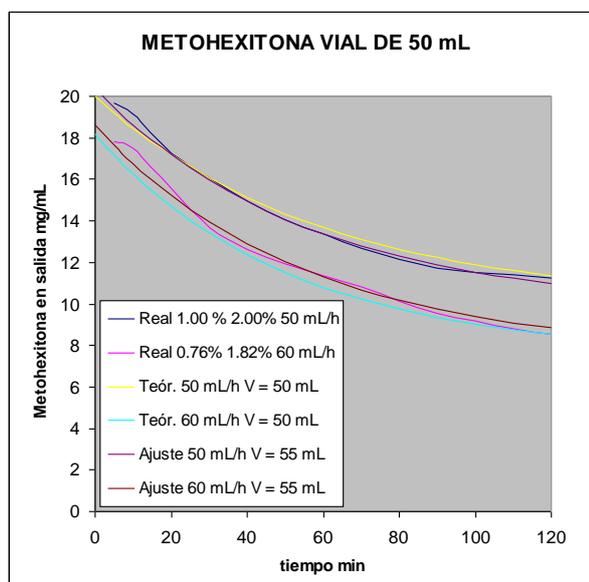


Figura 51: Curva reales, teóricas a 50 mL y ajustadas a 55 mL para el experimento de Mc Murray.

Discusión

Llama la atención que el **volumen real** que mejor ajusta los dos experimentos es de **55 mL** (Figura 51). Por diseño los viales se fabrican con un volumen total que es un 20% superior al nominal, lo que supone un volumen total de 60 mL para un vial de 50 mL nominales; los autores en este caso han dejado una cámara de aire próxima de 5 mL, que supone menos del 8.33% si se descuenta el volumen del tapón.

Los restantes valores reales del primer experimento de McMurray considerando un volumen de 55 mL y con un coeficiente de determinación $r^2 = 0.991$, han sido: $t_{1r} = 54.98$ min, $t_{1/2} = 38.18$ min, $y_0 = C_d = 10$ mg/mL, amplitud $A_0 = 10.34$ mg/mL

Para la segunda prueba con un flujo de $Q = 0.833$ mL/min y un volumen $V = 55$ mL se obtuvo un coeficiente de determinación $r^2 = 0.995$, $t_{1r} = 54.98$ min, $t_{1/2} = 38.18$ min, $y_0 = C_d = 7.5$ mg/mL, amplitud $A_0 = 11.1$ mg/mL

Si analizamos cuáles son las masas que se mueven: la metohexitona según ficha técnica¹⁰⁵ se acompaña de 60 mg de carbonato sódico anhidro por cada gramo de metohexitona, y, por lo tanto, la masa de una solución al **1%** será de 10 g/L más 0.6 g/L en total **10.6 g/L**. La solución del **2%** será **21.2 g/L**, la del **0.76%**, $7.6 + 0.456 =$ **8.056 g/L**, y la de **1.82%**, $18.2 \text{ g/L} + 1.092 \text{ g/L} =$ **19.29 g/L** preparados utilizando agua como solvente, y las soluciones entrantes en los dos ensayos han sido menores que las densidades de las soluciones residentes.

En estos experimentos se comprueba, visualmente en las gráficas, que existen vibraciones iniciales y a lo largo del desarrollo de la mezcla, que como se ha demostrado en la tesis, para volúmenes de hasta 120 mL, se han controlado en su funcionamiento, ampliando así el intervalo de volumen. McMurray y otros⁷² expresan que los volúmenes de mezcla han de ser pequeños (20 y 55 mL). Arnman y otros⁷⁵ emplean 100 mL para la mezcla, pero sus gráficas reales no se ajustan a las teóricas.

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

A nivel general se debe de plantear qué balances energéticos y dinámicos se deben de realizar con un mezclador que contenga líquido y gas. Para un sistema hidráulico continuo, con fluido líquido, bastaría con plantear la ecuación de Bernouilli, pero, desde el momento que existe un gas confinado, que se va a contraer y dilatar, se ha de valorar su comportamiento como ideal o real, y se tendrá que aplicar la ecuación de gases que más se ajuste al comportamiento en cuestión, En nuestro caso se ha comprobado que el sistema cumple con un comportamiento de gas ideal, y ante los hechos presentados y circunstancias discutidas consideramos suficientemente fundado que se realizara el estudio termodinámico con dos finalidades: una, consolidar técnicamente los derechos de propiedad industrial a los que se aspira, y, segundo, demostrar que es necesario eliminar el aire del mezclador para estabilizar la dinámica del sistema y lograr robustez y precisión en las curvas exponenciales a desarrollar por el mismo

Queda pues aclarado y justificado que para realizar una infusión donde el control de las exponenciales generadas sea a través de sistemas físicos de mezcla^{68-76,89-91,101,99-100} se necesita el conocimiento termodinámico que nos ha permitido valorar los aspectos físicos y técnicos tratados en el capítulo anterior.

