

**ESCUELA SUPERIOR DE  
INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA**

**TRABAJO FIN  
DE GRADO**



**MODELADO DE LA  
RESPUESTA HIPNÓTICA DE  
PACIENTES SOMETIDOS A  
ANESTESIA GENERAL**

**MENDOZA BARBER, VICTORIA**

**GRADO EN INGENIERÍA QUÍMICA INDUSTRIAL**

**TUTOR: JUAN ALBINO  
MÉNDEZ PÉREZ**

**JULIO 2015**



*A mi madre,  
por enseñarme cada día  
que el éxito no es vencer siempre  
sino no rendirse nunca.*



**ESCUELA SUPERIOR DE  
INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**MEMORIA**

**MODELADO DE LA  
RESPUESTA HIPNÓTICA DE  
PACIENTES SOMETIDOS A  
ANESTESIA GENERAL**

**MENDOZA BARBER, VICTORIA**

**GRADO EN INGENIERÍA QUÍMICA INDUSTRIAL**

**TUTOR: JUAN ALBINO  
MÉNDEZ PÉREZ**

**JULIO 2015**



## Agradecimientos

En primer lugar, agradecer a mi tutor de proyecto, Juan Albino Méndez Pérez, su implicación constante en la realización del mismo, que no habría sido posible sin sus aportaciones. Gracias a su tiempo y compromiso, no sólo en el ámbito de este trabajo sino también como profesor del Grado en Ingeniería Química Industrial.

Del mismo modo, agradecer al servicio de anestesia del Hospital Universitario de Canarias (HUC) su colaboración, aportando datos de casos reales en quirófano, fundamentales para la elaboración de este trabajo.

Gracias a mi familia, en especial a mi madre, que me han acompañado a lo largo de todo el trayecto, en cada examen, cada informe, cada práctica..., confiando en mi superación diaria y mi éxito.

Por último, agradecer a mi pareja su apoyo total e incondicional en este año tan complicado, más aún su paciencia y comprensión, pues es lo que me ha hecho seguir adelante.





## Abstract

This project is focused on modeling and control the hypnotic response of patients undergoing to general anaesthesia after administration of the anesthetic drug (propofol).

On the one hand, it addresses the problem of modeling the process and shows results validated with real patients using a simulation platform of the anesthetic process based on the rate of infusion of propofol (manipulated variable) and monitoring PSI (controlled variable), whose purpose of control is to set a target PSI which the controller must ensure.

It also proposes developing a technique for regulating the patient's degree of hypnosis so the controller automatically regulates the drug according to the individual requirements of the patient to place it and keep it in the desired hypnotic state.

Finally, preliminary results of the proposed model must demonstrate the efficiency of hypnosis monitor for monitoring the anesthetic process and so to validate that the SedLine<sup>®</sup> monitor is a viable alternative to the BIS<sup>™</sup> monitor.



## Índice de contenidos

1. Introducción.....	1
1.1. Motivación.....	1
1.2. Antecedentes.....	2
1.3. El proceso anestésico.....	3
2.    1.3.1. Relajación muscular.....	3
1.3.2. Profundidad de la anestesia (hipnosis).....	4
1.3.3. Analgesia.....	4
1.3.4. Etapas del proceso anestésico.....	5
3. 1.4. Objetivos.....	6
2. Fundamentos de la anestesia.....	9
2.1. Conceptos y terminología de la anestesia clínica.....	9
2.1.1. Componentes funcionales.....	9
4.    2.1.2. Técnicas anestésicas.....	10
2.1.2.1. Anestesia inhalatoria.....	10
2.1.2.2. Anestesia total intravenosa (TIVA).....	10
2.1.3. Riesgos y resultados.....	11
2.1.3.1. Tasa de mortalidad.....	11
2.1.3.2. Despertar intraoperatorio (DIO).....	12
2.2. Medidas de profundidad hipnótica y efecto antinociceptivo.....	13
2.2.1. El electroencefalograma como medida de la hipnosis.....	13
2.2.1.1. Análisis espectral de potencia.....	14
2.2.1.2. Modelado del electroencefalograma.....	15
2.2.1.3. Análisis biespectral.....	15
2.2.1.4. Análisis Wavelet.....	17
2.2.1.5. Potenciales evocados.....	17
2.2.2. El electroencefalograma como medida de la analgesia.....	18
2.2.3. Características fisiológicas como medida de la analgesia.....	18
2.2.3.1. Variabilidad del ritmo cardiaco.....	18
2.2.3.2. Variabilidad de la presión sanguínea.....	18
2.3. Farmacopea.....	19
2.3.1. Anestésicos.....	19
2.3.1.1. Anestésicos inhalatorios.....	19

---

2.3.1.2. Anestésicos intravenosos.....	20
2.3.2. Opioides .....	21
2.3.3. Agentes bloqueantes neuromusculares (NMB) .....	23
2.4. Automatización en la anestesia clínica.....	23
2.4.1. Fármacos: acción, efecto e interacción .....	24
2.4.2. Monitores: relevancia, dinámica y fiabilidad.....	25
2.4.2.1. Monitor BIS™ .....	26
2.4.2.2. Monitor SedLine® .....	27
3. Modelado del proceso anestésico .....	31
3.1. Modelos: relevancia, exactitud y complejidad .....	31
3.1.1. Modelo farmacocinético .....	32
3.1.1.1. Modelos compartimentales.....	33
3.1.2. Modelo farmacodinámico.....	35
4. Modelado de la respuesta hipnótica (PSI) .....	39
4.1. Ajuste y validación del modelo .....	39
4.1.1. Procedimiento.....	40
4.1.2. Resultados.....	44
4.2. Comparación entre los índices BIS y PSI.....	54
4.3. Simulación de un sistema de control para el PSI .....	56
4.3.1. Diseño del controlador PID.....	56
4.3.1.1. Discretización del controlador .....	58
4.3.2. Simulación del PSI con control PI.....	58
5. Conclusions (Conclusiones) .....	61
5.1. Anesthetic process's modeling .....	61
5.1.1. Modelado del proceso anestésico .....	61
5.2. Comparison between PSI and BIS .....	62
5.2.1. Comparación entre los índices PSI y BIS .....	62
5.3. PSI Simulation with PI controller .....	63
5.3.1. Simulación del PSI con control PI.....	63
6. Bibliografía.....	67





## Índice de ilustraciones

Figura 1. Rango del PSI .....	4
Figura 2. Ondas del EEG .....	14
Figura 3. Rango del BIS .....	16
Figura 4. Componentes del sistema BIS .....	26
Figura 5. Pantalla del monitor BIS™ .....	27
Figura 6. Componentes del sistema PSI .....	28
Figura 7. Pautas para los valores de PSI .....	28
Figura 8. Pantalla del monitor SedLine® .....	29
Figura 9. Modelo para la infusión de fármaco anestésico en un paciente .....	31
Figura 10. Modelo compartimental: tres compartimentos.....	33
Figura 11. Modelo PK compartimental .....	34
Figura 12. Curva efecto-concentración de un fármaco.....	36
Figura 13. Representación de entradas/salidas del proceso anestésico.....	39
Figura 14. Procedimiento de ajuste del modelo .....	40
Figura 15. Pantalla principal del programa PulseOx .....	41
Figura 16. Acceso al archivo de datos .....	41
Figura 17. Extracción de los datos del paciente y la operación.....	42
Figura 18. Código de análisis de los datos extraídos .....	42
Figura 19. Extracto de código de la simulación del modelo .....	43
Figura 20. Interfaz de la herramienta de ajuste del modelo .....	43
Figura 21. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 1)...	44
Figura 22. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 1 ...	44
Figura 23. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 2)...	45
Figura 24. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 2 ...	45
Figura 25. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 3)...	46
Figura 26. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 3 ...	46
Figura 27. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 4)...	47
Figura 28. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 4 ...	47
Figura 29. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 5)...	48
Figura 30. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 5 ...	48
Figura 31. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 6)...	49
Figura 32. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 6 ...	49

---

Figura 33. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 7) ..	50
Figura 34. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 7 ...	50
Figura 35. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 8) ..	51
Figura 36. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 8...	51
Figura 37. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 9) ..	52
Figura 38. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 9...	52
Figura 39. Comparación de los valores del BIS y el PSI en el caso 7 .....	54
Figura 40. Valores del PSI para el caso 7.....	55
Figura 41. Valores del BIS para el caso 7.....	55
Figura 42. Diagrama de bloques de un controlador PID en un lazo realimentado....	56
Figura 43. Diagrama de bloques de control del PSI .....	57
Figura 44. Diagrama para la simulación del PSI con control PI .....	59
Figura 45. Simulación del PSI con control PI.....	59







**Índice de tablas**

Tabla 1. Valores de los parámetros farmacocinéticos del modelo de Schnider .....	34
Tabla 2. Valores de los parámetros farmacodinámicos del modelo de Soehle .....	36
Tabla 3. Valores reajustados de los parámetros farmacodinámicos del modelo.....	53
Tabla 4. Valores medios de los parámetros reajustados del modelo .....	53
Tabla 5. Rango de valores de los parámetros farmacodinámicos de cada índice.....	56



# 1. Introducción

## 1.1. Motivación

El presente trabajo de fin de grado se enmarca en el ámbito de dos disciplinas, aplicando la ingeniería de control al campo de la ingeniería biomédica. De hecho, la ingeniería de control se ha establecido notablemente en multitud de aplicaciones de la bioingeniería, incorporando técnicas de control en la implementación de cirugía robótica, sistemas electrofisiológicos (marcapasos y desfibriladores) y de soporte vital (ventiladores y corazones artificiales), entre otros campos.

Con respecto a los diversos propósitos que atiende el control en bioingeniería, entre ellos destaca la custodia de variables fisiológicas en rangos preestablecidos (niveles de glucemia, marcapasos, respiradores, etc.), lo que ha propiciado la incorporación de técnicas de control en la Anestesiología, aplicando los principios de Farmacología Clínica para proteger al paciente de la agresión que supone una intervención quirúrgica.

En el acto anestésico, el principal inconveniente radica en la imprecisión al administrar la dosis adecuada de fármaco, infiriendo en mayores costes y casos de morbilidad y mortalidad.

Generalmente, la cantidad de medicamento recomendado es el nivel considerado eficaz en el paciente "promedio"; sin embargo, la concentración de fármaco en la zona de efecto y su eficacia terapéutica varían considerablemente entre los pacientes. Por consiguiente, la dosis apta para un paciente determinado se obtiene mediante ensayo y error, es decir, se comienza con la prescripción de la dosis recomendada y, tras la observación del efecto del fármaco, se ajusta la dosis de forma empírica.

Así, el objetivo final consiste en desarrollar e implementar aplicaciones de la tecnología de control a la Farmacología Clínica, automatizando dicho procedimiento empírico de prueba y error (dosificación del fármaco) y, de esta manera, obtener una eficiencia similar o superior a los obtenidos con infusión manual.

## 1.2. Antecedentes

La Anestesiología surge de la necesidad de proteger al paciente de la agresión que implica una intervención quirúrgica, el campo de los cuidados intensivos o el ámbito de la emergencia; así como de evitar consecuencias negativas para su salud, por lo que resulta fundamental la observación y supervisión de las funciones del cuerpo.

Desde los primeros ensayos de Morton con el éter (1846), esta especialidad ha progresado para hacer frente a los nuevos procedimientos quirúrgicos, cada vez más agresivos, encargándose del tratamiento preoperatorio y postoperatorio del paciente además del control del dolor de todo tipo. De hecho, el procedimiento de monitorización de la anestesia general, cuyas variables básicas son la relajación muscular, la analgesia y la hipnosis (pérdida de consciencia), ha evolucionado de manera colosal.

Así mismo, en un principio, el fármaco anestésico se suministraba mediante un bolo o bolos repetitivos y, tras su administración, los componentes básicos de la anestesia se intuían de la observación del efecto de dicho fármaco en el paciente (interacción entre ambos), lo que proporcionaba información suficiente para la adaptación de los requerimientos farmacológicos a las características del paciente y a las propiedades del fármaco administrado; mientras que en los últimos años, el diseño de sistemas automatizados para la administración del fármaco anestésico y el uso de métodos de control y monitorización automáticos facilitan las tareas de supervisión.

Actualmente, los métodos de control propuestos para la anestesia se basan en la realimentación de una o más variables fundamentales en el proceso, como son el índice bispectral (BIS) o el índice del estado del paciente (PSI) que permiten conocer el estado analgésico y, de esta manera, el control del dolor mientras el paciente está dormido.

En definitiva, el uso de sistemas automatizados de lazo cerrado proporciona numerosas ventajas, entre las que destacan la prevención de eventuales sobredosis y la disminución del costo del proceso anestésico.

### **1.3. El proceso anestésico**

La Anestesiología es una especialidad médica cuyos objetivos son el estudio, docencia, investigación y aplicación clínica de métodos y técnicas para la protección e insensibilidad al dolor del paciente de la agresión antes, durante y después de cualquier intervención quirúrgica y obstétrica, de exploraciones diagnósticas y de traumatismos; así como del tratamiento del dolor de cualquier etiología, tanto aguda como crónica, y de mantener las funciones vitales en cualquiera de las condiciones citadas y en los pacientes donantes de órganos.

Por consiguiente, la anestesia clínica consiste en la inconsciencia inducida por fármacos donde el paciente no percibe ni recuerda los estímulos nocivos, definiendo el proceso anestésico adecuado como un estado farmacológico en el que la relajación muscular, la analgesia (ausencia de dolor) y la hipnosis (pérdida de consciencia) del paciente están garantizadas.

#### **1.3.1. Relajación muscular**

La relajación muscular es inducida mediante fármacos derivados del curare para producir la inmovilidad del paciente evitando una posible actividad como respuesta a estímulos quirúrgicos, facilitar el acceso a los órganos internos reduciendo la resistencia de las cavidades abiertas por la cirugía y permitir la ventilación mecánica artificial mediante aparatos respiratorios que aseguran la oxigenación y la administración de anestésicos volátiles en la mezcla gaseosa respirada.

Hoy en día, el grado de relajación puede ser estimado mediante algunas técnicas de cierto grado de éxito como la propuesta de Viby-Mogensen en el 2000, conocida como "Single Twitch Force Depression".

A pesar de que la mayoría de los anesthesiólogos no administran fármacos para el bloqueo neuromuscular en infusión continua, disminuyendo así la necesidad de desarrollar sistemas de circuito cerrado para regular la infusión constante de bloqueantes neuromusculares, existen algunos estudios donde se presentan sistemas de circuito cerrado (Lendl M, 1999) y (Pohl B, 2004) de buena fiabilidad.

### 1.3.2. Profundidad de la anestesia (hipnosis)

La hipnosis es un término general para aludir a la pérdida de consciencia mediante fármacos hipnóticos o inductores del sueño, produciendo cierto grado de amnesia (ausencia de recuerdos postoperatorios) de los hechos ocurridos durante la intervención quirúrgica.

Actualmente, el grado de hipnosis se puede obtener por medio de diversos métodos entre los que, debido a su eficiencia, destaca el procesado de las señales del electroencefalograma (EEG); más aún, de todas sus variables que tienen utilidad como indicador de profundidad de la anestesia distingue el índice del estado del paciente (PSI), desarrollado por la empresa Masimo Inc. (San Diego, California).

En definitiva, el nivel de sedación (anestesia) de un paciente corresponde a un valor de PSI en una escala de 0 (isoelectrico) a 100 (completamente despierto) que refleja la pérdida de la consciencia, despertares, emergencia y respuesta a los estímulos nocivos, donde los niveles de 25 a 50 son aceptados para un estado moderado de hipnosis.

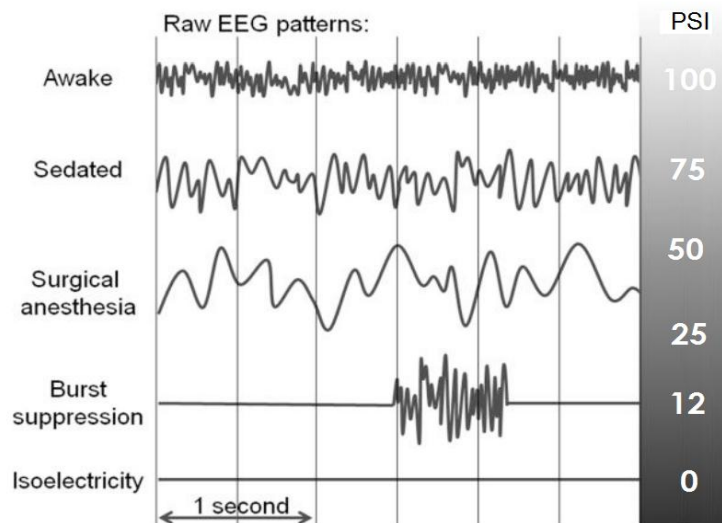


Figura 1. Rango del PSI.

### 1.3.3. Analgesia

La analgesia es la falta o supresión de toda sensación dolorosa; por otra parte, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrito en términos de tales daños".



En otras palabras, dicha definición admite la conexión entre el aspecto objetivo (fisiológico y sensorial) y el carácter subjetivo (emocional y psicológico) del dolor, lo que dificulta la existencia de métodos efectivos que permiten la cuantificación de la analgesia.

Aunque existen sistemas de observación clínica que facilitan la estimación del grado de dolor en el paciente, los sistemas de circuito cerrado para la administración de analgésicos durante la anestesia general son limitados, pues cuando éste pierde la consciencia dichas medidas carecen de sentido.

A causa de la ausencia de un indicador directo del dolor mientras el paciente está dormido, la mayoría de diseños de los sistemas de circuito cerrado emplean variables de control sustitutivas o derivadas como el sistema propuesto por el grupo Gentilini en 2002, que utiliza un modelo farmacocinético junto con la presión arterial media incluyendo determinados algoritmos de seguridad para limitar el control.

De igual modo, el grupo de investigación ITAG presentó una metodología de medición del dolor, "AnalgoScore", para el control de sistemas de circuito cerrado, basada en la presión arterial media y la frecuencia cardíaca (Salhab E, 2006).

#### **1.3.4. Etapas del proceso anestésico**

Generalmente, el desarrollo de la anestesia general consta de tres etapas o períodos que presentan características propias, distinguiéndolas entre sí.

En primer lugar, la inducción, etapa de comienzo de la anestesia, consiste en la aplicación del fármaco anestésico al paciente para conseguir la transición del estado de vigilia al de hipnosis o sueño, cuya profundidad depende de las características farmacológicas del agente empleado, dosis, vía utilizada y condiciones del paciente, cumpliendo con los objetivos de hipnosis, analgesia y relajación muscular.

A continuación, en la etapa de mantenimiento es necesario conservar la situación anestésica conseguida tras la inducción para que el paciente se encuentre en un plano anestésico adecuado, permitiendo el desarrollo del proceder quirúrgico.

Por último, al finalizar la operación se suspende la administración del hipnótico y se produce la vuelta al estado vigil, comenzando la etapa de recuperación con la reaparición de reflejos ausentes (tusígenos, deglución, respiración espontánea, etc.) y del tono muscular y la respiración con aumento de la actividad circulatoria.

## **1.4. Objetivos**

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado, en colaboración con el servicio de anestesia del Hospital Universitario de Canarias (HUC), es el modelado de la respuesta hipnótica en pacientes sometidos a anestesia general tras la administración del fármaco (propofol), lo que conlleva al desarrollo de una aplicación software para la captura y procesamiento de datos capaz de regular el nivel de inconsciencia, asegurando la optimización del proceso y el rechazo de las posibles perturbaciones que se producen durante la intervención.

En consecuencia, la finalidad del trabajo es la modificación de una herramienta creada por el grupo de ingeniería de control de la Universidad de La Laguna (ULL) que sirve de interfaz única para la monitorización de la información del paciente, la comunicación con el sistema de infusión y la gestión de toda la información generada en el proceso anestésico, es decir, una plataforma de simulación del proceso anestésico basado en la velocidad de infusión de propofol (variable manipulada) y la monitorización del PSI (variable controlada), cuyo propósito de control consiste en fijar un PSI objetivo que el controlador debe garantizar.

De este modo, el controlador regula automáticamente la administración del fármaco en función de los requerimientos individuales del paciente para situarlo y mantenerlo en el estado hipnótico deseado, librando al anestesista de tareas rutinarias y permitir su concentración en otros puntos críticos que puedan suponer una amenaza para la seguridad del paciente durante la intervención.

Por último, además del modelado, el presente trabajo debe validar en quirófano la plataforma desarrollada, adquiriendo conclusiones sobre la idoneidad del monitor Sedline<sup>®</sup> como alternativa al monitor BIS<sup>™</sup> para la monitorización del proceso anestésico.





## 2. Fundamentos de la anestesia

### 2.1. Conceptos y terminología de la anestesia clínica

#### 2.1.1. Componentes funcionales

Comúnmente, se considera estado de anestesia general al resultado de la combinación de sus componentes funcionales: hipnosis, analgesia o antinocicepción (reducción de la sensibilidad al dolor) e inmovilidad o arreflexia (ausencia de reflejos neurológicos), conocidas como “triada de la anestesia” (Rees, 1952); que, a pesar de esta conceptualización simple, enmarca el desarrollo de los actuales trabajos de ingenieros en colaboración a este campo.

Hasta la década de 1940, los anesthesiólogos utilizaban una alta concentración de un único fármaco hipnótico para conseguir una anestesia adecuada, ya que al aumentar la dosis del medicamento no sólo se alcanzaba la hipnosis sino también mitigaba la respuesta a los estímulos nocivos, otorgando un cierto nivel de analgesia e, indirectamente, arreflexia.

No obstante, el uso de mayores cantidades de fármaco provocaba efectos secundarios más fuertes durante la cirugía (depresión respiratoria, arritmia cardiaca, etc.), y la recuperación (náuseas, vómitos, etc.), surgiendo la necesidad de aliviar esas consecuencias indeseables. Con este fin, George Crile defendió en 1911 el uso de analgésicos locales como complemento a la anestesia general ligera; más aún, en 1926, el término de “anestesia equilibrada” fue establecido por John Lundy para describir la combinación de agentes que lograban una anestesia adecuada.