Es lógico que también se deban conocer el mecanismo de mezcla a emplear y las relaciones geométricas y dinámicas del mezclador, así como, las propiedades físicas de las disoluciones a utilizar. Ahora bien, el objetivo último de toda la línea de investigación, en la que está incluida la presente tesis doctoral, es poder implementar con absoluta fiabilidad los sistemas de mezcla estática en las líneas de infusión, a fin de hacer más fácil y segura la administración intravenosa de fármacos, controlando la situación físicamente: por gravedad y mezcla estática, sin requerir energía eléctrica.

El objetivo está claramente definido pero es necesario hacer varias preguntas: ¿Qué pasa con la infusión controlada por medios físicos? ¿Qué nivel de desarrollo han adquirido los medios de infusión físicos? –que se

Discusión

deberían nominar infusión físicamente controlada (PhCI Physically Controlled Infusión).

La respuesta es que no se ha desarrollado, razones: porque no ha habido interés, falta de estímulo provocado mayoritariamente por la fuerte competencia que ha supuesto la infusión controlada por ordenador, y básicamente debido a que no se entendieron los mecanismos de mezcla, ni la termodinámica de estos sistemas, ni las condiciones físicas requeridas para ensamblar varias cámaras de mezcla en un solo dispositivo,⁹⁶ ya que en todas las infusiones exponenciales publicadas, realizadas con mezcladores en seres vivos, se utilizó una única cámara de mezcla y se asumió un modelo bicompartimental para la farmacocinética de la sustancia administrada.⁶⁸⁻⁷⁶

Ante estos hechos surge la pregunta: ¿La infusión controlada físicamente es realmente necesaria o podemos considerarla una rama extinguida del conocimiento?

Cabe contestar que aunque se vuelva a los medios físicos, los nichos más interesantes para la infusión, que son los países desarrollados y sus grandes hospitales, pueden darse por zonas cerradas para la infusión controlada físicamente puesto que disponen de infusión electrónica, pero el mundo es extenso y las necesidades amplias, y quedan dos posibilidades muy interesantes: en caso de catástrofes naturales o sociales, y en el trabajo sanitario diario en países en desarrollo.¹⁰⁶ Otro campo a no descartar es el uso veterinario y la frecuente necesidad de atender a pacientes en el campo.¹⁰⁹

Otra cuestión que no es menor es la comparativa de costes y los límites que todavía existen para aplicar los sistemas electrónicos de manera globalizada, y en estas circunstancias, los sistemas sencillos siempre llevarán ventaja si son seguros y baratos.^{101,110-114}

Es cierto que en los años 80 y 90 se intentó lanzar rápidamente los mezcladores estáticos al uso clínico, y éstos cosecharon un estrepitoso fracaso

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

por varias razones: el poco conocimiento físico de su funcionamiento, una coyuntura científico-económica nada favorable, y escasa cultura del manejo de los conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos en la rutina hospitalaria.^{89-91,102-105}

A día de hoy, aunque con una fuerte competencia, el terreno hospitalario ocupado, y transcurridos veinte años, planteamos y defendemos que los sistemas físicos de infusión por gravedad y mezcla estática pueden tener otra oportunidad, con una mejor aceptación, y las claves del éxito para que resulten competitivos y se abran un hueco han de basarse en las siguientes condiciones:

- 1 - Diseños muy seguros, fáciles de manejar y atractivamente baratos.
- 2 - Protocolos de valoración tanto en el laboratorio como en clínica, perfectamente definidos.
- 3 - La presentación para uso clínico, debe de cumplir:
 - ✘ El mezclador ha de entregarse previamente calibrado, con sus parámetros cinéticos de referencia y listo para generar la mezcla o no mezcla que se desee.
 - ✘ El dispositivo ha de estar precargado o ser de muy fácil carga, sin que esta carga vaya en detrimento de la seguridad del paciente.
 - ✘ El diseño ha de facilitar su entrada y salida en la línea de infusión en cualquier momento sin entorpecer el flujo, ni contaminar las partes internas de la línea de infusión.

Discusión

- ✘ No puede haber posibilidad de errores en el uso, que físicamente significa:
 - ✘ 1- Entrada y salida sin posibilidad de equívocos,
 - ✘ 2- Soluciones entrante y residente con densidades perfectamente definidas, y el mecanismo de mezcla elegido bien definido.
 - ✘ 3 - Imposibilidad de que se genere una inversión de la diferencia de densidad.
 - ✘ 4 - Los volúmenes han de ser confinados, activos en su totalidad para la mezcla de líquidos sin que deban existir zonas muertas o volúmenes de fase gaseosa.

Queda una última cuestión sobre la que deseamos centrar la atención de los profesionales sanitarios. Si la infusión electrónica controlada por objetivo, control manual o físico, conlleva una pauta diferente a la infusión intravenosa clásica se ha de plantear la pregunta:

¿Porqué, para todos y cada uno de los fármacos que pueden ser administrados por vía intravenosa no se han realizado estudios comparativos relacionando pauta - efecto y coste - beneficio entre la infusión intravenosa simple y la controlada?

En la actualidad con el desarrollo tecnológico existente la respuesta a esta pregunta debería de plantearse como una reclamación profesional en beneficio del paciente y una reclamación personal como ciudadano y potencial paciente.

7. CONCLUSIONES

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

Del trabajo de investigación que se ha realizado para optar al grado de Doctor, lo más destacable, se puede resumir en las siguientes conclusiones:

1. Para dilucidar los problemas que se presentan al realizar infusión exponencial con mezcladores estáticos se ha planteado el estudio termodinámico de los recipientes de mezcla cuando éstos contienen una fase líquida (agua) y otra gaseosa (aire), para ello se ha desarrollado y ajustado un experimento gravimétrico a densidad constante.
2. Se ha comprobado que termodinámicamente las condiciones experimentales son: comportamiento de gas ideal, isotérmico, con incrementos de variables que se asume como infinitesimales y errores de medida en el orden esperado.
3. Se ha comprobado que existe reversibilidad termodinámica y se cumple la ley de Boyle-Mariotte, que condiciona y liga el comportamiento del mezclador a la variación de presión, es decir, el sistema no distingue entre presión estática o dinámica sino que reacciona frente al total del cambio suma de ambas.
4. Se ha demostrado que el comportamiento cinético de los cambios de volumen del mezclador a la presión sigue un modelo monoexponencial de orden 1.
5. El calibrado de la cámara de mezcla, y su uso como picnómetro demuestra la existencia de un factor α que modifica el volumen de mezcla y que pone en entredicho que el modelo teórico sea el de estado estacionario sino el de pseudoestacionario, este cambio de concepto exige nuevos experimentos.

Conclusiones

6. Se propone la creación de protocolos de valoración y características de diseño para dispositivos de infusión exponencial según condiciones de estricta seguridad para su uso clínico.
7. Se abre la posibilidad de desarrollar la técnica para su uso en clínica humana y veterinaria en hospitales sin alta dotación tecnológica, situaciones extrahospitalarias y trabajos de campo.
8. Previo al cierre de la presente Tesis Doctoral se abre expediente de patente recogiendo en su memoria la aplicación de los conocimientos adquiridos.
9. De la presente línea de investigación el equipo humano y su tecnología quedan a disposición de la Universidad y los Servicios de Salud por si se decidiera entrenar en técnicas de infusión exponencial a equipos clínicos. Actividad que se realizaría en laboratorio contrastando el resultado de las prácticas de infusión por técnicas fotométrica y gravimétrica.

8. BIBLIOGRAFÍA

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

- 1.- Widmark, E. & Tanberg, J. Über die bedingungen für die akkumulation indifferenten narkoika, theoretische berechwingen. *Biochem. Z.* 147, 358-369 (1924).
- 2.- Teorell, T. Kinetics of distribution of substances admimistered to the body I. The extravascular modes of administration. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 57, 205-225 (1937).
- 3.- Teorell, T. Kinetics of distribution of substances admimistered to the body II. The intravascular modes of administration. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 57, 226-240 (1937).
- 4.- Kruger-Thiemer, E. Continuous intravenous infusion and multi-compartment accumulation. *Eur. J. Pharmacol.* 4, 317-324 (1968).
- 5.- Mitenko, P.A. & Ogilvie, R.I. Rapidly achieved plasma concentration plateaus wiht observations on theophylline kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13, 329-335 (1972).
- 6.- Benet, L.Z. General treatment of linear mammillary models with elimination from any compartment as used in pharmacokinetics. *J. of Pharmaceutical Sc.* 61, 536-541 (1972).
- 7.- Wagner, J.G. A safe method for rapidly achieving plasma concentration plateaus. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16, 691-700 (1974).
- 8.- Vaughan, D.P. & Tucker, G.T. General derivation of the ideal intravenous drug input required to achieve and maintain a constant plasma drug concentration. Theoretical application to lignocaine therapy. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 10, 413-440 (1976).
- 9.- Rigg, J.R.A. & Wong, T.Y. A method for achieving rapidly steady-state blood concentrations of i.v. drugs. *Br. J. Anaesth.* 53, 1247-1257 (1981).