En la actualidad, el estándar en la gestión y realización de la anestesia clínica es la anestesia equilibrada mediante la composición de hipnóticos (anestésicos de inhalación o vía intravenosa), opioides y agentes bloqueantes neuromusculares (BNM), técnica que permite la administración de concentraciones mucho más bajas de fármacos, reduciendo considerablemente los efectos secundarios y el tiempo de recuperación del paciente.

### **2.1.2. Técnicas anestésicas**

En la anestesia clínica, las técnicas utilizadas para garantizar el estado de inconsciencia o hipnosis se distinguen en la inducción del fármaco hipnótico, vía inhalatoria (anestesia inhalatoria), endovenosa (anestesia total intravenosa) o ambas a la vez (anestesia equilibrada).

Por otra parte, entre los fármacos anestésicos más utilizados por su viabilidad en la aplicación de técnicas de control para la regulación del nivel hipnótico destacan el propofol (intravenoso) y el isoflurano (inhalado). Sin embargo, la tendencia actual es cada vez mayor al uso de propofol como fármaco hipnótico.

#### *2.1.2.1. Anestesia inhalatoria*

La anestesia inhalatoria es la técnica que utiliza como agente principal para el mantenimiento de la anestesia un gas anestésico, que puede incluso ser utilizado como agente inductor.

Los anestésicos inhalatorios, también conocidos como volátiles, se introducen en el cuerpo a través de los pulmones distribuyéndose en los diferentes tejidos a través de la sangre, cuyo objetivo principal es el cerebro, actuando en sus terminaciones nerviosas mediante la amplificación de la función inhibitoria o la disminución de la transmisión excitatoria.

En la actualidad, la evolución de la anestesia inhalatoria está marcada por la búsqueda de fármacos de acción rápida, corta duración y ausencia de toxicidad (el sevoflurano, el desflurano y, más recientemente, el xenón), que permiten un mejor control del estado hipnótico y un rápido despertar durante y después de un procedimiento quirúrgico.

#### *2.1.2.2. Anestesia total intravenosa (TIVA)*

La anestesia total intravenosa (TIVA) se define como una técnica anestésica de la administración, únicamente por vía intravenosa, de una combinación de drogas; en otras palabras, permite la inducción y mantenimiento de la anestesia general con una infusión controlada de hipnóticos, opioides y relajantes musculares.

Hoy en día, entre los anestésicos endovenosos más empleados destaca el propofol, fármaco de acción sedante e hipnótica corta, cuyo efecto de duración breve favorece a una recuperación rápida, suave y de mínimo desconcierto postoperatorio.

### **2.1.3. Riesgos y resultados**

#### *2.1.3.1. Tasa de mortalidad*

Desde el siglo XIX, el desarrollo de la práctica de la anestesia se ha basado en la preocupación por la seguridad de los pacientes; de ahí que, en este momento, sea uno de los factores más seguros de cualquier intervención quirúrgica. Precisamente, un estudio de 1986 reveló que uno de cada ciento ochenta y cinco mil cincuenta y seis (185.056) pacientes moría por causa directamente atribuible a la anestesia.

Principalmente, el éxito de valores tan bajos de tasa de mortalidad se debe al avance de equipos de mayor sofisticación dotados de dispositivos estándar (espectrómetros de masas, capnógrafos, oxímetros de pulso, monitores del ritmo cardíaco y presión arterial, etc.) que controlan los signos vitales de los pacientes y, a su vez, advierten al especialista de posibles complicaciones.

Igualmente, la disponibilidad de una extensa farmacopea es otro aspecto en la contribución al incremento de la seguridad, puesto que facilita al anesthesiólogo la selección de la combinación apropiada de medicamentos de acuerdo al estado del paciente (registros médicos, alergias, edad, etc.) y el tipo y duración de la operación.

Por el contrario, la causa más común de muerte es el error humano (mezcla hipóxica de gas, obstrucción de las vías respiratorias, errores en la administración de fármacos, fallos en la vigilancia, etc.).

De hecho, según un estudio de 1987 (Tinker, 1990), sólo un 1.7% de las muertes relacionadas con la anestesia se produjeron por fallos del equipo frente a un abundante 75% que ocasionaron los errores del anestesista en la aplicación de sus conocimientos para salvar vidas, siendo la sobredosis la razón más citada (1960-1969).

Sin embargo, hoy en día el error de mayor alusión es la inadecuada evaluación preoperatoria y preparación del paciente. Además, la tendencia actual de incremento de la eficiencia en quirófano aumenta la fatiga del anestesista, lo que podría provocar error de juicio y, en consecuencia, una seguridad reducida para el paciente.

### *2.1.3.2. Despertar intraoperatorio (DIO)*

El éxito en conseguir inconsciencia, amnesia, analgesia, control autonómico e inmovilidad es básico en la anestesia general; sin embargo, no garantiza que el paciente esté libre de percibir sensaciones o recuerdos del ambiente en la intervención quirúrgica.

El despertar intraoperatorio (DIO) consiste en la adquisición de consciencia por parte del paciente durante un procedimiento médico bajo anestesia general que, posteriormente, deja en él recuerdo del mismo.

En la práctica moderna, la detección de DIO genera abundantes controversias y dificultades, pues el uso de agentes bloqueantes neuromusculares (BNM) turba las señales habituales de anestesia ligera, es decir, complica la observación de signos sugerentes de un inadecuado plano anestésico.

Así, un paciente puede mostrar el aspecto de un estado anestésico adecuado y ser plenamente consciente de sus alrededores, experimentando en toda su plenitud el trauma causado por la cirugía (Tracy, 1993). A pesar de lo raro de estos casos de consciencia con dolor, aproximadamente de 0.01% (Jones, 1994), la mayoría de los pacientes sufren la ansiedad y el miedo de experimentarlo.

En cambio, la consciencia intraoperatoria sin presencia de dolor es más común; principalmente, en pacientes que se mantienen en una profundidad anestésica menor o de situaciones de emergencias. Por ello, el desarrollo de herramientas de monitorización para evaluar si los pacientes están inconscientes o en un estado hipnótico adecuado ha sido foco de una intensa investigación.

Actualmente, numerosos estudios estiman una incidencia entre el 0.1% y 0.2% de los pacientes sometidos a anestesia general que experimentan despertar intraoperatorio (Bowdel, 2004), dependiendo del tipo de cirugía.



## 2.2. Medidas de profundidad hipnótica y efecto antinociceptivo

Aunque las medidas directas de la hipnosis y la analgesia no son posibles, algunas señales fisiológicas están suficientemente correlacionadas como para considerarlas medidas indirectas adecuadas.

Por una parte, en el caso de la medida de la hipnosis se utiliza el electroencefalograma (EEG), en el que se puede observar como el cerebro procesa la información sensorial, ya que la actividad cortical refleja el estado hipnótico del paciente.

Por otro lado, la cuantificación de la respuesta al estrés se limita a una comparación con el estado del paciente sin la influencia de estímulos o con la respuesta a otros estímulos (cambios en la frecuencia cardíaca y presión arterial, sudoración, lagrimeo, dilatación de la pupila, movimientos somáticos, etc.), pues extraer descriptores de antinocicepción o analgesia que puedan utilizarse como cantidad de realimentación es un desafío.

### 2.2.1. El electroencefalograma como medida de la hipnosis

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica de las neuronas piramidales del córtex, cuya señal, tras un proceso de filtrado (eliminar perturbaciones) y amplificación, se representa gráficamente en forma de ondas.

Las ondas del registro se caracterizan por su frecuencia (número de ondas por segundo [Hz]), amplitud (altura de onda medida en microvoltios [ $\mu\text{V}$ ]) y fase (desajuste de inicio de cada tren de ondas respecto al punto de ángulo cero).

Generalmente, las ondas se clasifican según su frecuencia en 5 bandas:

- Ondas  $\alpha$  (8-13 Hz): estado vigil con ojos cerrados.
- Ondas  $\beta$  (13-45 Hz): estado vigil con ojos abiertos.
- Ondas  $\theta$  (4-7 Hz): estado somnoliento, sedado.
- Ondas  $\delta$  (0.5-4 Hz): sueño profundo (fisiológico o inducido).

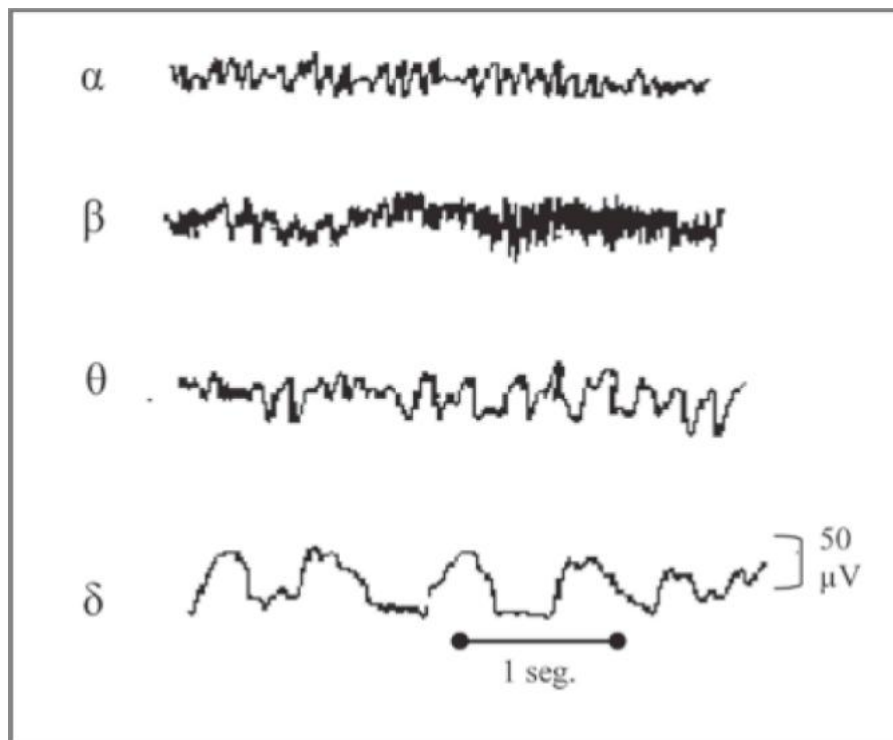


Figura 2. Ondas del EEG.

Desde el punto de vista encefalográfico, el estado vigil se caracteriza por el registro predominante de ondas rápidas (alta frecuencia) y pequeño voltaje (ondas  $\alpha$  y  $\beta$ ) mientras que el paso a un estado de hipnosis profunda, con el aumento de nivel de anestésicos, transforma el EEG en ondas más lentas y de mayor amplitud.

En definitiva, para la obtención de información útil a partir del EEG es necesario filtrarlo, computarizarlo y simplificarlo mediante el uso de algoritmos matemáticos (análisis de Fourier), basados en el análisis de la frecuencia, concepto en el que se fundamentan los monitores de la hipnosis: BIS<sup>™</sup> y SedLine<sup>™</sup>, monitores de interés en este trabajo que se exponen detalladamente en el apartado 2.4.2.

#### 2.2.1.1. Análisis espectral de potencia

El análisis espectral consiste en analizar pequeños fragmentos del EEG y descomponerlos en trenes de ondas con frecuencia y amplitud determinados; concretamente, el análisis espectral de potencia es el cálculo de la amplitud de cada una de las frecuencias que componen el fragmento del EEG convirtiéndolo en un histograma de amplitudes en función de la frecuencia, lo que permite una computación más eficiente de los datos.

Además, los datos basados en este tipo de análisis permiten la determinación de características univariadas como el límite de frecuencia espectral (Rampil, 1980), frecuencia debajo de la que está contenida el 95% de la potencia espectral total, y el límite de frecuencia media, frecuencia que divide la distribución del espectro de potencia en dos partes de igual potencia, utilizada por Schwilden y colaboradores en 1995 para control en lazo cerrado.

### *2.2.1.2. Modelado del electroencefalograma*

A través de los años, la investigación sobre la monitorización de la profundidad anestésica se ha dirigido a la medida y determinación de los efectos de los fármacos hipnóticos sobre el cerebro, utilizando el modelado del EEG por proveer de medidas continuas de la actividad cortical y su carácter poco invasivo.

A principios de los años 70, el modelado del EEG con técnicas auto-regresivas (AR) surge como alternativa a las características univariadas, ya que genera un conjunto de parámetros de mayor correlación con la profundidad de la anestesia de los que se obtiene un único índice (Roy, 1997), demostrando el logro de resultados precisos para esta técnica a expensas de utilizar una red neuronal de gran tamaño.

Aunque el EEG ha sido modelo de referencia durante generaciones, su relativa complejidad aleja su aplicación de la práctica diaria, siendo necesarios mecanismos más prácticos, sencillos y fáciles de usar por los anestesiólogos en quirófano.

### *2.2.1.3. Análisis biespectral*

El análisis biespectral es una técnica para la cuantificación del nivel de hipnosis del paciente capaz de analizar, a su vez, el grado de coherencia entre las fases de las ondas, incrementando la información de los cambios que aparecen en el EEG.

Dada la tendencia de los agentes anestésicos de sincronizar la generación de potenciales postsinápticos (Rampil, 1998), las ondas en el EEG son más lentas y de mayor amplitud e, incluso, algunos componentes de su frecuencia se atenúan; más aún, debido al desecho de la información de fase en el análisis espectral, estos cambios son inobservables y provocan el fallo de sus parámetros estándar en la caracterización de los estados sedantes, reduciendo su margen terapéutico.

En un principio, el análisis biespectral del EEG se aplicó en un estudio para caracterizar los patrones de sueño en ratas (Ning, 1989), cuyo resultado reveló un fuerte acoplamiento entre las frecuencias de 6 y 8 Hz en la fase REM (movimiento ocular rápido) del sueño. Así, al estar los patrones de sueño relacionados con los patrones obtenidos durante el proceso anestésico, esta técnica se propuso para el control de la profundidad de la anestesia.

Más tarde, esta hipótesis se validó (Kearse, 1990) al demostrar que, para la anestesia inducida por opioides (alfentanil y sulfentanil), el índice biespectral es más preciso que el límite de frecuencia espectral, confirmado además por varios autores.

El índice biespectral (BIS) es un parámetro empírico procedente de la combinación estadística de varios subparámetros extraídos del análisis de la señal del EEG mediante la descomposición y cuantificación del nivel de sincronización de la señal eléctrica cerebral junto con las variables de amplitud y frecuencia, lo que proporciona una descripción más completa de los patrones complejos del EEG.

Además, el dinamismo de la combinación de estos subparámetros garantiza, en todo momento, la correlación óptima con el estado hipnótico: grados de sedación, consciencia-inconsciencia, capacidad de procesar y recordar información, etc.

En consecuencia, el BIS se relaciona lineal y directamente con el nivel de consciencia, es decir, su valor disminuye progresivamente a medida que desciende el nivel de consciencia desde 100, estado de máxima alerta posible, pasando por la pérdida de las funciones corticales hasta 0, ausencia de actividad eléctrica cortical y, por tanto, estado de inconsciencia más profundo.

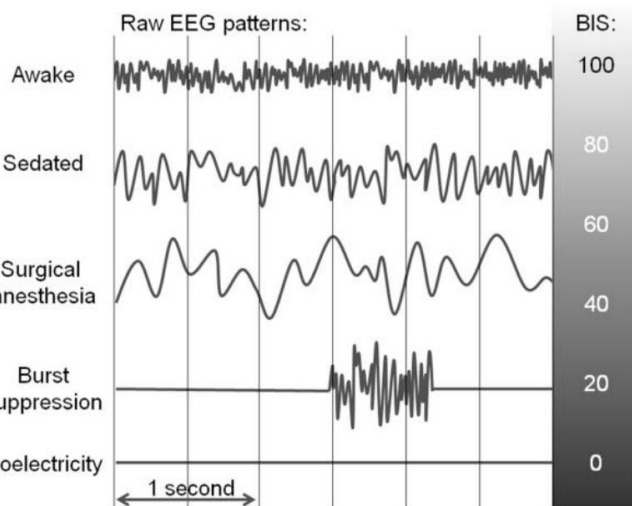


Figura 3. Rango del BIS.

Por todo esto, el BIS es considerado patrón estándar de comparación con otros sistemas de monitorización de la profundidad anestésica.

#### *2.2.1.4. Análisis de Wavelet*

A pesar de la alta fiabilidad y repetitividad del BIS como índice de la hipnosis, su tecnología basada en el análisis de Fourier presenta un gran retraso inherente, considerando que su transformada no es útil para extraer, simultáneamente, la información contenida en una señal en el dominio del tiempo y la frecuencia, reduciendo las expectativas de desempeño de cualquier controlador de lazo cerrado dependiente de esta variable de retroalimentación.

En un intento de resolver dichos problemas se propone una técnica que utiliza el análisis Wavelet del EEG (Bibian, 2002), ya que su transformada es un método computacional efectivo de procesamiento de señales, probando que sus coeficientes son estadísticamente representativos del estado hipnótico de los pacientes.

De esta manera, el índice resultante es comparable con el índice biespectral, al tiempo que ofrece una complejidad computacional reducida y una reacción más rápida a los transitorios en los niveles de consciencia de los pacientes.

#### *2.2.1.5. Potenciales evocados*

Las señales oscilatorias transitorias en el EEG, generadas por la información somatosensorial que provoca la estimulación auditiva, visual o táctil, analizadas correctamente pueden revelar información relativa al estado de consciencia de los pacientes (Newton, 1993).

Por ejemplo, los potenciales evocados auditivos de latencia media (MLAEP) tienen una forma muy distinta en función del estado del paciente (despierto o dormido), no sólo cambia la amplitud de la señal sino también la latencia de la onda.

Particularmente, en este campo se ha realizado una cantidad significativa de trabajo; no obstante, no se ha logrado ningún avance real. De hecho, una desventaja importante del uso de los potenciales evocados es su baja relación señal-ruido, lo que, al estar incrustados dentro de la señal del EEG, dificulta su adquisición.

A pesar del éxito de nuevas técnicas que alivian parcialmente este problema, como la eliminación de ruido en las ondas (Angel, 1999), este método sigue sin ser práctico por su retraso considerable.

## **2.2.2. El electroencefalograma como medida de la analgesia**

A lo largo de la historia de la anestesia, particularmente de la analgesia, se ha investigado a fondo el efecto de los opioides en el EEG. De hecho, numerosos estudios concluyen en la probabilidad de que el EEG refleja la profundidad de la anestesia con narcóticos en dosis altas (Smith, 1984).

Por ello, las mismas técnicas (límite de frecuencia espectral, BIS, etc.) descritas anteriormente para el EEG también se pueden usar para medir el efecto de los opioides; sin embargo, el margen terapéutico de estas técnicas es limitado.

## **2.2.3. Características fisiológicas como medida de la analgesia**

### *2.2.3.1. Variabilidad del ritmo cardiaco*

La variabilidad del ritmo cardiaco (HRV) es una técnica relativamente nueva, cuya medida se basa en la observación de los cambios del intervalo entre las ondas R del electrocardiograma.

Además, el concepto de la variabilidad del ritmo cardiaco refleja que, bajo estímulos dolorosos, los patrones respiratorios fluctúan, suceso conocido como arritmia sinusoidal, correlacionándose con la fluctuación del ritmo cardiaco.

Aunque se han aplicado diversas técnicas para lograr este objetivo (Pomfrett, 2000), no se han realizado ensayos clínicos suficientes para validar su eficacia.

### *2.2.3.2. Variabilidad de la presión sanguínea*

La variabilidad de la presión sanguínea, junto a la del ritmo cardiaco, es un parámetro clásico de registro de la adecuación de la analgesia, aunque ninguno de sus métodos de monitorización está estandarizado para el uso en quirófano.

En un principio, la técnica consistía en el uso de los reflejos vasomotores de la piel obtenidos mediante flujometría con láser Doppler para detectar una reducción de su flujo sanguíneo inducida por una estimulación nociva (Shimoda, 1997); sin embargo, más tarde se descubrió que el reflejo de la onda de pulso detectado por pletismografía de pulso era mejor predictor que el anterior (Luginbuehl, 2002).

## 2.3. Farmacopea

Los anestesiólogos actúan a través de la administración de una combinación de anestésicos, opioides y, eventualmente, agentes bloqueantes neuromusculares que, a pesar de pertenecer a la misma familia, tienen diferentes propiedades.

Por tanto, es esencial que los ingenieros de control se familiaricen con estos fármacos para, así, realizar una elección fundamentada de los más prometedores para el control en lazo cerrado.

### 2.3.1. Anestésicos

#### 2.3.1.1. Anestésicos inhalatorios

Los anestésicos inhalatorios son sustancias que se introducen en el cuerpo a través de los pulmones y se distribuyen con la sangre en los diferentes tejidos, cuyo objetivo es el cerebro.

En la década de 1940, con la llegada de la tecnología del flúor se desarrollaron nuevos anestésicos inhalados, pues, en comparación con el éter y el cloroformo, los compuestos del flúor son menos irritantes para las vías respiratorias, no inflamables y presentan una menor toxicidad y solubilidad en sangre, lo que garantiza una rápida inducción y recuperación.

En la actualidad, los agentes más utilizados son el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano, todos ellos en combinación con óxido nitroso. Sin embargo, dichos agentes provocan efectos secundarios como el aumento de la frecuencia cardíaca y la disminución de la presión arterial media cuando se administran a sujetos sanos; además, tienden a bajar la ventilación, lo que permite mayor acumulación de dióxido de carbono en sangre (Miller, 2000).

Por otra parte, una ventaja importante de estos anestésicos es la precisión en el cálculo de la absorción del fármaco inhalatorio en el torrente sanguíneo arterial, midiendo la diferencia entre la cantidad de gas administrado al paciente y la cantidad de gas expirado; es más, esta medición puede realizarse en tiempo real mediante un espectrómetro de masas.

Por ello, así como por su efecto tanto hipnótico como antinociceptivo, los gases inhalatorios se consideran anestésicos casi ideales, propiciando la elaboración de numerosos intentos de control de la anestesia en lazo cerrado mediante el uso de dichos fármacos como único actuador; no obstante, el control de un vaporizador para su administración lo dificulta, ya que introduce dinámicas no lineales complejas en el sistema (Vishnoi, 1991).