Bibliografía

- 10.- Cranksahw, D.P., Boyd, M.D. & Bjorksten, A.R. An iterative approach to optimization of barbiturate infusions for constant plasma concentration. *Anesthesiology* 65 (3A) A558 (1986).
- 11.- Bjorkseten, A.R., Crankshaw, D.P., Morgan, D.J. & Prideaux, P.R. The effects of cardiopulmonary bypass on infusions of thiopental and Methohexital. *Anesthesiology* 65 (3A) A10 (1986).
- 12.- Rendón-Mendivill P. De la prensa CAIR al programa TCI. *Rev Mex de Anestesiología*. 29, Supl. 1, S137-S140 (2006).
- 13.- Keogh, B.E. et al. Microprocessor-controlled hemodynamics: A step towards improved efficiency and safety. *J. Cardiothoracic Anaesth.* 3, 4-9 (1989).
- 14.- Cosgrove, D.M. et al. Automated control of hypertension: A prospective, randomized multicenter study. *Ann. Thorac. Surg.* 47, 678-683 (1989).
- 15.- Bednarski, P., Siclari, F., Voigt, A., Demertzis, S. & Lau, G. Use of a computerized closed-loop sodium nitroprusside titration system for antihypertensive treatment after open heart surgery. *Crit. Care. Med.* 18, 1061-1065 (1990).
- 16.- Meretoja, O.A., Brown, W.A. & Cass, N.M. Simultaneous monitoring of force, acceleration and electromyogram during computer-controlled infusion of atracurium in sheep. *Anaesth. Intens. Care* 18, 486-489 (1990).
- 17.- Ketteler, T. et al. Arbutamine stress echocardiography. *Eur. Heart J.* 18 (Suppl D) D24-D30 (1997).

- 18.- Kazama, T., Ikeda, K. & Morita, K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology* 87, 213-227 (1997).
- 19.- McDonald, C.J. et al. The promise of computerized feedback systems for diabetes care. *Ann. Intern. Med.* 124 (2 Pt. 1) 170-174 (1996).
- 20.- Hannan, A., Chesner, J., Merki, H.S., Man, S. & Walt, R.P. Use of automatic computerised pump to maintain constant intragastric pH. *Gut* 31, 1246-1249 (1990).
- 21.- Shafer, S.L. et al. Testing computer controlled infusion pumps. *Anesthesiology* 68, 261-266 (1988).
- 22.- Tam, Y.C. Automated performance checking of infusion equipment. *Clin. Phys. Physiol.* 10, 311-308 (1989).
- 23.- Kwan, J.W. High technology IV infusion devices. *Am. J. Hosp. Pharm.* 46, 320-325 (1989).
- 24.- Simpson, D.S. & Souter, A.J. A computer designed graph for administration of atracurium by i.v. infusion. *Br. J. Anaesth.* 65, 770-778 (1990).
- 25.- Short, T.G., Tam, Y.H., Tann, P. & Oh, T.E. Pharmacokinetic model-controlled infusion of midazolam. *Anaesthesia* 48, 187-191 (1993).
- 26.- Technology Assessment Task Force of the Society of Critical Care Medicine. A model for technology assessment as applied to closed loop infusion systems. *Crit. Care. Med.* 23, 1745-1755 (1995).
- 27.- Maitre, P.O. & Shafer, S.L. A simple pocket calculator approach to predict anesthetic drug concentrations from pharmacokinetic data. *Anesthesiology* 73, 322-336 (1990).

Bibliografía

- 28.- Raemer, D.B. et al. The prospective use of population pharmacokinetics in a computer-driven infusion system for alfentanil. *Anesthesiology* 73, 66-72 (1990).
- 29.- Hill, H.F. et al. Steady-state infusions of opioids in human volunteers. I pharmacokinetic tailoring. *Pain* 43 (2 Pt 1) 57-67 (1990).
- 30.- Harrison, M.J. Predictions of infusion rates: Validation of computer simulation using vecuronium. *Br. J. Anaesth.* 64, 287-293 (1990).
- 31.- Hill, H.F. et al. Steady-state infusions of opioids in human. II concentration-effect relationships and therapeutic margins. *Pain* 43 (2 Pt 2) 69-79 (1990).
- 32.- Kern, F.H. et al. Computerized continuous infusion of intravenous anesthetic drugs during pediatric cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 72, 487-492 (1991).
- 33.- Vuyck, J. et al. Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesth. Analg.* 81, 1275-1282 (1995).
- 34.- Schnider, T.W. et al. Derivation and cross-validation of pharmacokinetic parameter for computer-controlled infusion of lidocaine in Pain Therapy. *Anesthesiology* 84, 1043-1050 (1996).
- 35.- Vuyck, J. et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. *Anesthesiology* 84, 288-299 (1996).

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

- 36.- Swinhoe CF, Peacock JE, Reilly CS. Evaluation of the accuracy of the 'Diprifusor'. Eur J Anaesthesiol Suppl. 1995 May;10:84. PubMed PMID: 7641655.
- 37.- Struys M, Versichelen L, Rolly G. Effect of premedication on 'Diprifusor' TCI. Eur J Anaesthesiol Suppl. 1995 May;10:85-6. PubMed PMID: 7641656.
- 38.- Glen JB. The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. Anaesthesia. 1998 Apr;53 Suppl 1:13-21. Review. PubMed PMID: 9640110.
- 39.- [Engbers F](#). Practical use of 'Diprifusor' systems. [Anaesthesia](#). 1998 Apr; 53 Suppl 1:28-34.
- 40.- Gray JM, Kenny GN. Development of the technology for 'Diprifusor' TCI systems. Anaesthesia. 1998 Apr;53 Suppl 1:22-7. Review. PubMed PMID: 9640111.
- 41.- Irwin MG, Hui TW, Milne SE, Kenny GN. Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index. Anaesthesia. 2002 Mar;57(3):242-8. PubMed PMID: 11879213.
- 42.- Centros de la F.E.E.A en España. Farmacología en anestesiología. 2º Ed. Ergon. Madrid. (2003)
- 43.- Mulvey OD. Total intravenous anaesthesia (TIVA.) <http://www.evidence.nhs.uk/> Mini topic review. (2010).
- 44.- Russell D. Intravenous anaesthesia: manual infusion schemes versus TCI systems. Anaesthesia. 1998 Apr;53 Suppl 1:42-5. Review. PubMed PMID: 9640114.
- 45.- Servin FS. TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. Anaesthesia. 1998 Apr;53 Suppl 1:82-6. PubMed PMID: 9640123.

Bibliografía

46.- Hunt-Smith J, Donaghy A, Leslie K, Kluger M, Gunn K, Warwick N. Safety and efficacy of target controlled infusion (Diprifusor) vs manually controlled in-fusion of propofol for anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 1999 Jun;27(3):260-4.

47.- Gale T, Leslie K, Kluger M. Propofol anaesthesia via target Controlled infusion or manually controlled infusion: effects on the bispectral index as a measure of anaesthetic depth. *Anaesth Intensive Care*. 2001 Dec;29(6):579-84. PubMed PMID: 11771598.

48.- Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD006059. Review. PubMed PMID: 18646134.

49.- Moerman AT, Herregods LL, De Vos MM, Mortier EP, Struys MM. Manual versus target-controlled infusion remifentanil administration in spontaneously breathing patients. *Anesth Analg*. 2009 Mar;108(3):828-34. PubMed PMID: 19224790.

50.- Chen G, Buell O, Gruenewald M, Fudickar A, Scholz J, Bein B. A comparison between target-controlled and manually controlled propofol infusions in patients undergoing routine surgical procedures. *Eur J Anaesthesiol*. 2009 Nov;26(11):928-35. PubMed PMID: 19842242.

51.- Yeganeh N, Roshani B, Yari M, Almasi A. Target-controlled infusion anesthesia with propofol and remifentanil compared with manually controlled infusion anesthesia in mastoidectomy surgeries. *Middle East J Anesthesiol*. 2010 Oct;20(6):785-93. PubMed PMID: 21526662.

52.- Li M, Xu CY, Wang XD, Zhang LP, Guo XY. [A comparison of target controlled versus manually controlled infusion of propofol in elderly patients].

Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2011 Mar 8;91(9):600-3. Chinese. PubMed PMID: 21600129.

53.- Laosuwan S, Pongruekdee S, Thaharavanich R. Comparison of effective-site target controlled infusion and manually controlled infusion of propofol for sedation during spinal anesthesia. J Med Assoc Thai. 2011 Aug;94(8):965-71. PubMed PMID: 21863679.