### *2.3.1.2. Anestésicos intravenosos*

A pesar de que la inyección directa de un fármaco en el torrente sanguíneo se remonta al siglo XVII, los anestésicos intravenosos no comenzaron a utilizarse hasta el desarrollo del hexobarbital por Helmut Weese en 1932 y el tiopental por Waters y Lundy en 1934, de inducción rápida y corta duración, originando el inicio de una nueva era en la anestesia.

Tras su introducción, los agentes intravenosos se utilizaron de manera similar a los anestésicos inhalatorios, es decir, como agentes únicos durante la anestesia, debido a la mala comprensión de su mecanismo de acción; pues al contrario de los fármacos inhalatorios, los barbitúricos son drogas de corta duración por lo que, para mantener el efecto anestésico deseado, era necesario administrarlos en forma de grandes bolos.

De hecho, esta manera de administrar el tiopental y hexobarbital a las víctimas de la hipovolemia de Pearl Harbor provocó tantas muertes que los anestésicos intravenosos se describieron como un "método ideal de eutanasia". Sin embargo, los anestésicos intravenosos consiguieron reintroducirse en la práctica clínica tras la recuperación del concepto de anestesia equilibrada.

Los anestésicos intravenosos se clasifican en cinco familias: barbitúricos, benzodiazepinas (midazolam, diazepam, lorazepam), fenciclidina (ketamina), imidazol carboxilados (etomidato) e isopropilfenol (propofol). Todos ellos exceptuando la ketamina, en comparación con los agentes volátiles, no proporcionan efectos analgésicos en la concentración clínica habitual, por lo que generalmente son fármacos hipnóticos; en cambio su combinación con los opioides es fuertemente sinérgica, tanto en términos de hipnosis como de analgesia.



A principios de la década de 1990, el propofol se introdujo en la práctica de la anestesia, convirtiéndose en la droga intravenosa de elección hasta la actualidad, debido a su metabolismo y rápida redistribución que facilitan su uso en los sistemas de infusión, ya que proporciona una aparición muy rápida sin efecto acumulativo.

En conclusión, el ajuste de la dosis de estos medicamentos es complicado por la ausencia de información sobre la cantidad de fármaco administrado metabolizado o almacenado en los tejidos inactivos, por lo que, en la mayoría de los casos, los agentes intravenosos se dan en bolos grandes para la inducción de la anestesia mientras que su mantenimiento se asegura por inhalación de gases.

Además, la tendencia al uso de anestésicos intravenosos frente a inhalatorios es cada vez mayor puesto que son más específicos y, por tanto, dan más flexibilidad en el control individual de los componentes funcionales de la anestesia.

### **2.3.2. Opioides**

Los opioides son medicamentos que actúan como agonizantes de receptores específicos dentro del sistema nervioso central (SNC) y de los tejidos periféricos fuera del mismo, cuyo principal efecto es la inhibición de la liberación de neurotransmisores, resultando un efecto analgésico significativo. Además, cuando se administran en pequeñas dosis son capaces de provocar analgesia sin pérdida de tacto, temperatura y consciencia, razón por la que son los fármacos más utilizados en analgesia preventiva, es decir, antes de que se produzcan los estímulos nocivos.

Simultáneamente, los opioides causan varios efectos secundarios (náuseas, vómitos, estreñimiento, dependencia física, etc.) entre los que destaca la depresión de la ventilación dependiendo de la dosis, induciendo apnea cuando se administra como grandes bolos, de ahí que durante la anestesia deba utilizarse ventilación artificial para evitar la hipoxia.

Contrariamente a la mayoría de los anestésicos, los opioides son conocidos por tener una buena estabilidad hemodinámica y, por tanto, particularmente adecuados para la anestesia cardiaca.

A pesar de que dosis muy grandes de opioides pueden producir pérdida del conocimiento, razón por la que se creyó que debían ser considerados anestésicos (Bovill, 1991), el estado de inconsciencia inducido por los opioides no es confiable, pues, aunque su uso puede reducir los requisitos de cualquier gas inhalatorio hasta en un 50% (Lang, 1996), no pueden sustituirlo totalmente para provocar un estado hipnótico adecuado.

Por otra parte, la presencia de dolor agudo contrarresta el efecto sedante de los opioides, de manera que los pacientes con dolor severo pueden permanecer completamente alerta aún recibiendo una gran cantidad de opioides.

En la práctica actual, principalmente se utilizan cinco compuestos de opioides: morfina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo que, por todo lo anterior, se complementan casi siempre con otros anestésicos. Si bien todos ellos tienen efectos similares, sus características difieren enormemente debido a sus grandes diferencias en las propiedades de liposolubilidad.

Entre todos, el de mayor interés es el remifentanilo, introducido en la práctica a mediados de 1990, cuya potencia es el doble del fentanilo y su tiempo de equilibrio en sitio efecto es ligeramente inferior al del alfentanilo, alrededor de 1,1 minutos, diferenciándose de otros opioides por su estructura molecular con la presencia de un enlace éster que lo hace susceptible a la hidrólisis y, por tanto, favorece su rápida degradación en metabolitos inactivos (Egan, 1993).

Resumiendo, las principales características del remifentanilo son la brevedad de acción, el inicio rápido, efectos no acumulativos en los tejidos inactivos y la rápida recuperación después de la terminación de la infusión y, como resultado, su tiempo medio sensible al contexto es independiente de la duración de la infusión y el riesgo de rebote del efecto en la recuperación postoperatoria, común con otros opioides, se reduce considerablemente.

En conclusión, el remifentanilo se utiliza mayoritariamente para complementar el componente analgésico de la anestesia general, ya que su brevedad de acción proporciona a los pacientes una recuperación rápida de los efectos secundarios indeseables inducidos por opioides.

### **2.3.3. Agentes bloqueantes neuromusculares (NMB)**

Los fármacos bloqueantes neuromusculares (NMB) son agentes que actúan localmente en el nivel de la unión neuromuscular mediante la interrupción de la transmisión de los impulsos nerviosos, cuyo uso principal es proporcionar las condiciones quirúrgicas óptimas y producir la relajación del músculo esquelético para facilitar la intubación. Además, los NMB no tienen propiedades analgésicas ni hipnóticas y, de igual manera, no interactúan con los opioides ni anestésicos.

Aunque, los NMB pueden afectar a la medición del BIS, la succinilcolina, relajante muscular, se utiliza en los casos que necesitan una acción de corta duración y los derivados del curare (mivacurio, rocuronio, pancuronio, etc.) pueden utilizarse cuando se desea un efecto más largo.

## **2.4. Automatización en la anestesia clínica**

En Anestesiología, uno de los grandes retos es la introducción de elementos de automatización en el proceso, proporcionando al anestesista mayor disponibilidad para atender a los aspectos críticos que puedan suponer una amenaza para la seguridad del paciente durante la intervención quirúrgica, con el propósito de conseguir una mejora general del rendimiento del proceso anestésico mediante la optimización de la administración de fármacos (infra o sobredosis), la reducción del tiempo de recuperación, etc.

Por tanto, la anestesia de lazo cerrado no persigue reemplazar al anestesista sino reducir su carga de trabajo a la etapa de mantenimiento, permitiendo su plena concentración en caso de una emergencia en la que sea necesaria la anulación del controlador.

De hecho, el desarrollo de fármacos de acción rápida, la creación de nuevos sensores y la aplicación de técnicas de control avanzadas, todo ello complementado por los cambios en la práctica de la anestesia actual, han facilitado el camino para el control de la anestesia en lazo cerrado, lo que hace suponer que, en un futuro cercano, las cirugías convencionales se realizarán bajo la supervisión de un anestesiólogo o enfermera especializada mediante anestesia automática.

Desde el punto de vista de control, los desafíos son numerosos: el desarrollo de un marco multivariable para los modelos de vinculación de la administración del fármaco y sus efectos, a fin de explicar el acoplamiento cruzado introducido por sus interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, la mejora de controladores capaces de interpretar la variabilidad entre pacientes, etc.

Sin embargo, la cercanía de la eficacia del sensor a la relación letal es crítica, de modo que una sobredosis puede acarrear graves consecuencias y, por ello, el margen terapéutico y la naturaleza no lineal (relación dosis-respuesta) del sensor utilizado para proporcionar las medidas de retroalimentación debe incluirse en el diseño.

En definitiva, un sistema de lazo cerrado de infusión precisa del fármaco con una prudente selección de los parámetros de consigna proporciona al paciente una rápida inducción al estado hipnótico adecuado, según los requisitos de la cirugía y el juicio del anestesiólogo, y reduce los efectos secundarios postoperatorios.

#### **2.4.1. Fármacos: acción, efecto e interacción**

El desarrollo de agentes más seguros y potentes con un inicio rápido del efecto y, en ciertos casos, una acción de duración más corta ha causado un gran impacto en la práctica de la anestesia; es más, hoy en día, la combinación de pequeñas cantidades de medicamentos producen un estado equilibrado de la anestesia y, a su vez, minimizan los efectos secundarios.

A pesar de que los agentes anestésicos en los que se basa la práctica estándar siguen siendo los gases inhalatorios, en la sala de operaciones se emplean cada vez más los agentes intravenosos para facilitar la intubación, prevenir los estímulos quirúrgicos dolorosos y compensar los cambios indeseables en el estado de los pacientes.

Sin embargo, la dificultad para medir la concentración plasmática de fármaco intravenoso afecta a la capacidad de los anestesiólogos para fijar las tasas precisas de infusión, por lo que se basan en la experiencia, estimaciones propensas a errores y cuyo resultado podría no corresponder a las necesidades reales de los pacientes.

Por otra parte, la variabilidad entre pacientes (edad, masa corporal magra, función renal y hepática, capacidad cardiaca, etc.) altera el mecanismo de acción del fármaco; por ejemplo, unos pacientes pueden ser hiporreactivos (tolerancia aguda) y otros hipersensibles (alergia) a un mismo fármaco.

Además, la combinación de diferentes fármacos tiende a una interacción que puede producir un efecto aditivo, efecto resultante igual a la superposición de los efectos de dos fármacos tomados simultáneamente, o un efecto sinérgico, efecto resultante mayor a lo esperado de la superposición.

Por todo esto, en control de lazo cerrado, usando medicamentos intravenosos como actuadores principales, es necesario considerar la variabilidad del paciente y el sinergismo de los fármacos; de hecho, estas interacciones generan en control un importante acoplamiento cruzado para el que se han descrito muy pocos modelos, limitados a la discusión bibliográfica.

#### **2.4.2. Monitores: relevancia, dinámica y fiabilidad**

A pesar de los diferentes métodos de detección del estado de hipnosis, la Sociedad Americana de Anestesiólogos sugiere el uso de monitores de profundidad anestésica, a fin de disminuir las incidencias de despertar intraoperatorio.

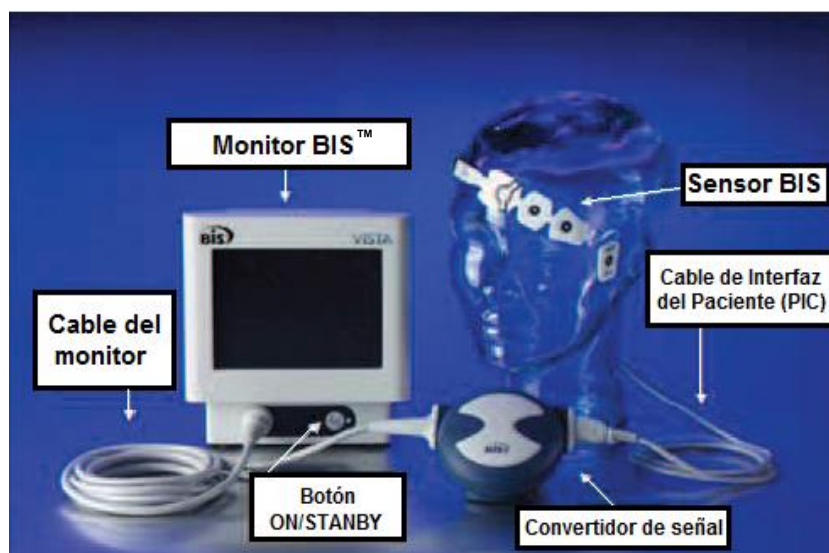
Además de accesibilidad para la medición del estado de la anestesia, el sensor debe poseer cierta fiabilidad en el ambiente ruidoso próximo al quirófano, pues no sólo tiene que hacer frente a movimientos generados por el paciente (neurales, musculares, etc.) sino también a los creados artificialmente (electrocauterización, rayos X, etc.), de modo que es obligatorio establecer un margen terapéutico y unas condiciones de trabajo nominales para cada sensor.

Los monitores de profundidad anestésica son aparatos capaces de recoger la actividad eléctrica cerebral espontánea o evocada por estímulos que, tras amplificar la señal, eliminar interferencias y convertir los datos analógicos en digitales, aplican diferentes algoritmos matemáticos a los datos obtenidos para generar un índice simple que representa la progresión de los estados clínicos de consciencia, pasando por la sedación y grados crecientes de profundidad anestésica.

Actualmente, se dispone de una amplia gama de monitores de uso clínico (BIS, Narcotrend, PSA, SedLine, etc.), todos ellos derivados del análisis del EEG.

#### 2.4.2.1. Monitor BIS™

El índice biespectral del EEG es un sistema de monitorización no invasivo que permite la cuantificación del nivel de hipnosis del paciente, cuyo funcionamiento se



basa en el uso de un sensor colocado en la frente del paciente para transmitir las señales del EEG a un convertidor de señal digital, que digitaliza la señal y la envía a un monitor para su procesamiento y análisis.

Figura 4. Componentes del sistema BIS.

Así, el monitor BIS™ es un dispositivo que, tras la identificación y el rechazo de las perturbaciones, procesa de forma continua la información del EEG frontal mediante un complejo análisis informático, algoritmo matemático basado en un análisis del dominio temporal y frecuencial, convirtiendo un único canal del EEG en un dígito, el índice biespectral (BIS), con valores entre 0 y 100, donde 0 indica la ausencia de actividad eléctrica cerebral (EEG plano) y 100 indica que el paciente está completamente despierto.

En definitiva, el BIS proporciona una medición directa del nivel de consciencia y sedación (anestesia) de un paciente, representada con una escala de 0 (isoelectrico) a 100 (despierto) que refleja la pérdida de la consciencia, despertares, emergencia y respuesta a los estímulos nocivos, donde valores entre 40 y 60 se aceptan para un estado hipnótico adecuado (anestesia quirúrgica), evitando episodios de despertar intraoperatorio, y valores por debajo de 40 implican sobredosificación innecesaria, pues no aportan mejoras al proceso.



Además del valor numérico y su tendencia, el monitor BIS<sup>®</sup> aporta información sobre la calidad de la señal detectada del EEG (SQI), la tasa de supresión (SR) e, incluso, información visual de la morfología de las ondas del EEG y de la posible interferencia del electromiograma (EMG) en los valores mostrados. De hecho, el sistema realiza autocomprobaciones para garantizar que el monitor y sus componentes funcionan correctamente y que los niveles de impedancia de los sensores del paciente se encuentran en unos límites aceptables.

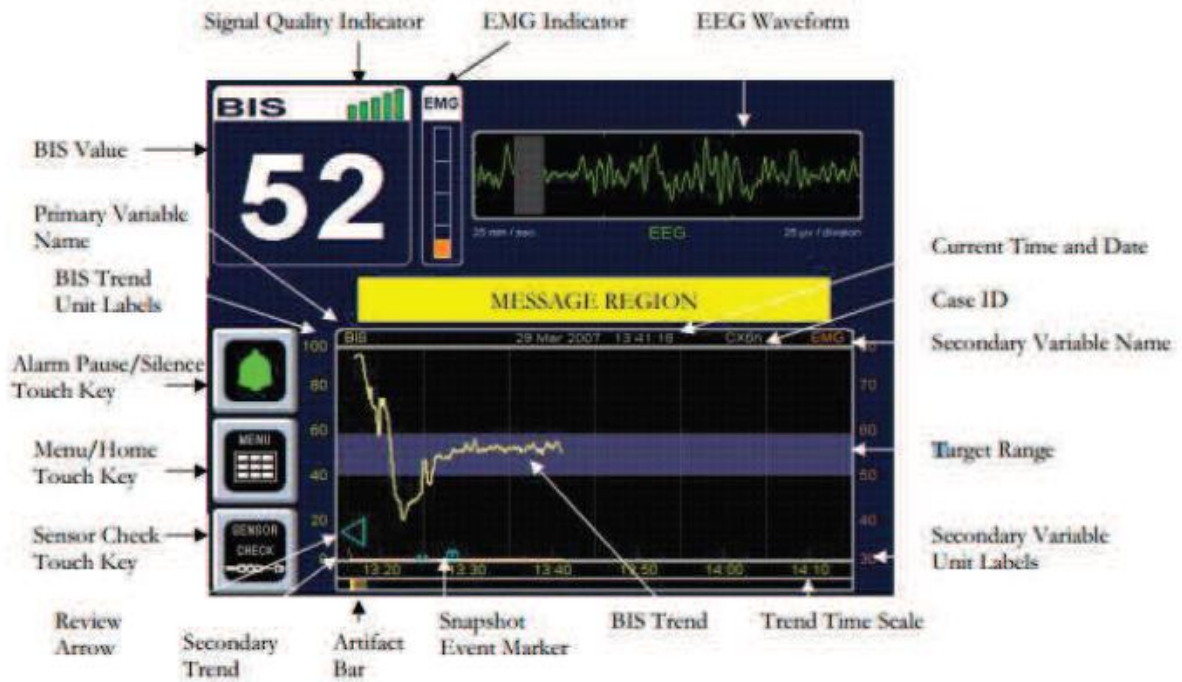


Figura 5. Pantalla del monitor BIS™.

Por último, tras una comprobación satisfactoria del sensor, se inicia el sistema y la información correspondiente aparece en la pantalla principal; más aún, se puede modificar el aspecto general del monitor desde las opciones habilitadas en el menú principal del dispositivo, adaptándolo a las necesidades.

#### 2.4.2.2. Monitor SedLine<sup>®</sup>

El índice del estado del paciente del EEG es un sistema de monitorización no invasivo que permite la cuantificación de la profundidad anestésica, basándose en el uso de un sensor para transmitir la actividad eléctrica neuronal registrada por el EEG a un sistema de control anatómico y bioquímico, que regula la señal y la envía a un monitor para su procesamiento y análisis.

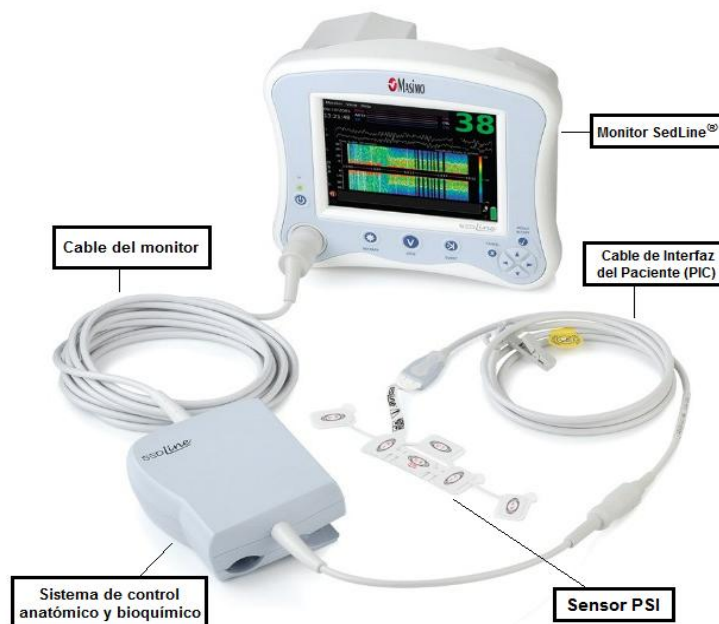


Figura 6. Componentes del sistema PSI.

Así, el monitor SedLine® es un dispositivo que procesa de forma continua la información simultánea del EEG de ambos lados del cerebro mediante un algoritmo matemático basado en un análisis multivariante de variables electroencefalográficas derivadas de tres bases de datos (cambios de potencia en varias bandas de frecuencia del EEG, cambios en la simetría y sincronización entre regiones vitales del cerebro e inhibición de regiones de la corteza frontal), convirtiendo, tras eliminar datos artefactados de señales fisiológicas o ambientales, cuatro canales del EEG en un dígito, el índice del

estado del paciente (PSI), cuyos valores varían de 0 a 100 codificados por colores en la pantalla para promover la evaluación inmediata del estado del paciente.

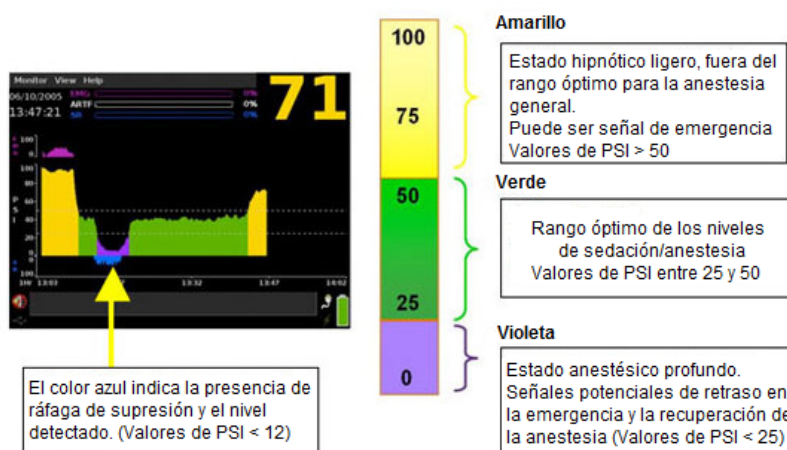


Figura 7. Pautas para los valores de PSI.



En definitiva, el PSI proporciona una medición directa del nivel de consciencia y sedación (anestesia) de un paciente, representada con una escala de 0 (isoeléctrico) a 100 (despierto) que refleja la pérdida de la consciencia, despertares, emergencia y respuesta a los estímulos nocivos, donde valores entre 25 y 50 se aceptan para un estado moderado de hipnosis.

Además del valor numérico y su tendencia, el monitor SedLine® muestra el porcentaje de la tasa de supresión (SR), los datos artefactados (ARTF) y la actividad del electromiograma (EMG) frontal en sus múltiples vistas de pantalla. Incluso, los datos en tiempo real de los cuatro canales del EEG se presentan en forma de ondas y de matriz de densidad espectral (DSA), facilitando la confirmación rápida de los valores de PSI y permitiendo la detección inmediata de asimetría en la actividad eléctrica del sistema nervioso central.



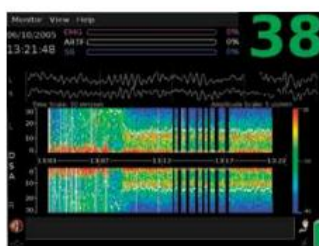
Pantalla de EEG de cuatro canales

- > Muestra la señal subyacente y una imagen clara del estado del sensor para una mejor comprensión
- > Cuatro canales de actividad de EEG en tiempo real



Pantalla de tendencias del índice de estado del paciente (PSI)

- > Permite evaluar el estado del paciente de un vistazo
- > Información adicional disponible para evaluar las señales: electromiograma, indicador del artefacto, supresión
- > SEDLine es resistente a la interferencia electroquirúrgica, incluso la causada por la cauterización, lo que asegura valores de PSI fiables de forma constante



Visualización del conjunto de densidad espectral (DSA)

- > Permite visualizar la información del EEG desde múltiples ubicaciones en ambos hemisferios del cerebro
- > Facilita la detección de la actividad asimétrica en tiempo real, lo que permite una respuesta rápida

Figura 8. Pantalla del monitor SedLine®.

En conclusión, este monitor permite valorar la sedación de manera individual y que los pacientes salgan más rápido del estado de anestesia y se recuperen más pronto, ofreciendo a la vez una monitorización fiable durante condiciones difíciles como la electrocauterización.



### 3. Modelado del proceso anestésico

#### 3.1. Modelos: relevancia, exactitud y complejidad

La disponibilidad de un modelo fidedigno es fundamental en las fases de diseño de un controlador así como en las simulaciones previas a su implantación, más aún en el campo de la salud cuyas aplicaciones implican un riesgo en la seguridad de los pacientes, razón por la que los modelos dinámicos que describen la respuesta del paciente usan de forma intensiva las herramientas de simulación en la realización de las pruebas de ajuste del controlador diseñado, garantizando un rendimiento satisfactorio en su implementación real.

Por ello, los modelos para el control de lazo cerrado, donde el conocimiento de los modelos de la planta y el paciente es esencial, deben ser tan complejos como lo exija el esquema de control empleado; no obstante, al reducir un grado de libertad en el controlador podría no ser necesario un modelo complejo, disminuyendo el costo de los ensayos en pacientes. De modo que, en conclusión, la complejidad del modelo debe estar vinculada a la complejidad del controlador.

Para el modelado de la dinámica del paciente, concretamente en el campo de la Anestesiología, se ha extendido el uso del modelo compartimental que captura el comportamiento del paciente frente a una serie de estímulos externos y fármacos, cuyo principal inconveniente es la gran incertidumbre de sus parámetros obtenidos de datos de diversas fuentes que pueden haber operado en diferentes condiciones.

Por otra parte, la metodología utilizada para modelar la distribución del fármaco (propofol) y su mecanismo de acción en el cuerpo humano se basa en un modelo combinado farmacocinético (PK) y farmacodinámico (PD).

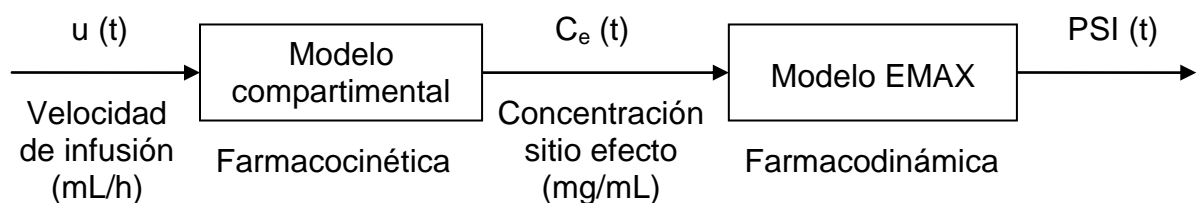


Figura 9. Modelo para la infusión de fármaco anestésico en un paciente.

Así, en el proceso de infusión del medicamento se utiliza un modelo PK de tres compartimentos (Schüttler, 2000) que predice su concentración plasmática (CP), mientras que un modelo PD, conocido como modelo EMAX, describe el efecto que el fármaco produce sobre las variables fisiológicas de interés (BIS, PSI, etc.).

### 3.1.1. Modelo farmacocinético

La farmacocinética estudia la relación cuantitativa entre la dosis administrada, la concentración plasmática y la concentración-efecto del fármaco empleado, regida por la absorción, distribución y eliminación (metabolismo y excreción) del mismo.

Así, un modelo farmacocinético es un modelo matemático derivado de medir en un grupo de pacientes o voluntarios, tras la administración del fármaco anestésico, la concentración sanguínea/plasmática arterial o venosa del mismo y, posteriormente, aplicar métodos estadísticos estándares para la estimación de sus parámetros.

En particular, la variación temporal de la disposición del fármaco en el cuerpo (distribución y eliminación) puede ser descrita por diversos enfoques (Caruso, 2009), generalmente, modelos fisiológicos, empíricos y compartimentales.

A pesar de que los modelos de base fisiológica son la representación más realista de la cinética del fármaco, ya que los parámetros se relacionan directamente con la fisiología, la anatomía y la bioquímica, no son adecuados para determinar su concentración plasmática debido a que, en comparación con otros modelos, implican una gran complejidad matemática y, para este propósito, sólo se necesita relacionar matemáticamente dosis y concentración plasmática.

Por otra parte, los modelos empíricos se fundamentan en la teoría de sistemas lineales, relacionando la entrada y la salida por medio de una expresión analítica, de manera que, al despreciar el tiempo de infusión del fármaco, la respuesta del sistema fisiológico puede considerarse una aproximación de la respuesta al impulso y, por tanto, la concentración plasmática de la mayoría de fármacos con respecto al tiempo puede describirse por una ecuación exponencial de orden  $n$ , en cuya suma se basa la representación matemática de dichos modelos farmacocinéticos.

$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t} \quad (3.1)$$

En términos generales, estos modelos implican una relación lineal constante en el tiempo entre la dosis y la concentración plasmática del fármaco; por ello, aunque este enfoque es totalmente adecuado y justificable para fines de modelado, no es una representación satisfactoria de los fenómenos que tienen lugar en un sistema biológico complejo tales como la anestesia en seres humanos.

Por último, los modelos compartimentales son los más adecuados para obtener la concentración plasmática del fármaco, pues permiten una gran precisión en la descripción matemática del comportamiento de la mayoría de los anestésicos, especificando el número de compartimentos y sus volúmenes, el ratio en cada uno de metabolismo o eliminación del anestésico y el cociente de transferencia del fármaco entre ellos.

### 3.1.1.1. Modelos compartimentales

Los modelos compartimentales se basan en la suposición de que las diferentes regiones del cuerpo pueden ser representadas por compartimentos virtuales sin tener en cuenta las propiedades físicas de los tejidos descritos, obteniendo una descripción adecuada de la evolución de la concentración de fármaco en el tiempo con un bajo nivel de complejidad.

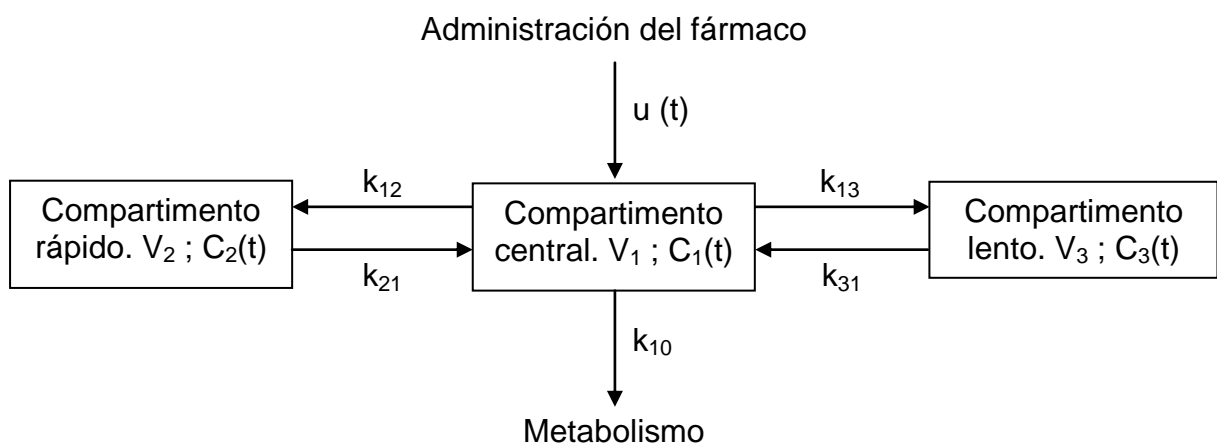


Figura 10. Modelo compartimental: tres compartimentos.

Con respecto a la farmacocinética, los modelos más utilizados son el modelo de Marsh (Marsh et al., 1991) y el modelo de Schnider (Schnider et al., 1998), que representan al paciente como un conjunto de tres compartimentos: uno central, donde se inyecta el fármaco anestésico, y dos periféricos de equilibrio rápido y lento.

Además, el compartimento central está relacionado con el volumen de sangre aparente del paciente (aunque no coincide con el volumen real de sangre) mientras que los compartimentos rápido y lento representan, respectivamente, la grasa y el tejido óseo.

Ahora bien, desde el punto de vista del control de la hipnosis, la variable de interés no es la concentración en la sangre sino la concentración en el lugar donde se produce el efecto en la variable controlada (concentración del sitio efecto,  $C_e$ ), observándose que, al haber una medida simultánea de la concentración de fármaco

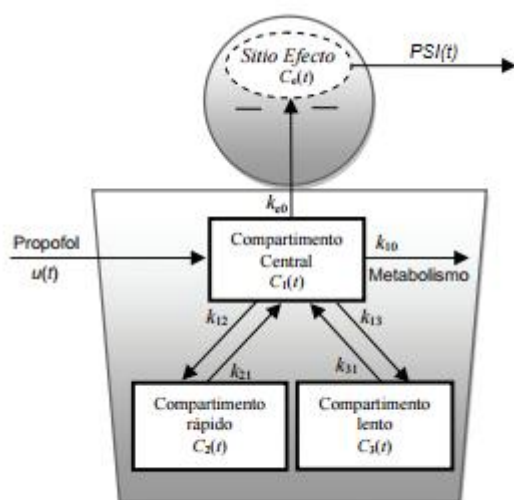


Figura 11. Modelo PK compartimental.

en sangre y de su efecto sobre el cerebro, la latencia del medicamento produce un desplazamiento temporal entre el pico de concentración en sangre y el efecto de drogas; razón por la que es necesario incluir esta dinámica en el modelo, adjuntando al compartimento central un cuarto compartimento de volumen insignificante, denominado como sitio efecto.

Así, la farmacocinética del modelo compartimental de Schnider depende de otras variables, edad, género, peso y altura del paciente, que lo definen de acuerdo a los volúmenes de los distintos compartimentos y a las constantes de difusión.

Parámetros PK	Valores
$V_1$	4.27 L
$V_2$	$18.9 - 0.391 \cdot (\text{Edad} - 53)$ L
$V_3$	238 L
$k_{10}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$0.0443 + 0.0107 \cdot (\text{WT} - 77) - 0.0159 \cdot (\text{LBM} - 59) + 0.0062 \cdot (\text{HT} - 177)$
$k_{12}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$0.302 - 0.0056 \cdot (\text{Edad} - 53)$
$k_{13}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.196
$k_{21}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$1.29 - 0.024 \cdot (\text{Edad} - 53)$
$k_{31}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0035
$k_{e0}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.456

WT (peso corporal), LBM (masa corporal magra) y HT (altura)

Tabla 1. Valores de los parámetros farmacocinéticos del modelo de Schnider.

En conclusión, definiendo  $C_i(t)$  como la concentración de propofol en el compartimento  $i$ , el modelo compartimental final se expresa con las ecuaciones que se exponen a continuación, donde  $u(t)$  representa la velocidad de infusión final, que detallan la farmacocinética del fármaco.

$$V_1 \frac{\partial C_1(t)}{\partial t} = V_2 C_2(t) k_{21} + V_3 C_3(t) k_{31} - V_1 C_1(t) (k_{10} + k_{12} + k_{13}) + u(t) \quad (3.2)$$

$$V_2 \frac{\partial C_2(t)}{\partial t} = V_1 C_1(t) k_{12} - V_2 C_2(t) k_{21} \quad (3.3)$$

$$V_3 \frac{\partial C_3(t)}{\partial t} = V_1 C_1(t) k_{13} - V_3 C_3(t) k_{31} \quad (3.4)$$

$$\frac{\partial C_e(t)}{\partial t} = C_1(t) k_{e0} - C_e(t) k_{e0} \quad (3.5)$$

De esta manera, el modelo (ecuación (3.1)) expresado en forma matricial, donde el estado del paciente se expresa mediante el valor de las concentraciones de propofol en los distintos compartimentos, resulta:  $C(t) = AC(t) + Bu(t)$  (3.6)

$$A = \begin{pmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} \cdot \frac{V_2}{V_1} & k_{31} \cdot \frac{V_3}{V_1} & 0 \\ k_{12} \cdot \frac{V_1}{V_2} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} \cdot \frac{V_1}{V_3} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e0} & 0 & 0 & -k_{e0} \end{pmatrix} \quad (3.7)$$

$$B = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (3.8)$$

$$C = (0 \quad 0 \quad 0 \quad 1) \quad (3.9)$$

### 3.1.2. Modelo farmacodinámico

La farmacodinámica describe la relación entre la concentración del anestésico y su efecto farmacológico, de modo que el valor clínico y terapéutico de un fármaco depende de su efecto dinámico.

Por tanto, un modelo farmacodinámico es un modelo matemático derivado de la medida simultánea del efecto del fármaco y su concentración, proporcionando una estimación del tiempo de retraso y de la concentración efecto ( $C_e$ ) asociada con un 50% de probabilidad de efecto del anestésico ( $C_{e50}$ ).

Así, en la anestesia, la mayoría de las relaciones efecto-concentración se describen con una curva sigmoidea, representada por la "ecuación de Hill" también conocida como la función  $E_{max}$  sigmoideal (Goutelle, 2008).

$$\text{Efecto} = E_0 + (E_{\max} - E_0) \cdot \frac{C_e^\gamma}{C_{e50}^\gamma + C_e^\gamma} \quad (3.10)$$

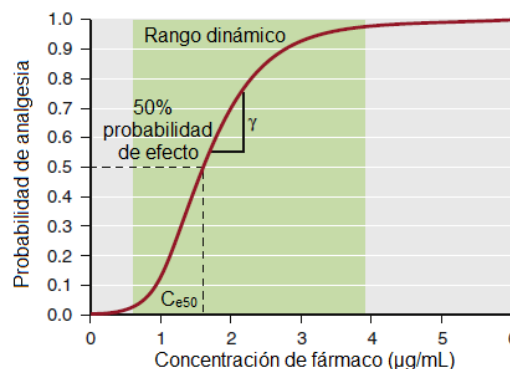


Figura 12. Curva efecto-concentración de un fármaco.

La pendiente de esta ecuación ( $\gamma$ ), donde  $E_{\max}$  corresponde al máximo efecto del fármaco mientras que  $E_0$  hace referencia al estado despierto (efecto de base), representa la sensibilidad del paciente a las pequeñas variaciones de concentración en el lugar de efecto, resultando una curva hiperbólica para valores inferiores a 1 y sigmoidea para valores superiores (caso de la anestesia). Además, este parámetro, también conocido como el "coeficiente de Hill", puede identificarse como un índice que mide el grado de no linealidad del modelo.

Normalmente, los valores de  $E_0$  y  $E_{\max}$  son 100 y 0, respectivamente; sin embargo, muchos autores varían ligeramente estos valores en sus trabajos, como es el caso del modelo de Soehle (Soehle et al. 2010).

Parámetros PD	Valores
$E_0$	89.3
$E_{\max}$	1.9
$C_{e50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	1.38
$\gamma$	1.60

Tabla 2. Valores de los parámetros farmacodinámicos del modelo de Soehle.







## 4. Modelado de la respuesta hipnótica (PSI)

### 4.1. Ajuste y validación del modelo

En resumen, como se ha dicho anteriormente, durante el proceso anestésico, cuyas variables de salida pueden ser medibles o no medibles, los anestesistas ajustan la configuración de diferentes dispositivos de infusión de fármacos y los parámetros del sistema de respiración para conseguir una anestesia adecuada además de compensar el efecto de la manipulación quirúrgica manteniendo las funciones vitales del paciente.

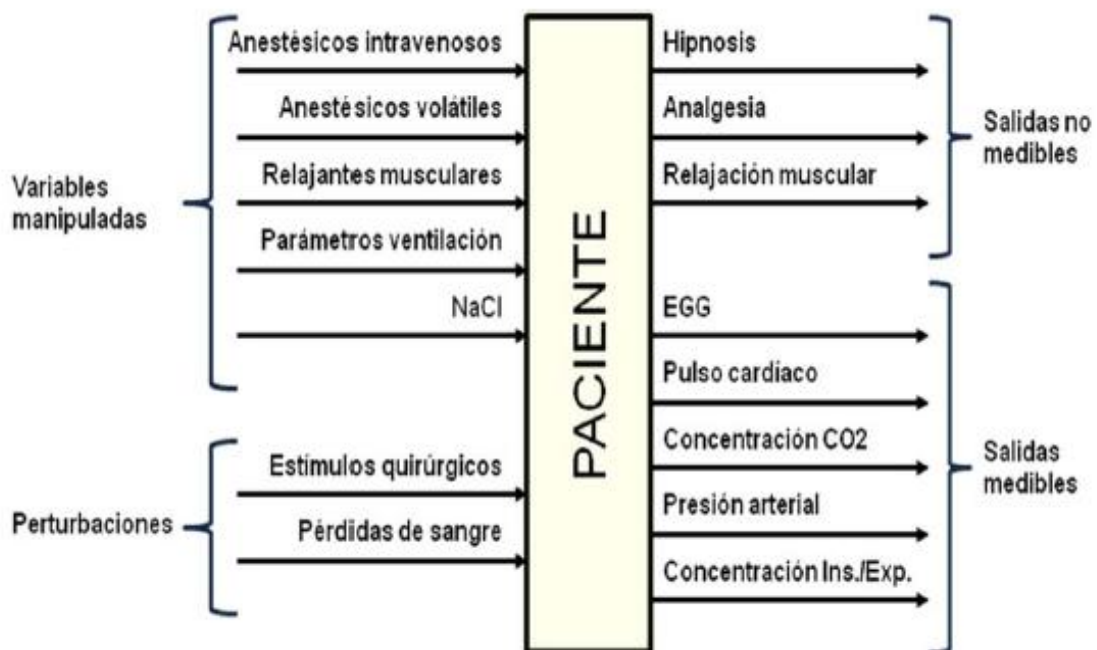


Figura 13. Representación de entradas/salidas del proceso anestésico.

Además, las variables básicas que definen un proceso anestésico adecuado (hipnosis, analgesia y relajación muscular) coinciden con las no medibles, de modo que para la estimación de las mismas es necesario el uso de variables alternativas derivadas de las medibles.

Por ello, las estrategias de control se basan en predecir el comportamiento del paciente, siendo fundamental la disponibilidad de un modelo fidedigno que presente la respuesta de éste ante la infusión del fármaco en el organismo.

Así, en este trabajo se propone el uso de un modelo PK/PD para modelar la respuesta hipnótica de los pacientes sometidos a anestesia general, utilizando un modelo PK de tres compartimentos para predecir la concentración plasmática de propofol en el proceso de infusión y un modelo PD, conocido como modelo EMAX, para describir su efecto hipnótico, representado por el índice del estado del paciente (PSI), mediante el uso de datos reales obtenidos de pacientes en el quirófano.

Por tanto, la farmacodinámica del agente anestésico (propofol) consiste en el modelado con la función  $E_{\max}$  sigmoideal de la relación entre la concentración del sitio efecto ( $C_e$ ) y el PSI:  $PSI(t) = f(C_e(t))$  (4.1)

$$\Delta PSI(t) = \Delta PSI_{\max} \frac{C_e^Y(t)}{C_{e50}^Y + C_e^Y(t)} \quad (4.2)$$

$$\Delta PSI(t) = PSI(t) - PSI_0 \quad (4.3)$$

$$\Delta PSI(t) = PSI_{\max} - PSI_0 \quad (4.4)$$

$$PSI(t) = PSI_0 + (PSI_{\max} - PSI_0) \frac{C_e^Y(t)}{C_{e50}^Y + C_e^Y(t)} \quad (4.5)$$

#### 4.1.1. Procedimiento

A continuación, el procedimiento para el ajuste de este modelo se detalla mediante un diagrama de flujo.

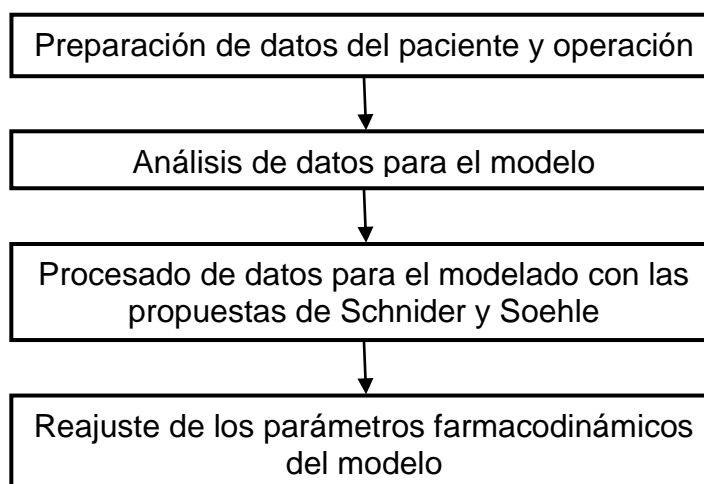


Figura 14. Procedimiento de ajuste del modelo.