54.- Kennedy R. Seeing the future of anesthesia drug dosing: Moving the art Of anesthesia from impressionism of realism. www.anesthesia-analgesia.org. 111, 252-255, Editorial (2010).

55.- Glass PS, Glen JB, Kenny GN, SchÄ¼ttler J, Shafer SL. Nomenclature for computer-assisted infusion devices. Anesthesiology. 1997 Jun;86(6):1430-1. PubMed PMID: 9197319.

56.- www.tiva-tcicongress.com The 4th world congress of total Intravenous anaesthesia & target controlled infusion Sofia, Bulgaria May 24 – 26, 2014.

57.- Christopher Hawthorne, Nick Sutcliffe. Total intravenous anaesthesia. [Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2014;3 129-131](#)

58.- Dra. González Santos, Dr. Mugabure Bujedo, Dra. Uria Aspiazu. Actualizacio-nes en anestesiología para enfermería. Hospital Donosita Depósito legal: SS-693-2010.

59.- Francisco Javier Gómez Oquendo MD, Fabián David Casas Arroyave MD, Juan Manuel Fernández Ing. y Álvaro Guarín Grisales Ph. D. Anestesia total intravenosa en un sistema de lazo cerrado: reporte del primer caso en Colombia. Rev. Colomb. Anesthesiol. 2013;41(4):306–310

Bibliografía

- 60.- Jerry ingrande Hendrikus JM Lemmens. Medical devices for the anesthetist: current perspectives. *Medical Devices: Evidence and Research* 2014;7 45–53.
- 61.- Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults (Review) *The Cochrane Library* 2012, Issue 5
- 62.- A. J. Thomson,¹ G. Morrison,¹ E.Thomson,¹ C. Beattie,¹ A. F. Nimmo¹ and J. B. Glen². Induction of general anaesthesia by effect-site target-controlled infusion of propofol: influence of pharmacokinetic model and ke₀ value. *Anaesthesia* 2014, 69, 429–435.
- 63.- Dr. Faridt Hernán Criollo-Muñoz,* Dr. Juan Heberto Muñoz-Cuevas. Perfusiones intravenosas en modo manual: una estrategia simplificada mediante sistemas de gravedad. *Revista Mexicana de Anestesiología* Vol. 37. TIVA Supl. 1 Abril-Junio 2014. pp S299-S304.
- 64.- <http://mhsrs.amedd.army.mil/ConferenceArchive/2009/pain/P1.pdf>
(Acceso a 31/08/2014 correcto)
- 65.- Foulkes, E.C. On the mechanism of chlorotiazide-induced kaliuresis in the rabbit. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 150, 406-413 (1965).
- 66.- Boyes, R.N., Adams, H.J. & Duce, B.R. Oral absorption and disposition kinetics of lidocaine hydrochloride in dogs. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 174, 1-8 (1970).
- 67.- Boyes, R.N., Scott, D.B., Jebson, R.J., Godman, M.J. & Julian, D.G. Pharmacokinetics of lidocain in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12, 105-115 (1971).
- 68.- Song, J.G. & Sun, R.Y. Pharmacokinetics of double-bottle intravenous infusion. *Acta Pharm. Sin.* 18, 732-740 (1983).

- 69.- McMurray, T.J., Riddell, J.G., Dundee, J.W. & McAllister, C.B. A new method for rapidly achieving and maintaining constant methohexitone concentrations. *Br. J. Anaesth.* 56, 429P-430P (1984).
- 70.- Riddell, J.G., McAllister, C.B., Wilkinson, G.R., Wood, A.J.J. & Roden, D.M. A new method for constant plasma drug concentrations: Application to lidocaine. *Ann. Int. Med.* 100, 25-28 (1984).
- 71.- Sebelt, R.J., Nattel, S., Kreeft, J.H. & Ogilvie, R.I. Lidocaine therapy with an exponentially declining infusion. *Ann. Inter. Med.* 101, 632-634 (1984).
- 72.- McMurray, T.J., Robinson, F.P., Dundee, J.W., Riddell, J.G. & McLean, E. A method for producing constant plasma concentrations of drugs: Application to methohexitone. *Br. J. Anaesth.* 58, 1085-1090 (1986).
- 73.- Kraan, J., Borgström, L., Koeter, G.H., Laseur, M., Jonkman, J.H.G. & de Noord, O.E. Creation of four consecutive instantaneous steady-state plasma concentration plateaus of theophylline and enprofylline by repeated infusions with exponentially decreasing delivery rates. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 35, 657-661 (1988).
- 74.- Woodnut, G., Catherall, E.J., Kernutt, I. & Mizen, L. Termocillin efficacy in experimental *Klebsiella pneumoniae* meningitis after infusion into rabbit plasma to simulate antibiotic concentrations in human serum. *Antymicrob. Agents Chemother.* 32, 1705-1709 (1988).
- 75.- Arnmam, K., Willén, B., Borgström, L. & Conradson, T.B. Intravenous infusion of enprofylline with an exponentially decreasing drug concentration in acute asthma. *Ther. rug Monit.* 11, 249-252 (1989).
- 76.- Woodnutt, G., Berry, V. & Mizen, L. Simulation of human serum pharmacokinetics of cefazolin, piperacillin, and BRL 42715 in rats and efficacy

Bibliografía

against experimental intraperitoneal infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36, 1427-1431 (1992).

77.- Costa-López, J., Cervera-March, S., Cunill-García, F., Esplugas-Vidal, S., Mans-Teixido, C. & Mata-Alvarez, J. *Curso de Química Técnica* (Reverté, Barcelona, 1988).

78.- McCabe, W.L. & Smith, J.C. *Operaciones básicas de Ingeniería Química* (Reverté, Barcelona, 1975).

79.- Flórez, J., Armijo, J.A. & Mediavilla, A. *Farmacología Humana* 3rd edn (Masson, Barcelona, 1997).

80.- Greenblatt, D.J. & Koch-Weser, J. Clinical Pharmacokinetics. *N. Eng. J. Med.* 293 (2 Pt 1) 702-705 (1975).

81.- Greenblatt, D.J. & Koch-Weser, J. Clinical Pharmacokinetics. *N. Eng. J. Med.* 293 (2 Pt 2) 964-970 (1975).

82.- Hull, C.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br. J. Anaesth.* 51, 579-594 (1979).

83.- Wagner, J.G. *Farmacocinética clínica* (Reverté Barcelona, 1983).

84.- Gibaldi, M. & Perrier, D. *Farmacocinética* (Reverté Barcelona, 1982).

85.- Vaughan, D.P., Mallard, D.H.J., Trainor, A. & Mitchard, M. General pharmacokinetics for linear mammillary models with drug absorption into peripheral compartments. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 8, 141-148 (1975).

86.- Lakshmann, T.K. & Lieberman, S. An improved method of gradient elution chromatography and its application to the separation of urinary ketosteroids. *Arch. Biochem. Biophys.* 53, 258-281 (1954).

Aspectos termodinámicos de la infusión exponencial

- 87.- Morris, C.J. & Morris, P. *Separation methods in biochemistry* 2nd edn, 103-104 (Haasteld Press, New York, 1976).
- 88.- Pharmacia Fine Chemicals. *Ion exchange chromatography, principles and methods*. 43-54 (Rahms i Lund, Sweden, 1983).
- 89.- Israel MB, inventor. Exponential mixing and delivery sistem. US patent 4,589,867. 1986 May 20.
- 90.- Riddell JG, inventor; Vanderbilt University, assignee. Intravenous drug infusion apparatus. US patent 4,623,334. 1986 Nov 18.
- 91.- Riddell JG, inventor; Vanderbilt University, assignee. Mixer apparatus for controlling intravenous drug infusion. US patent 4,820,269. 1989 Apr 11.
- 92.- http://www.tutiempo.net/tiempo/A_Coruna_Alvedro/LECO.htm (Acceso a 31/08/2014 correcto)
- 93.- <http://www.aemet.es/es/eltiempo/observacion/ultimosdatos?k=gal&l=1387&w=0&datos=det&x=&f=temperatura> (Acceso a 31/08/2014 correcto)
- 94.- <http://www.torrehercules.org/web/> (Acceso a 31/08/2014 ¿en chino?)
- 95.- http://www.puertos.es/ayudas_navegacion/c_informacion_y_seguimiento_estado_servicio/03530.html (Acceso a 31/08/2014 correcto)
- 96.- http://www.portosdegalicia.es/attachments/058_03.%20TABOAS%20CO RUNHA%2012.pdf (Acceso a 31/08/2014 correcto)
- 97.- https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:gP2cLX87yFcJ:media.wix.com/ugd/918efe_c6af43f4a473177c8539ae1639b42ba2.pdf?dn%3DNIVEL_MAR_3216.pdf+nivel+medio+de+mar+en+a+coru%C3%B1a+a%C3%B1o+2005&hl=es&gl=es&pid=bl&srcid=ADGEESikDEE45zpOT4APQ2O7wcy08sbOTXHLW