En primer lugar, los parámetros del paciente (edad, sexo, peso y altura) y de la operación (EMG, PSI, velocidad de infusión del propofol, etc.) proporcionados por el Hospital Universitario de Canarias (HUC) se preparan en un fichero de código MATLAB (.m), ya que la extensión (.cdb) del archivo obtenido del monitor SedLine® corresponde al PulseOx, programa con el que trabaja dicho monitor.

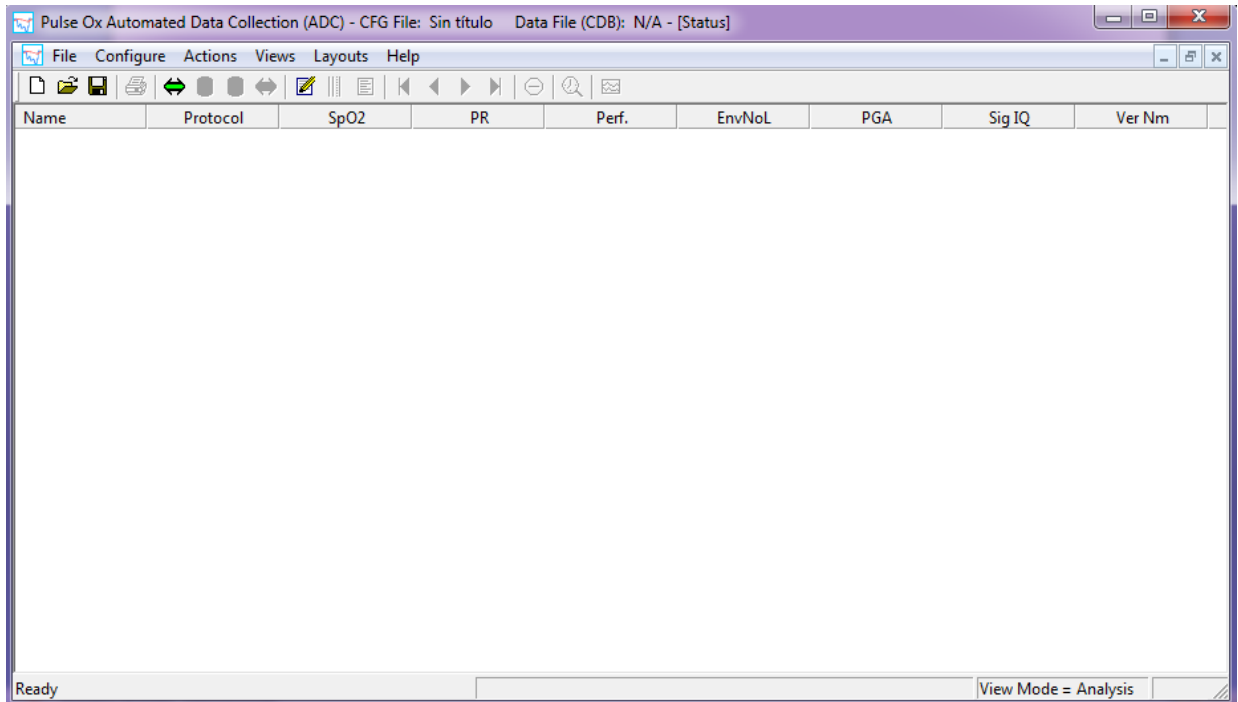


Figura 15. Pantalla principal del programa PulseOx.

Por tanto, tras ejecutar dicho archivo en la pantalla principal del programa

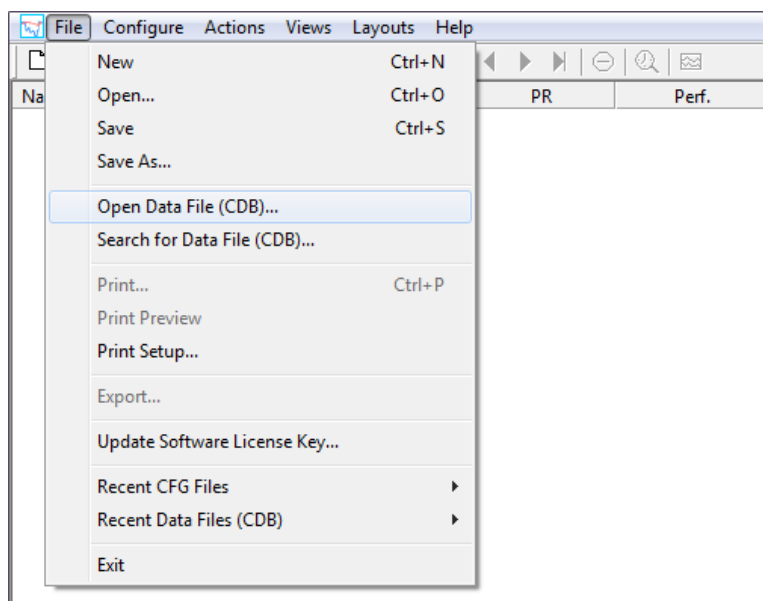


Figura 16. Acceso al archivo de datos.

PulseOx, accediendo a través de la opción “Open Data File (CDB)...” del menú “File”, se extraen los datos de interés, seleccionándolos mediante la opción “Export...” de ese mismo menú, lo que resulta en un documento de texto que, al editar su extensión .txt por .m, se transforma fácilmente en un fichero de código MATLAB.

Luego, los datos extraídos se analizan para configurar su formato de manera que sea válido para el código de una herramienta de simulación en MATLAB, creada en el ámbito del proyecto de investigación por el grupo de ingeniería de control de la Universidad de La Laguna (ULL).

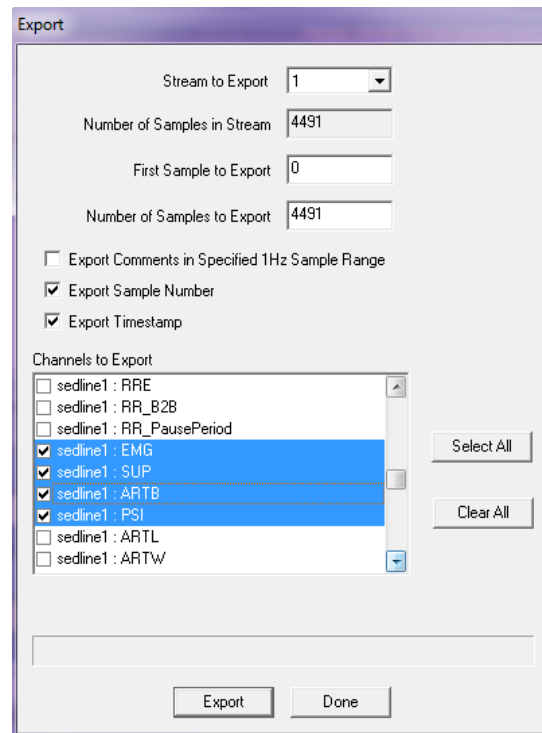


Figura 17. Extracción de los datos del paciente y la operación.

```

3     %%procesado de datos pulse
4     paciente6;
5     t_pulse = (0:1:(length(datos_paciente6)-1))';
6     datos = [t_pulse datos_paciente6];
7     PSI = datos(:,5);
8
9     %%representación de 5 en 5 de los datos
10    datos = datos(3:5:end,:);
11    PSI = PSI(3:5:end);
12    t_pulse = t_pulse(3:5:end,:);
13    figure(3)
14    plot(t_pulse, PSI, 'g', t_pulse, datos(:,2), 'y');
15    axis ([0 t_pulse(end) 0 100]);
16    xlabel ('t(sec.)');
17    legend ('PSI', 'EMG', 'Location', 'Best');
18    title ('Paciente 6 (Caso Pulse cada 5 datos)');
19    grid;
20    a2 = gca;
21    linkaxes ([a1 a2], 'x');

```

Figura 18. Código de análisis de los datos extraídos.

Tras el análisis de los datos, se realiza un ajuste *off-line* del modelo a la evolución real medida en pacientes sometidos a intervención quirúrgica, utilizando las propuestas de Schnider (Schnider et al., 1998) y Soehle (Soehle et al., 2010) de referencia para sus parámetros farmacocinéticos (Tabla 1) y farmacodinámicos (Tabla 2), respectivamente; modificando el código proporcionado por el grupo de ingeniería de control de la ULL, pues éste se creó para la simulación del índice BIS.

```

1  function [PSI, t, ecm, x] = simular_modelo (datos, etapa, x_ini, ts, ec50, g, retardo, tini, tfin)
2
3  vel = datos.vel(:)';
4  switch etapa
5      case 'bolo'
6          A = datos.pk1.A;
7          B = datos.pk1.B;
8      case 'control'
9          A = datos.pk2.A;
10         B = datos.pk2.B;
11      otherwise
12         error ('Etapa no reconocida');
13  end
14  PSI0 = datos.PSI0;
15  PSImin = datos.PSImin;
16
17  if isnan (retardo) || ~isfinite (retardo) || (retardo < 0)
18      retardo = 0;
19  end

```

Figura 19. Extracto de código de la simulación del modelo.

Por último, los valores de los parámetros del modelo obtenido se reajustan manual o automáticamente mediante la herramienta de simulación en MATLAB, con el fin de obtener un modelo teórico adaptado a cada paciente.

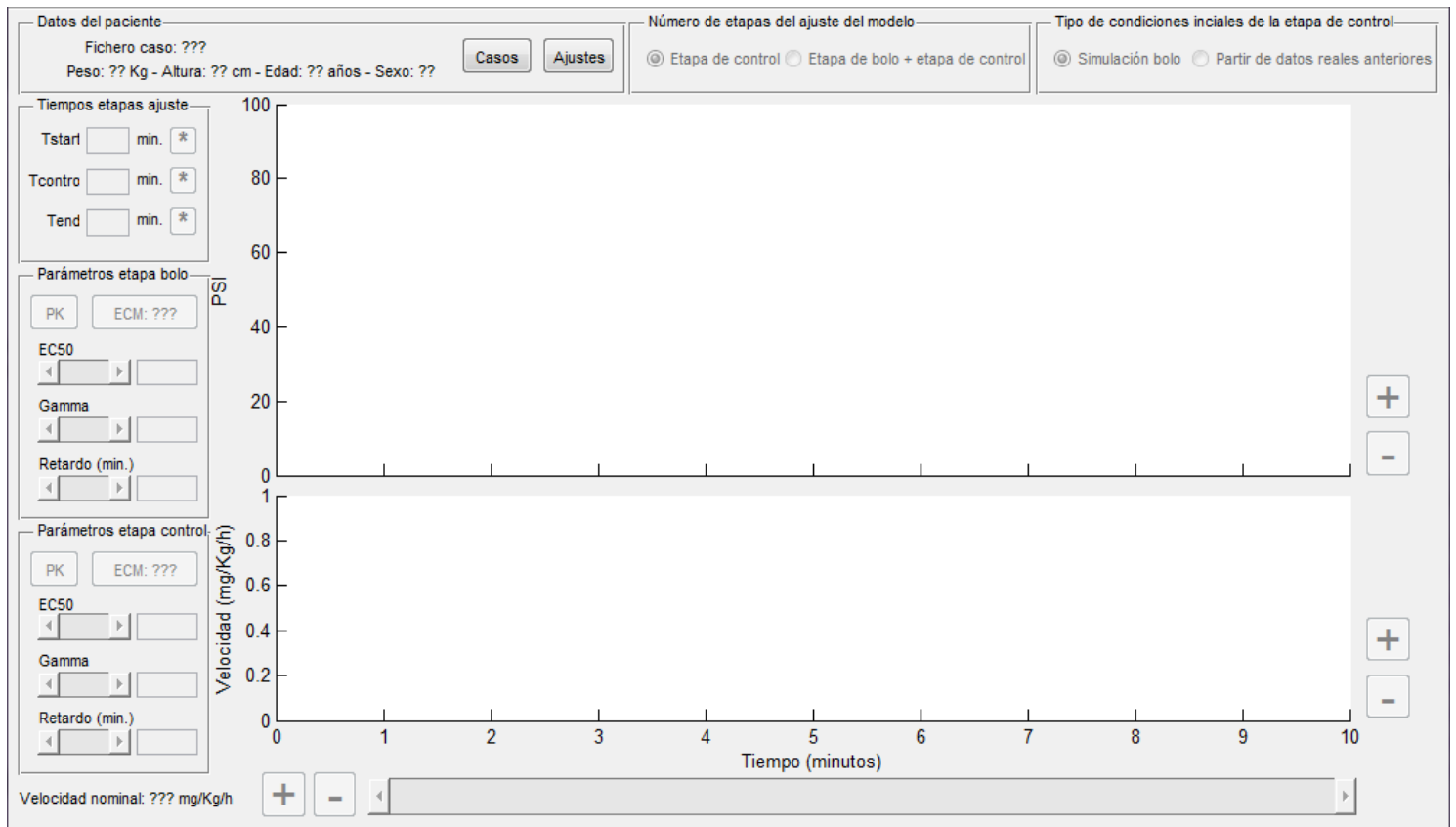


Figura 20. Interfaz de la herramienta de ajuste del modelo.

### 4.1.2. Resultados

A continuación, se muestran diferentes casos, posteriormente ajustados, de pacientes sometidos a anestesia general, donde la línea azul representa los datos reales de PSI y velocidad de infusión del propofol obtenidos en quirófano y la de color verde reproduce el PSI calculado según el modelo de Schnider.

- Caso 1, datos del paciente: 84.5 kg, 159 cm, 63 años, sexo femenino.

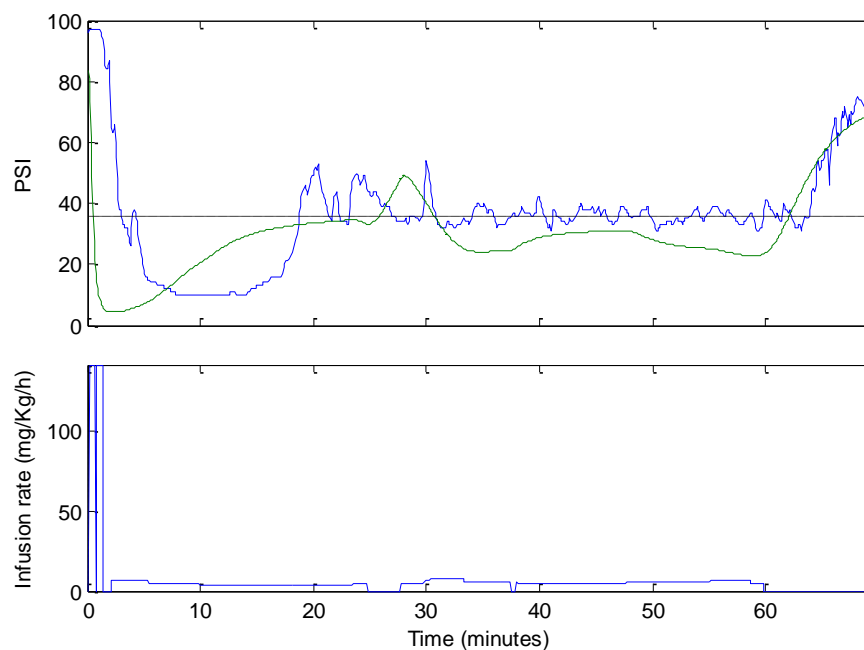


Figura 21. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 1).

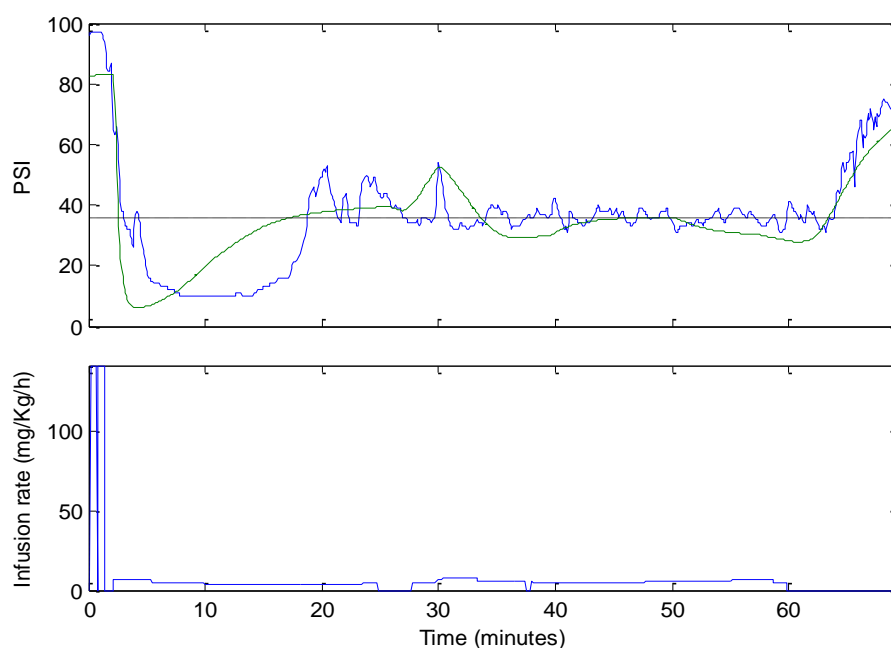


Figura 22. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 1.



- Caso 2, datos del paciente: 80 kg, 173 cm, 70 años, sexo masculino.

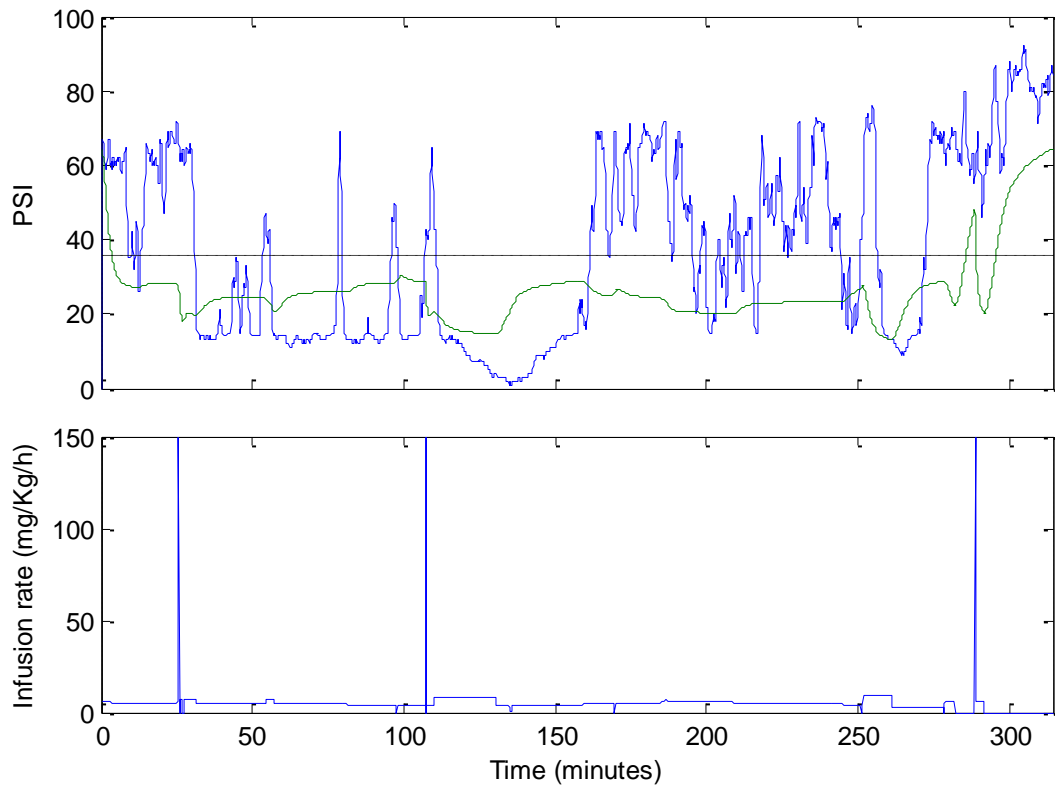


Figura 23. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 2).

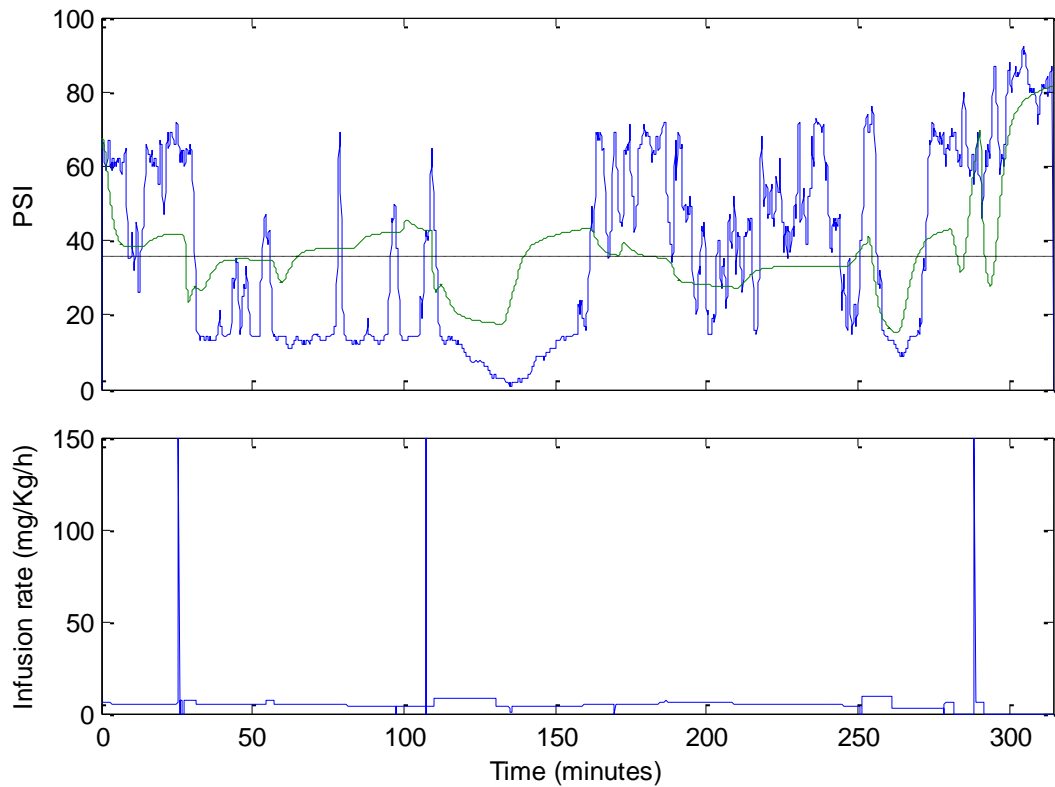


Figura 24. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 2.

- Caso 3, datos del paciente: 88 kg, 160 cm, 50 años, sexo femenino.

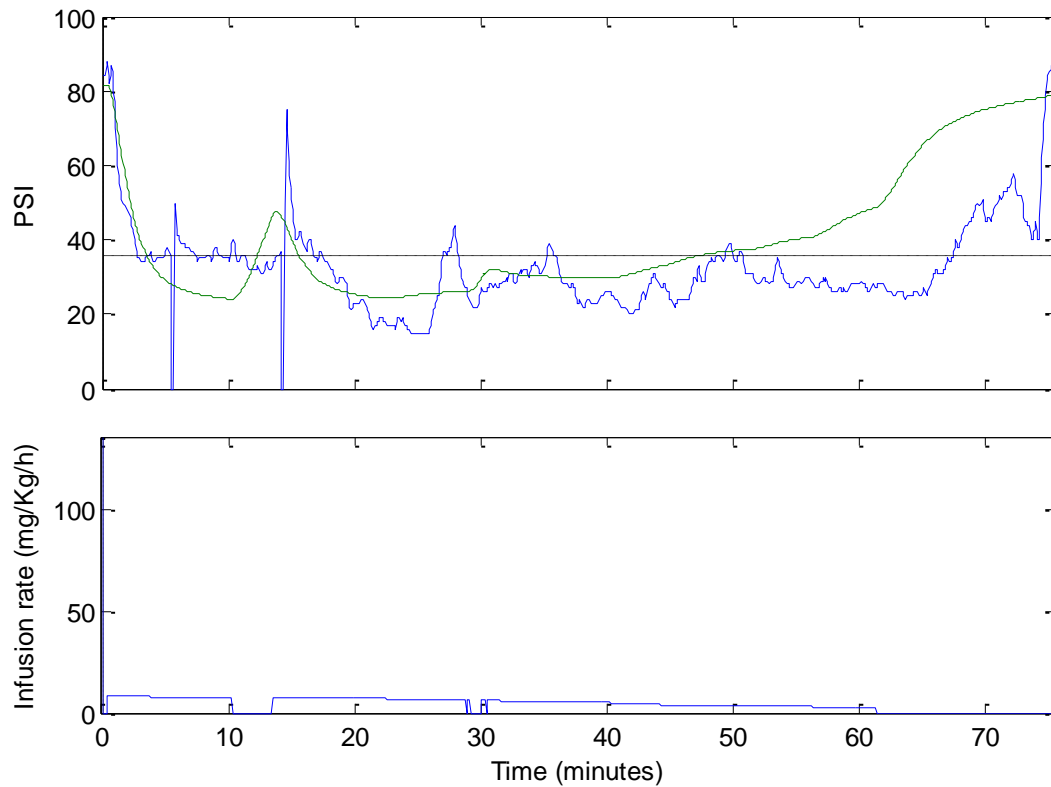


Figura 25. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 3).

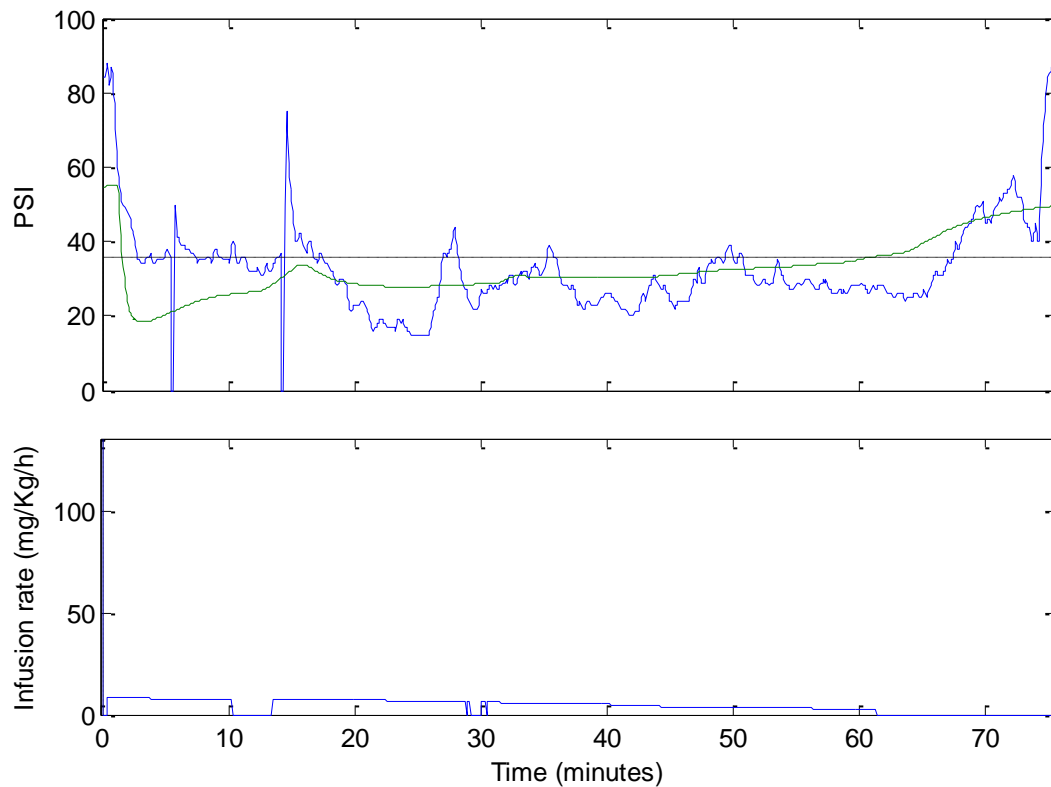


Figura 26. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 3.

- Caso 4, datos del paciente: 60 kg, 160 cm, 69 años, sexo masculino.

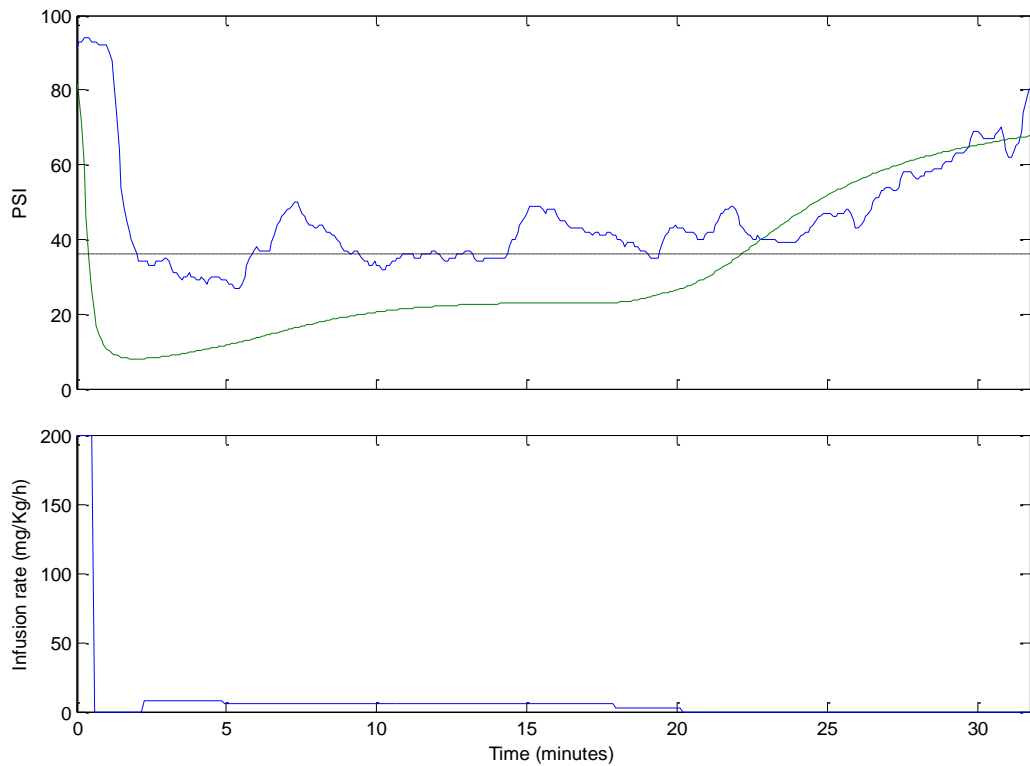


Figura 27. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 4).

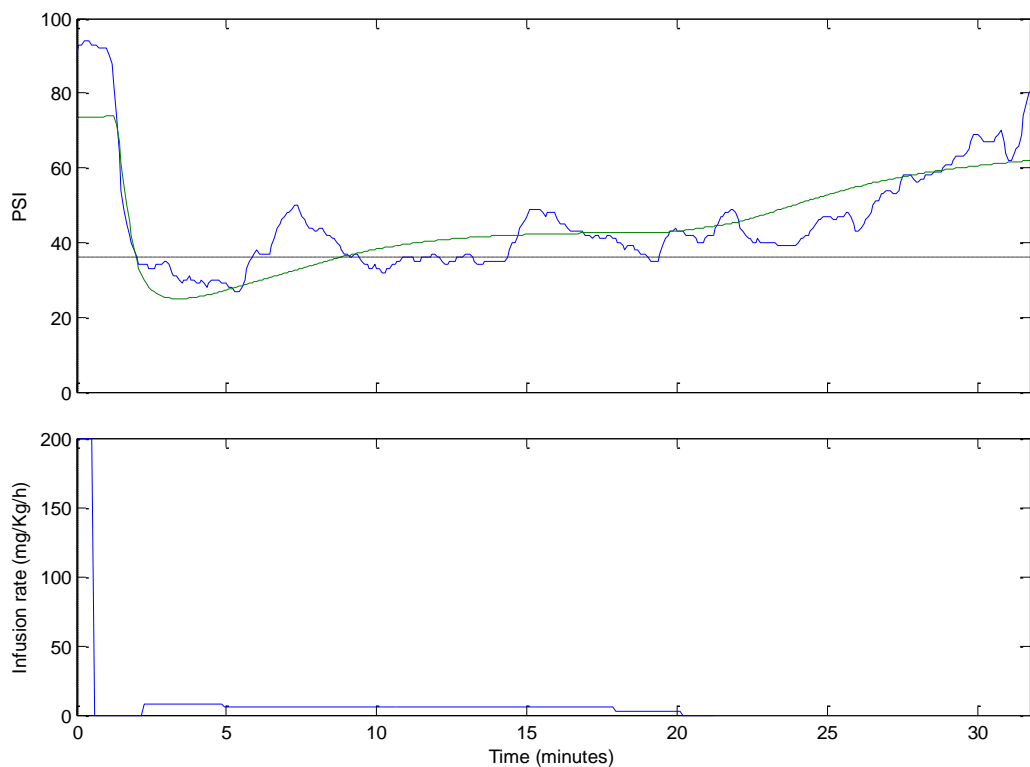


Figura 28. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 4.

- Caso 5, datos del paciente: 63 kg, 180 cm, 27 años, sexo masculino.

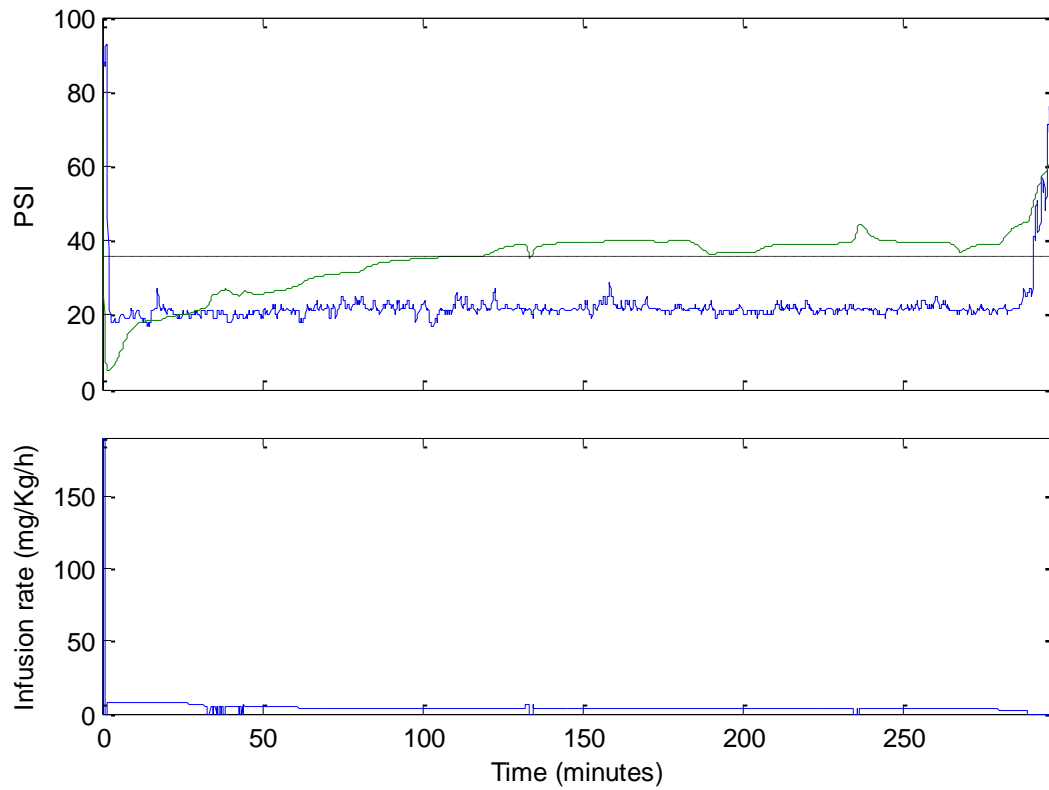


Figura 29. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 5).

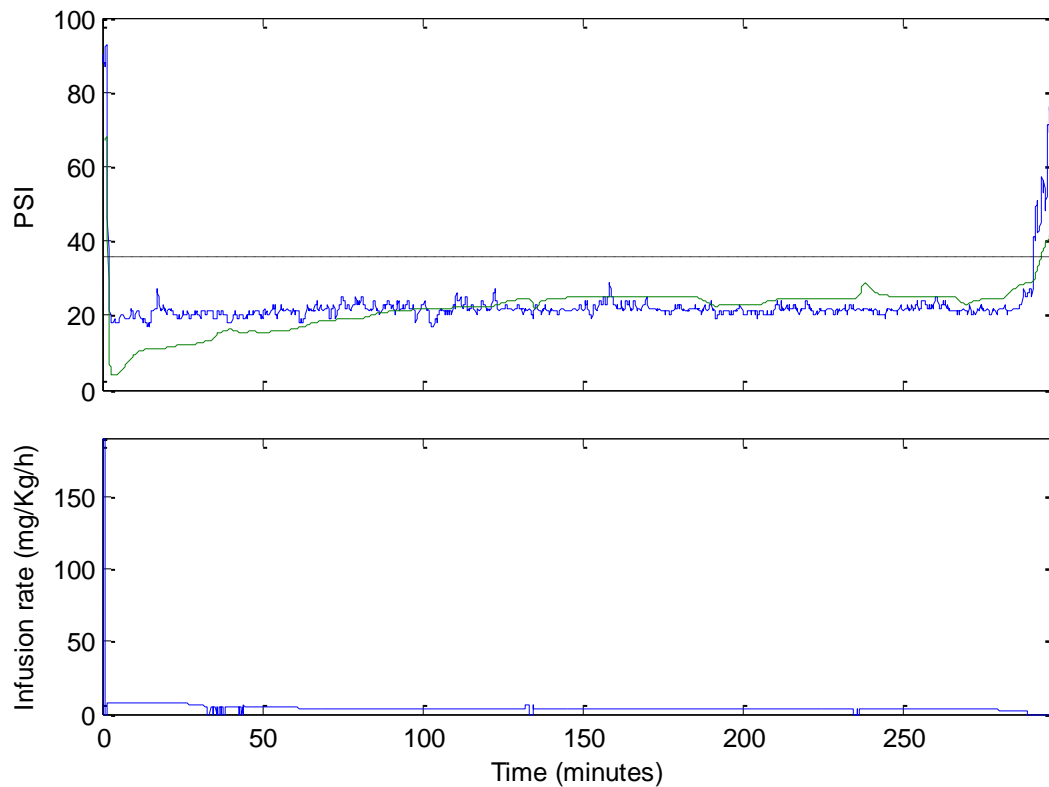


Figura 30. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 5.

- Caso 6, datos del paciente: 76 kg, 169 cm, 63 años, sexo femenino.

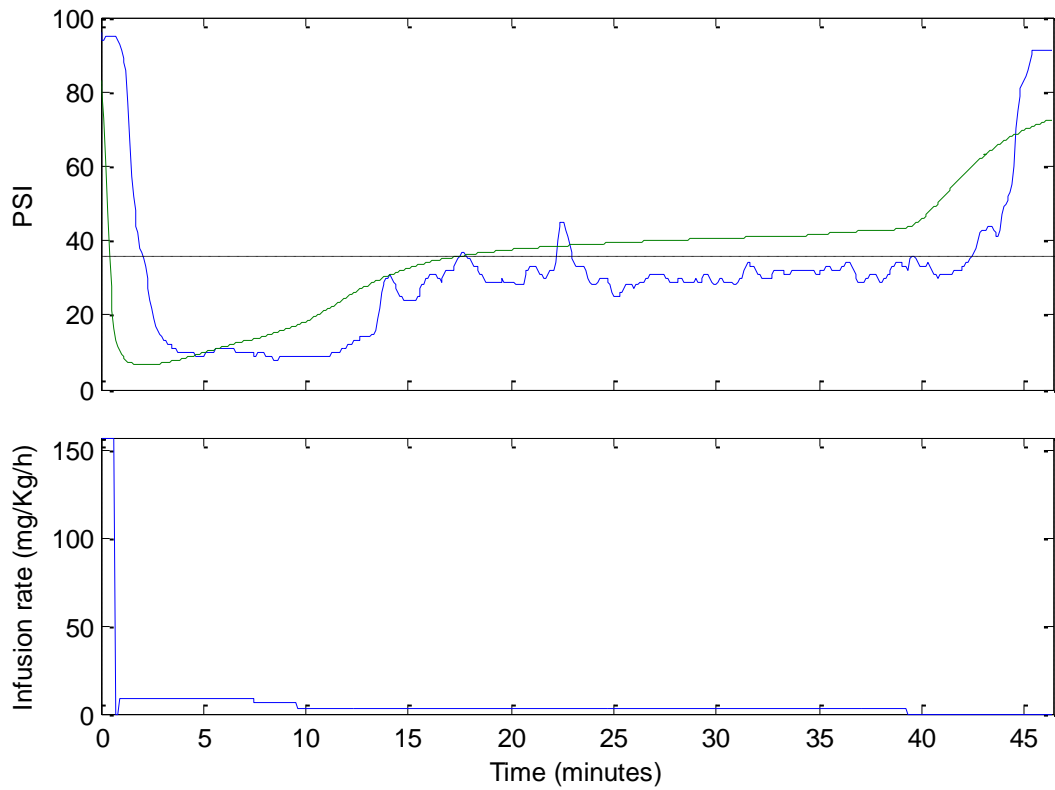


Figura 31. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 6).

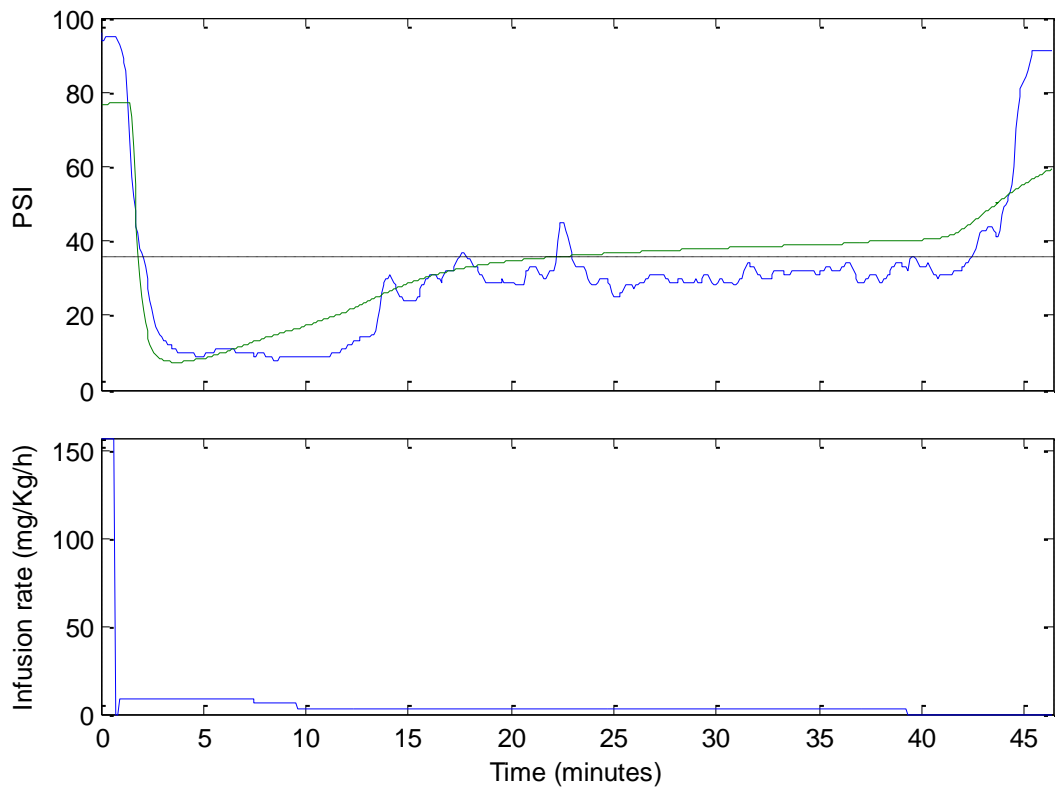


Figura 32. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 6.