Bibliografía

8BCbBZycdpak1m56a8gm56lxSzlOaQ5-TOd7a_PBXyWS15f8YmU0Yg3-y4xKf5iwLEDOFBt6B9hicz3lzzMg16XG0zB4o7ffP58bpWY&sig=AHIEtbTKC6rmJTv63g7x5sksty7Wu5Zl6g (Acceso a 31/08/2014 fallido.) Ir a;

97.- http://meteogalicia.es/datosred/infoweb/numerico/mareas/Descripcion_Referencia_NivelDelMar_es.pdf y también;

97.- http://calipso.puertos.es/BD/informes/NIVEL_MAR_3216.pdf

98.- Barrio-Casado M.^a et al. *Problemas resueltos de Termodinámica* (Thomson Ed. Spain, Madrid, 2005).

99.- Streeter V.L. *Mecánica de fluidos*. 8^a Ed. (Mc Graw Hill/Interamericana, Mexico, 1988).

100.- Shafer SL. The importance of dose-response in study design. *Anesth Analg*. 1999 Sep;89(3):805. PubMed PMID: 10475338.

101.- Uriel Latorre Pablo, Fernández Rodríguez Fernando Santaballa López Arturo: (En) Multicompartment microdrip for continuous intravenous infusion with balanced pressures. / (Es) Microgotero multicompartmental para infusión intravenosa continua con presiones equilibradas. August 1991: WO 1991/011210

102.- Uriel Latorre Pablo, Fernández Rodríguez Fernando, Santaballa López Arturo: (En) Microdropper-syringe for continuous intravenous infusion in decreasing exponential declination. / (Es) Microgotero-jeringa para infusión intravenosa continua en declinación exponencial decreciente. August 1996: WO 1996/022799

103.- Fernández-Rodríguez F. Mezcla estática e infusión exponencial: Implicaciones médicas y medio ambientales.[tesis doctoral]. Universidade da Coruña: 1999.

- 104.- Riddell JG, inventor; Vanderbilt University, assignee. Intravenous drug infusion apparatus. EP-0142514-B1. (text from WO1984003445A1) 1984 Mar 2.
- 105.- Israel MB, inventor. Exponential mixing and delivery sistem. US patent 4,668,219. 1987 May 26.
- 106.- <http://www.normon.es/media/docs/ES-lidoca%C3%ADna.pdf> (Acceso a 31/08/2014 correcto)
- 107.- <http://www.drugs.com/mmx/methohexitone.html> (Acceso a 31/08/2014 correcto)
- 108.- Mazzarella B, Melloni C, Montanini S, Novelli GP, Peduto VA, Santandrea E, Vincenti E, Zattoni J. [Comparison of manual infusion of propofol and target-controlled infusion: effectiveness, safety and acceptability]. *Minerva Anesthesiol.* 1999 Oct;65(10):701-9. Italian. PubMed PMID: 10598427.
- 109.- Harding JN, Wilson M. Use of target-controlled infusion of propofol for military field anaesthesia. *ADF Health* 4, 23-26 (2003)
- 110.- Vanarase M, Biswas G. Diprifusor--things are not always what they seem. *Anaesthesia.* 2003 Dec;58(12):1247-8. PubMed PMID: 14705711.
- 111.- Enlund M. TCI : Target controlled infusion, or totally confused infusion? Call for an optimised population based pharmacokinetic model for propofol. *Ups J Med Sci.* 2008;113(2):161-70. PubMed PMID: 18509810.
- 112.- Suttner S, Boldt J, Schmidt C, Piper S, Kumle B. Cost analysis of target-controlled infusion-based anesthesia compared with standard anesthesia regimens. *Anesth Analg.* 1999 Jan;88(1):77-82. Retraction in: *Anesth Analg.* 2011May;112(5):1238. PubMed PMID: 9895070.

Bibliografía

113.- Fombeur PO, Tilleul PR, Beaussier MJ, Lorente C, Yazid L, Lienhart AH. Cost-effectiveness of propofol anesthesia using Target controlled infusion compared with a standard regimen using desflurane. Am J Health Syst Pharm. 2002 Jul 15;59(14):1344-50. PubMed PMID: 12132561.

114.- Stevanovic PD, Petrova G, Miljkovic B, Scepanovic R, Perunovic R, StojanovicD, Dobrasinovic J. Low fresh gas flow balanced anesthesia versus target-controlled intravenous infusion anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: acost-minimization analysis. Clin Ther. 2008 Sep;30(9):1714-25. PubMed PMID:18840378.