- Caso 7, datos del paciente: 109 kg, 184 cm, 60 años, sexo masculino.

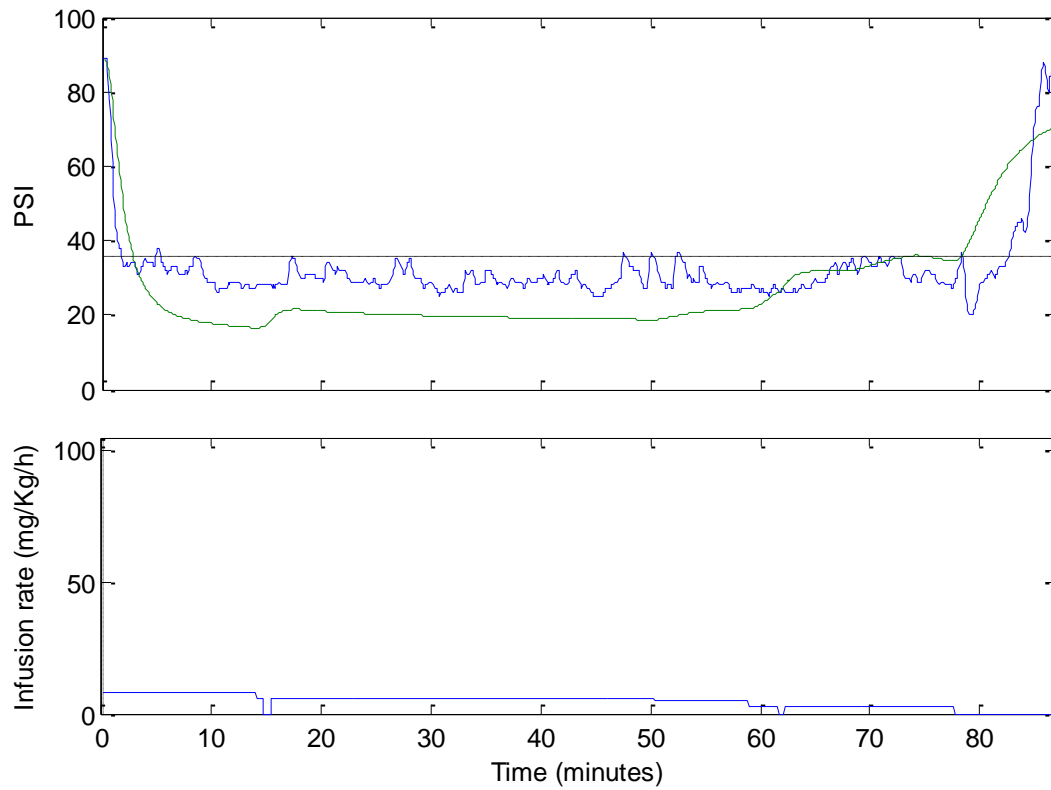


Figura 33. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 7).

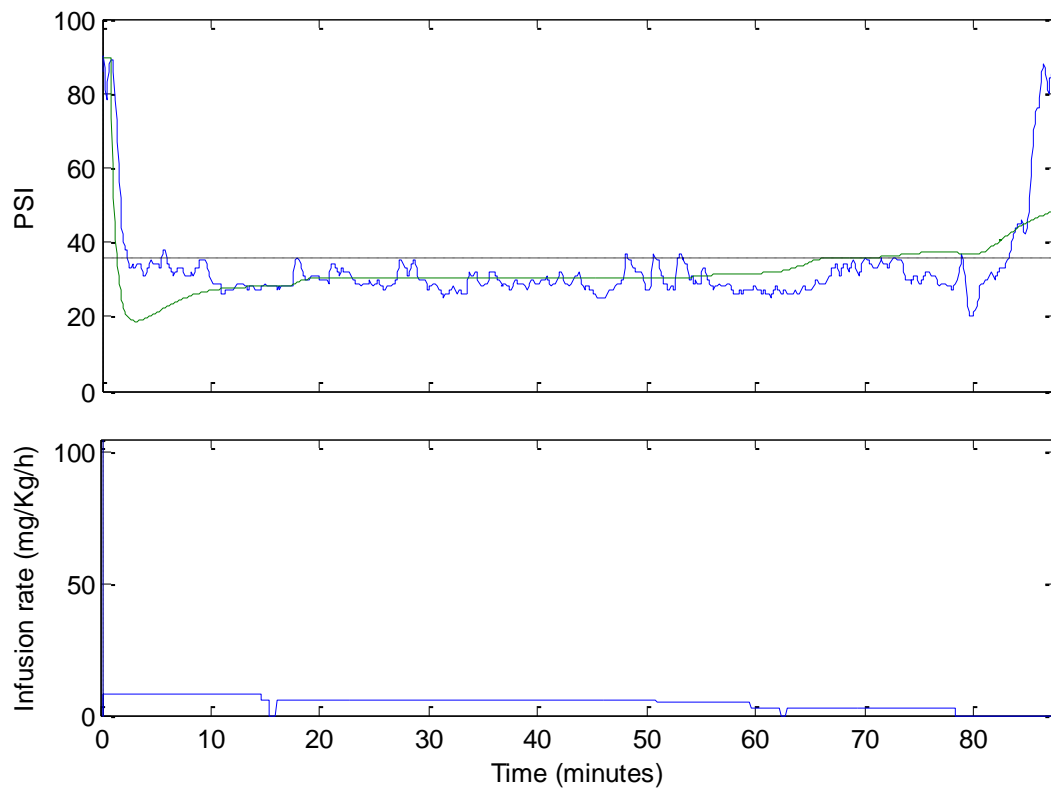


Figura 34. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 7.

- Caso 8, datos del paciente: 85 kg, 166 cm, 74 años, sexo masculino.

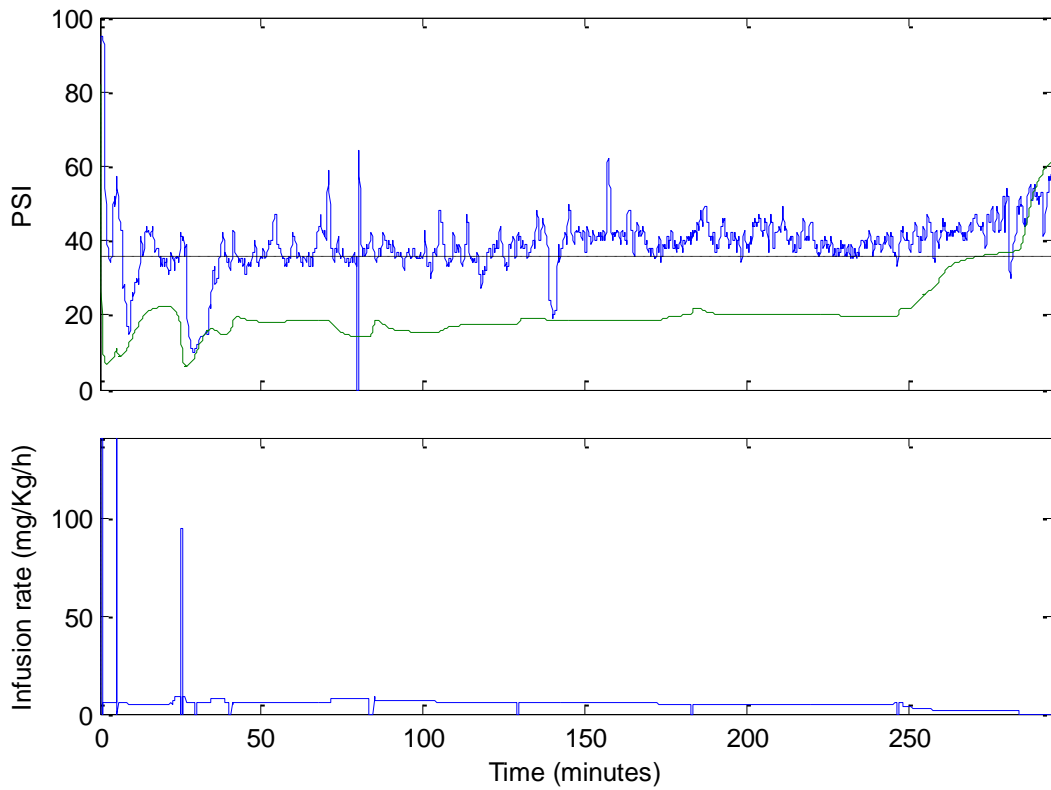


Figura 35. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 8).

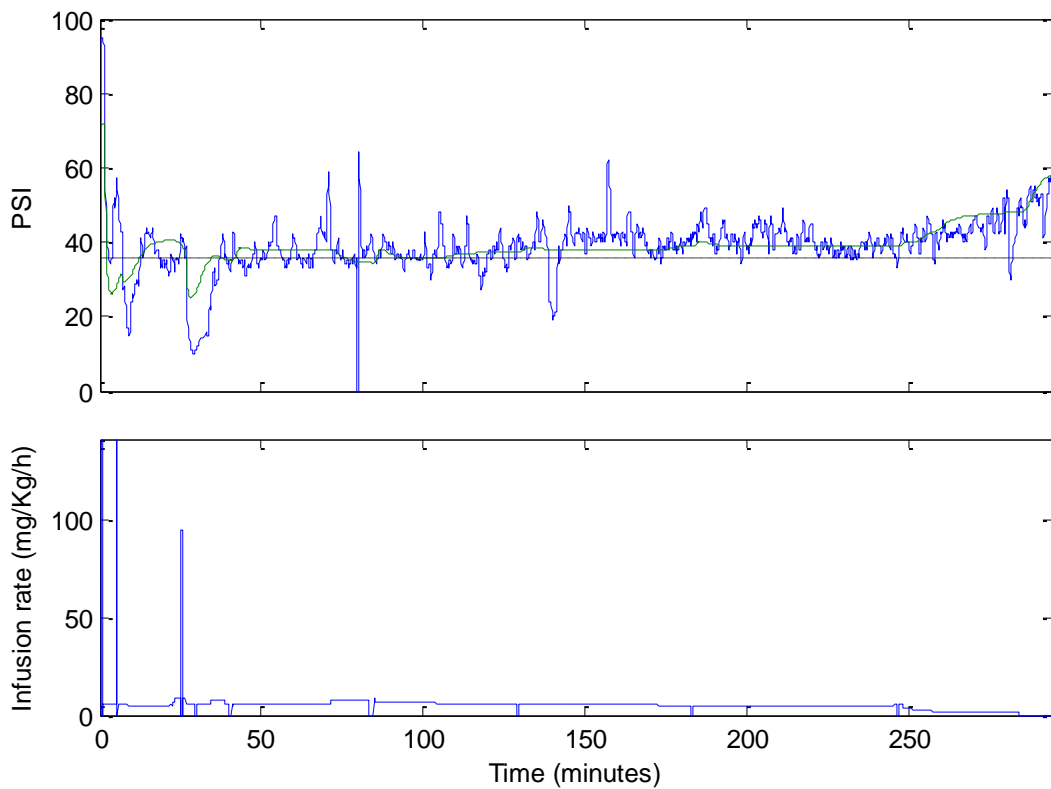


Figura 36. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 8.

- Caso 9, datos del paciente: 93 kg, 181 cm, 43 años, sexo masculino.

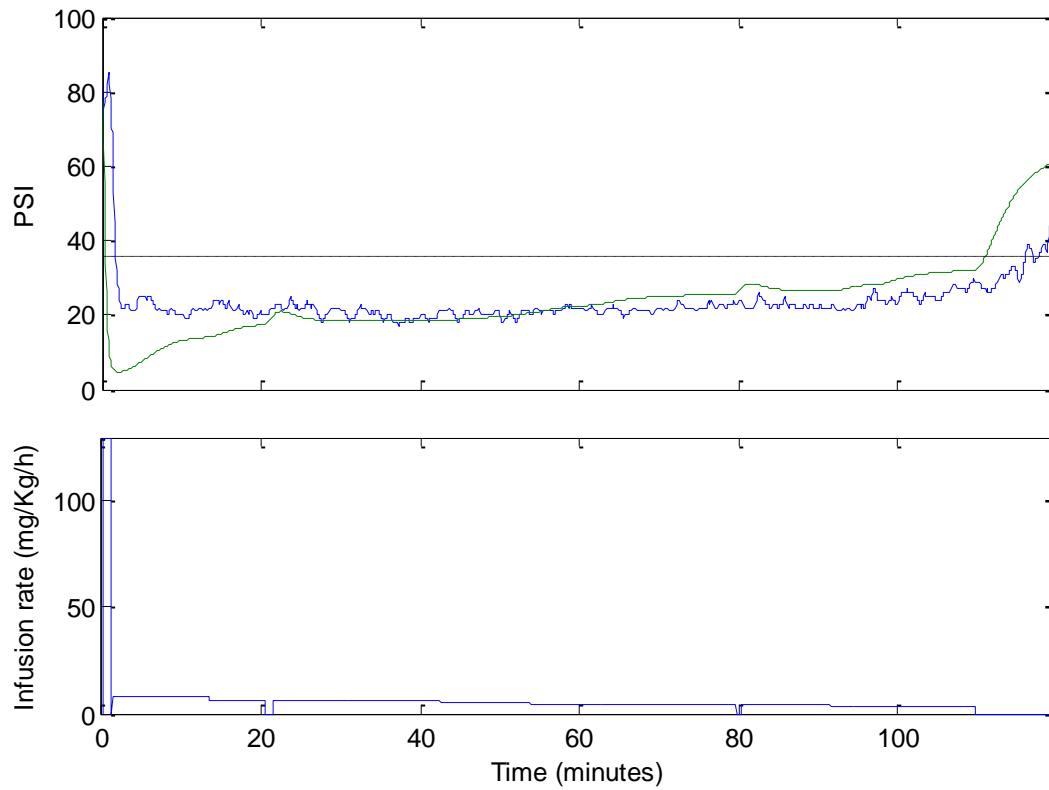


Figura 37. Comparación del PSI (modelo de Schnider y caso real del paciente 9).

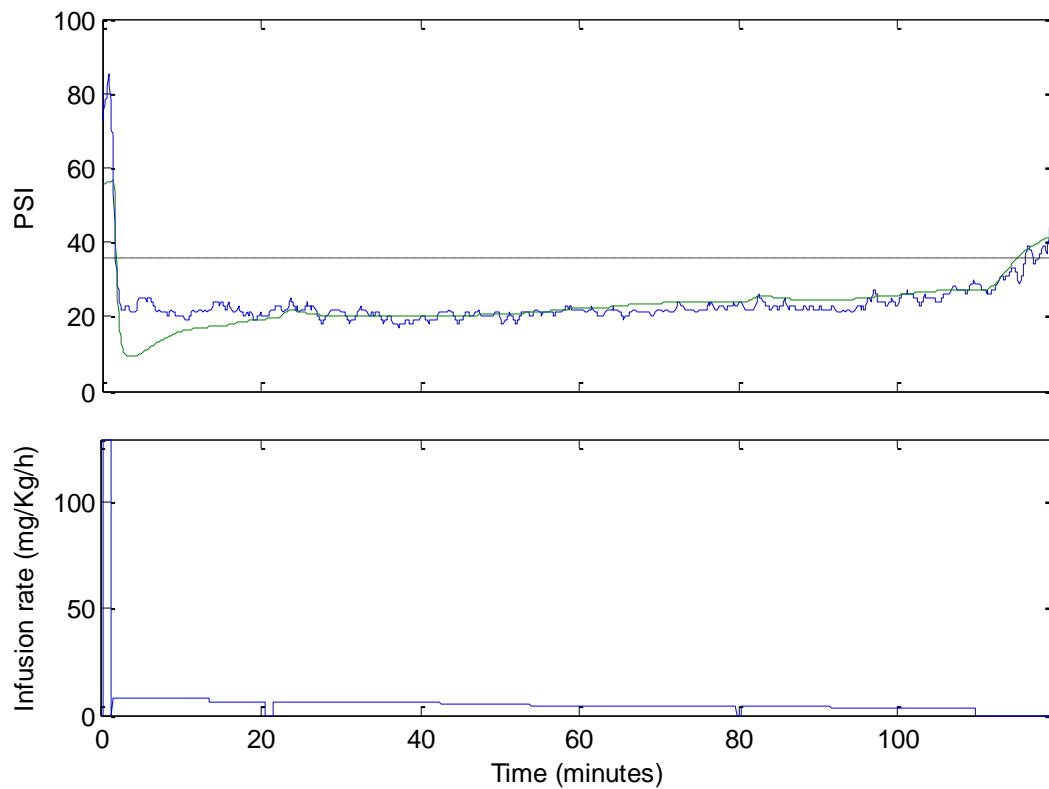


Figura 38. Resultado del ajuste de los parámetros del modelo para el paciente 9.



En todos ellos, los valores reales del PSI difieren de los calculados según el modelo teórico, siendo necesario reajustar los parámetros del mismo para disponer de un modelo realista del paciente.

En conclusión, tras la realización de dicho reajuste se puede afirmar que este tipo de modelos es adecuado para representar fielmente la dinámica del paciente, apreciándose en los parámetros farmacodinámicos ( $k_{e0}$ ,  $C_{e50}$  y  $\gamma$ ) una sensibilidad mayor a la variación entre pacientes, sin necesidad de reajustar los parámetros farmacocinéticos que se mantienen según el modelo de Schnider.

CASOS	Datos del paciente				Parámetros reajustados		
	Sexo	Peso (kg)	Altura (cm)	Edad	$C_{e50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$\gamma$	r (min)
1	F	84.5	159	63	0.59	1.74	2
2	M	80	173	70	2.18	2.33	2
3	F	88	160	50	0.66	0.58	2
4	M	60	166	69	2.5	0.73	1.5
5	M	63	180	27	0.83	1.51	1.5
6	F	76	169	63	1.29	1.17	1.8
7	M	109	184	60	0.86	0.56	2
8	M	85	166	74	2.07	0.71	2
9	M	93	181	43	0.75	0.88	2

F (femenino), M (masculino) y r (retardo)

Tabla 3. Valores reajustados de los parámetros farmacodinámicos del modelo.

Por otra parte, en la tabla anterior se observa un aumento del retardo cuanto mayor es el peso del paciente, es decir, el efecto del anéstmico tras su inducción es más tardío ( $k_{e0}$  pequeña).

Parámetros reajustados	Valores medios
$C_{e50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	1.545
$\gamma$	1.134
r (min)	1.7

Tabla 4. Valores medios de los parámetros reajustados del modelo.

## 4.2. Comparación entre los índices BIS y PSI

Los anestésicos, tanto volátiles como intravenosos, inducen cambios característicos en el electroencefalograma (EEG) que permiten evaluar la profundidad de la anestesia, expresándola como un índice numérico mediante el uso de diferentes monitores.

A continuación, en el análisis de la profundidad de la anestesia con propofol se comparan dos de estos índices, índice biespectral (BIS) e índice del estado del paciente (PSI), y sus respectivos monitores.

De hecho, estos índices de cuantificación de la profundidad anestésica utilizan el mismo intervalo de 100 (estado de vigilia) a 0 (anestesia profunda), sin embargo, difieren en su rango recomendado para la anestesia general: 40-60 para el BIS y 25-50 para el PSI.

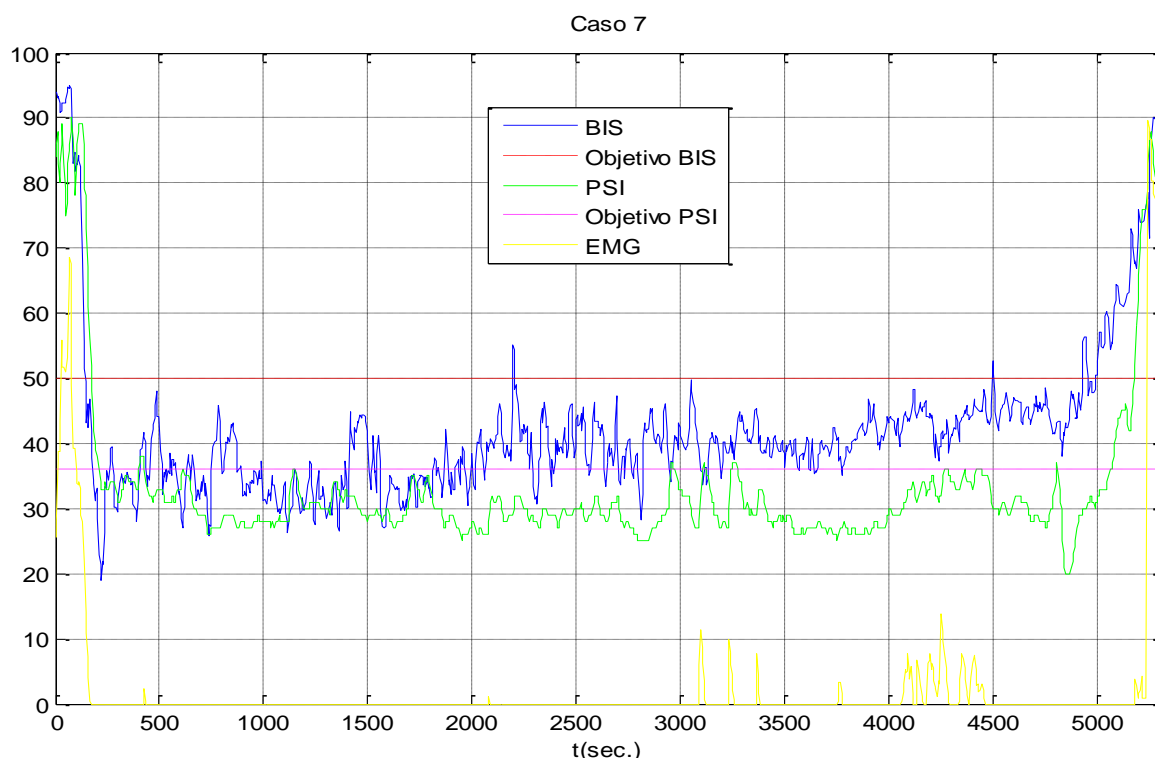


Figura 39. Comparación de los valores del BIS y el PSI en el caso 7.

Por otra parte, aunque ambos índices se basan en el análisis espectral del EEG y la detección de un patrón de supresión de ráfaga dentro del mismo, se aplican diferentes algoritmos en su cálculo.

Así, el cálculo del PSI se basa en un análisis cuantitativo de la potencia en las bandas de frecuencia ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  y  $\theta$ ) del EEG mediante el uso del monitor SedLine<sup>®</sup>, que registra cuatro canales del EEG para evaluar los gradientes temporales y espaciales que ocurren en estas bandas de frecuencia al cambiar la profundidad anestésica.

En cambio, el monitor BIS<sup>™</sup> registra un único canal del EEG, analizando no sólo la potencia de las distintas bandas de frecuencia electroencefalográficas sino también su fase que permite calcular el acoplamiento de fase entre las frecuencias, proceso conocido como análisis biespectral que contribuye a la obtención del BIS.

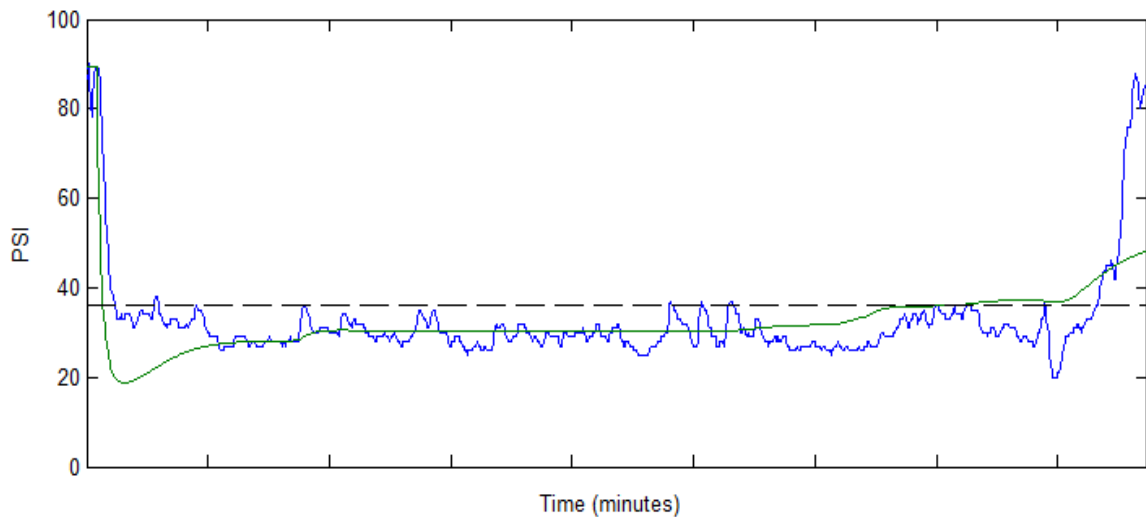


Figura 40. Valores del PSI para el caso 7.

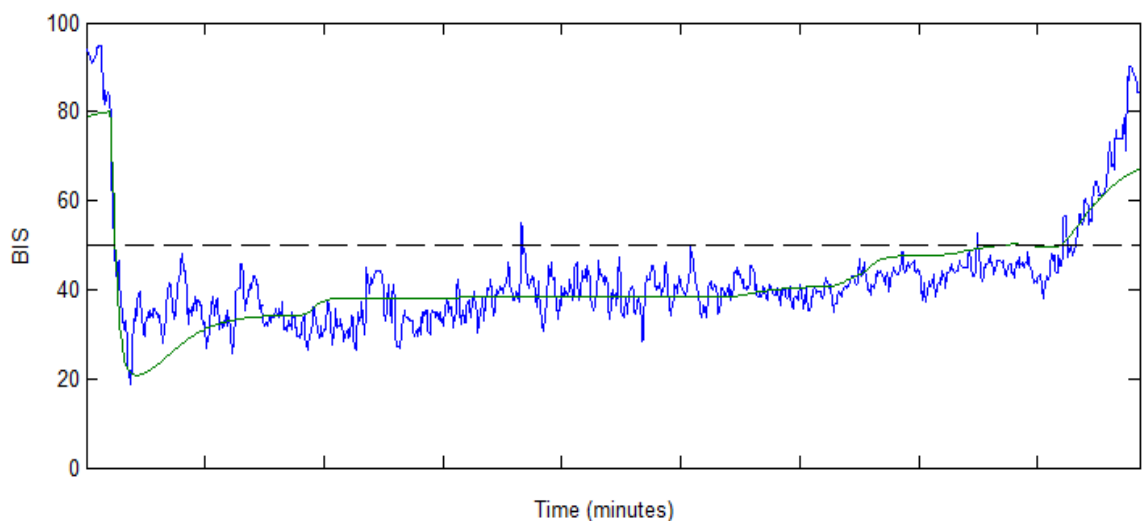


Figura 41. Valores del BIS para el caso 7.

Por último, al analizar los efectos farmacodinámicos del propofol para cada índice, comparando el rendimiento de ambos monitores en la predicción de la profundidad de la anestesia, se observa que el BIS reacciona más rápido a los cambios de concentraciones de propofol mientras que el PSI realiza un mejor uso de la gama de índices.

Parámetros PD	PSI	BIS
$C_{e50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	2.5-0.59 (1.545)	2.2-0.7 (1.45)
$\gamma$	2.33-0.56 (1.134)	1.3-0.49 (0.895)
$r$ (min)	2-1.4 (1.7)	1.3-0.9 (1.1)

Tabla 5. Rango de valores de los parámetros farmacodinámicos de cada índice.

### 4.3. Simulación de un sistema de control para el PSI

#### 4.3.1. Diseño del controlador PID

Un controlador PID (Proporcional Integral Derivativo) es un mecanismo de control por realimentación que aplica una acción correctora para el ajuste del proceso, calculando la desviación o error entre un valor medido y un valor deseado.

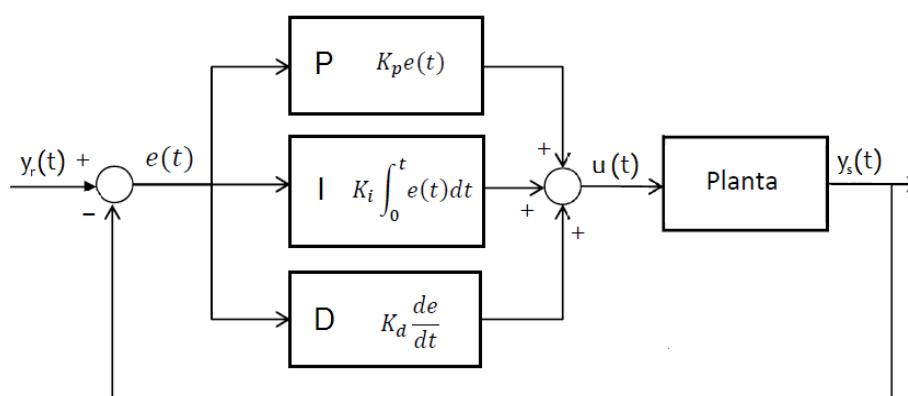


Figura 42. Diagrama de bloques de un controlador PID en un lazo realimentado.

Por tanto, el algoritmo del control PID consta de tres componentes distintos: el proporcional, que determina la reacción del error actual; el integral, que disminuye y elimina el error en estado estacionario; y el derivativo, que suaviza los transitorios observados en lazo cerrado, cuya suma compone la señal de salida (variable manipulada) utilizada para ajustar al proceso.

En definitiva, el objetivo de diseño es lograr que el bucle de control corrija eficazmente y en tiempo mínimo los efectos de las perturbaciones con un transitorio suave.

Así, el funcionamiento del controlador consiste en la lectura de una señal externa que representa el valor que se desea alcanzar, conocida como punto de consigna o punto de referencia, de la misma naturaleza y rango de valores que la señal proporcionada por el sensor, con el propósito de obtener la señal de error,  $e(t)$ , que determina en cada instante la diferencia existente entre el valor deseado (consigna) y el valor medido.

En este caso, la estrategia de control se basa en la realimentación del PSI (Figura 37) mediante un controlador PID (Méndez, 2006), cuya salida se expresa en el dominio del tiempo según la siguiente expresión:

$$u(t) = K_p e(t) + K_i \int_0^t e(t) dt + K_d \frac{de(t)}{dt} \quad (4.6)$$

donde  $u(t)$  es la velocidad de infusión de propofol en mL/h y  $K_p$ ,  $K_i$ , y  $K_d$  son las constantes proporcional, integral y derivativa del controlador PID, respectivamente; de manera que, aplicando la transformada de Laplace, la función de transferencia del controlador resulta:

$$G_c(s) = \frac{U(s)}{E(s)} = \frac{K_d s^2 + K_p s + K_i}{s} \quad (4.7)$$

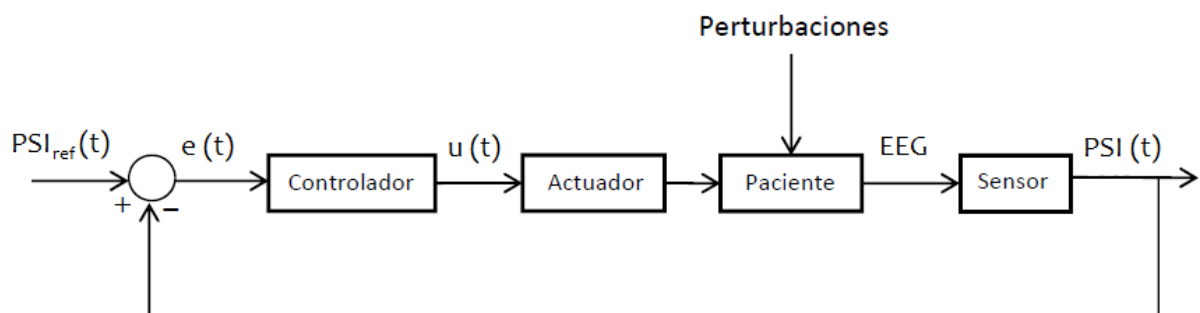


Figura 43. Diagrama de bloques de control del PSI.

#### 4.3.1.1. Discretización del controlador

En el ámbito del proyecto, el sistema de control es discreto, por lo que el controlador requiere de una discretización previa a la simulación.

Ahora bien, para aplicar un algoritmo de control digital de características similares al esquema en tiempo continuo descrito anteriormente es necesario aproximar el componente integral con una integración trapezoidal y el derivativo con una ecuación en diferencias hacia atrás.

$$u(k) = u(k-1) + \left( K_p + \frac{K_i T}{2} + \frac{K_d}{T} \right) e(k) + \left( \frac{K_i T}{2} - K_p - \frac{2K_d}{T} \right) e(k-1) + \frac{K_d}{T} e(k-2) \quad (4.11)$$

Finalmente, tras aplicar la transformada Z a la ecuación (4.7), la función de transferencia del control PID resulta:

$$G_c(z) = \frac{U(z)}{E(z)} = \frac{\alpha + \beta z^{-1} + \gamma z^{-2}}{1 - z^{-1}} \quad (4.12)$$

$$\alpha = K_p + \frac{K_i T}{2} + \frac{K_d}{T} \quad (4.13)$$

$$\beta = \frac{K_i T}{2} - K_p - \frac{2K_d}{T} \quad (4.14)$$

$$\gamma = \frac{K_d}{T} \quad (4.15)$$

#### 4.3.2. Simulación del PSI con control PI

En resumen, en la implementación del controlador PID es necesario utilizar valores adecuados para sus constantes ( $K_p$ ,  $K_i$ ,  $K_d$ ); de hecho, en este proyecto no se consideró acción derivativa, es decir, el valor de  $K_d$  es nulo.

Así, la simulación del PSI con control PI, cuyo propósito consiste en garantizar el alcance de su valor objetivo, se realiza mediante la herramienta Simulink del programa MATLAB, ejecutándose previamente la función "datos\_control.m" que carga los valores de los modelos farmacocinéticos (A,B,C,D) y farmacodinámicos ( $\gamma$ ,  $PSI_0$ ,  $PSI_{min}$ ,  $C_{e50}$ ) del PSI.

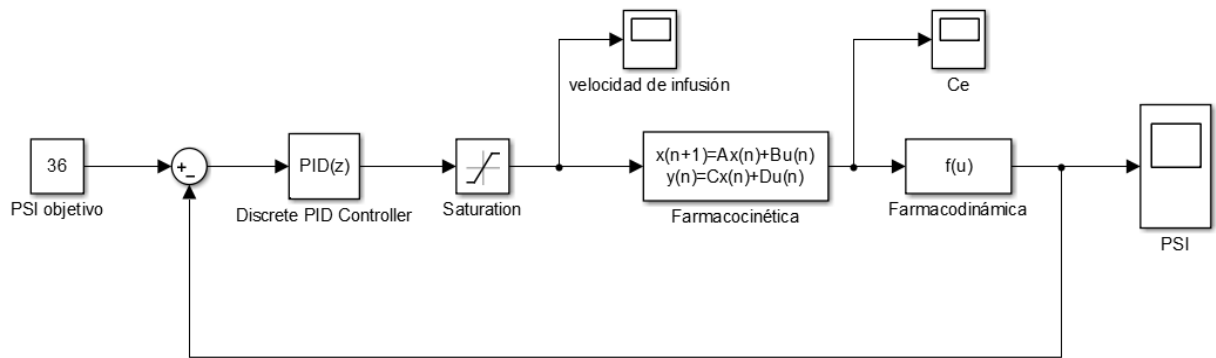


Figura 44. Diagrama para la simulación del PSI con control PI.

Tras añadir valores a la acción proporcional e integral del controlador, la simulación del PSI (Figura 45) demuestra un rendimiento aceptable de la regulación hipnótica.

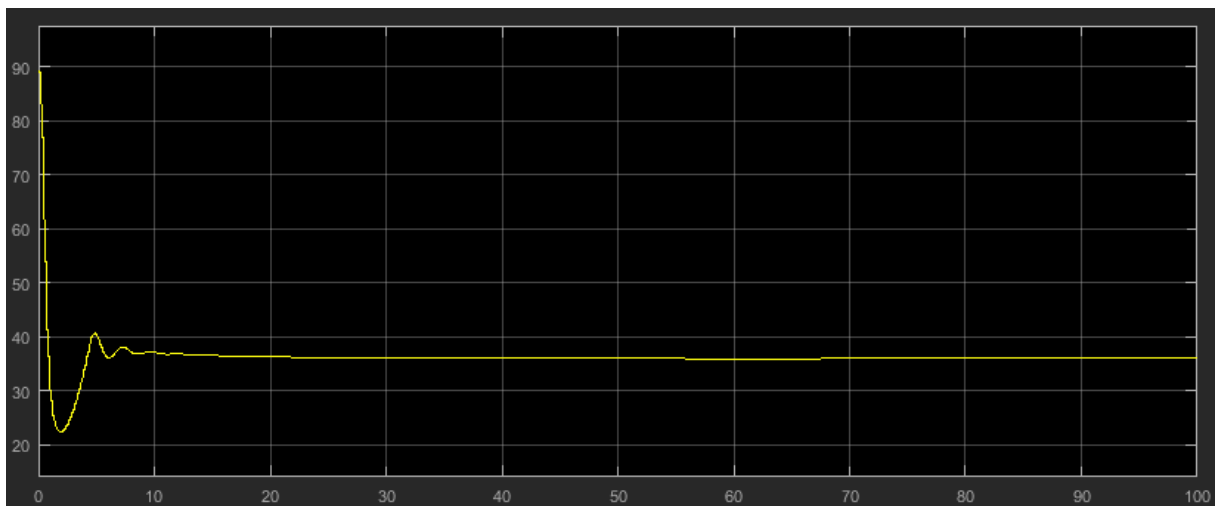


Figura 45. Simulación del PSI con control PI.





## 5. Conclusions (Conclusiones)

### 5.1. Anesthetic process's modeling

About the modeling the anesthetic process, the compartmental models described in the theory (Schnider, 1998) were validated with actual data of patient obtained in the operating room, by adjusting the model parameters.

In all cases, a significant difference between PSI's actual and calculated data during surgery and by the theoretical model respectively, it was observed, mainly it because these last refer to another index (BIS) and, therefore, to provide a realistic model of the patient with MATLAB was necessary adjust its parameters, using actual data from the patients.

After these tests, it can say that these models are suitable for accurately represent the dynamics of patient and also that the pharmacodynamic parameters are the most sensitive to variation among patients.

#### 5.1.1. Modelado del proceso anestésico

Respecto al modelado del proceso anestésico, los modelos compartimentales descritos en la teoría (Schnider, 1998) se validaron con los datos reales de pacientes obtenidos en quirófano, realizando un ajuste de los parámetros del modelo.

En todos los casos se observó una diferencia apreciable entre los datos reales de PSI y los calculados por el modelo teórico, principalmente debida a que estos últimos hacen referencia a otro índice (BIS) y, por ello, para disponer de un modelo realista del paciente fue necesario reajustar con Matlab los parámetros del mismo, usando los datos de los pacientes reales.

Tras la realización de estas pruebas se puede afirmar que este tipo de modelos son adecuados para representar fielmente la dinámica del paciente y, además, que los parámetros farmacodinámicos son los más sensibles a la variación entre pacientes.

## 5.2. Comparison between PSI and BIS

Moreover, in the analysis of depth of anesthesia with propofol, the bispectral index (BIS) and patient's state index (PSI) are compared in order to demonstrate the feasibility the PSI as alternative of BIS.

Besides the obvious difference (Figure 39) the range recommended for the general anesthesia, the PSI is more under than BIS, and the application of different algorithms in its calculation, after analyze the compartmental model proposed for each index is observed which they are suitable for correctly representing the dynamics of the patient.

Finally, the study of the propofol's pharmacodynamic for each index (Figures 40 and 41) revealed a faster reaction of BIS to changes in concentrations of propofol while for the PSI a better use of the range of indices, so comparing the performance of both monitors in predicting the depth of anaesthesia it can conclude that the PSI is a viable alternative of BIS.

### 5.2.1. Comparación entre los índices PSI y BIS

Por otra parte, en el análisis de la profundidad de la anestesia con propofol, los índices bispectral (BIS) y del estado del paciente (PSI) se comparan con el fin de demostrar la viabilidad del PSI como alternativa al BIS.

Además de la diferencia evidente (Figura 39) en el rango recomendado para la anestesia general, más bajo para el PSI que para el BIS, y de la aplicación de algoritmos diferentes en su cálculo, al analizar el modelo compartimental propuesto para cada índice se observa que son adecuados para representar correctamente la dinámica del paciente.

Finalmente, el estudio de la farmacodinámica del propofol para cada índice (Figuras 40 y 41) reveló una reacción más rápida del BIS a los cambios de concentraciones de propofol mientras que el PSI realiza un mejor uso de la gama de índices y, así, tras la comparación del rendimiento de ambos monitores en la predicción de la profundidad de la anestesia, se puede concluir que el PSI es una alternativa viable al BIS.

### **5.3. PSI simulation with PI controller**

Finally, the implementation of a PI controller based on feedback from PSI, which aims to implement corrective action to adjust the process, calculating the deviation or error between a measured value and a desired value, that is, it make the control loop efficiently correct the effects of disturbances with a mild transient in a minimum time.

Importantly, the control system closed loop proposed is designed as a tool to assist the anesthesiologist during the anesthetic process and, therefore, data monitored must be interpreted by the clinical expert in the clinical setting, taking responsibility for overseeing and decide whether the data supports the clinical status of the patient because, in the reality, during the anesthetic process can arise extreme situations.

In this way, the results obtained (Figure 45) show the possibility of finding an offline configuration for the PI controller can control the level of hypnosis, keeping the control variable (PSI) within the limits of acceptable bias and precision.

#### **5.3.1. Simulación del PSI con control PI**

Por último, se evaluó la implementación de un controlador PI basada en la realimentación del PSI, cuyo objetivo es aplicar una acción correctora para el ajuste del proceso, calculando la desviación o error entre un valor medido y un valor deseado, es decir, lograr que el bucle de control corrija eficazmente y en tiempo mínimo los efectos de las perturbaciones con un transitorio suave.

Ahora bien, dicho sistema de control en bucle cerrado está diseñado como una herramienta para ayudar al anesestesiólogo durante el proceso anestésico y, por tanto, los datos monitorizados deben ser interpretados por el experto clínico en el contexto clínico, responsabilizándose de supervisar y decidir si la información apoya el estado clínico del paciente, ya que, en la realidad, durante el proceso anestésico pueden surgir situaciones extremas.

Así, los resultados obtenidos (Figura 45) muestran la posibilidad de encontrar una configuración offline para que el controlador PI pueda controlar el nivel de la hipnosis, mantenido la variable de control (PSI) dentro de los límites aceptables de sesgo y precisión.





## 6. Bibliografía

ANGEL, A.; Linkens, D.C.; Ting, C.H. Estimation of Latency Changes and Relative Amplitudes in Somatosensory Evoked Potentials Using Wavelets and Regression. *Computers and Biomedical Research*, 1999, vol. 32, No. 3, p. 209-251.

BAILEY, J.M.; HADDAD, M.M. Drug dosing control in clinical pharmacology. *IEEE Control Systems Magazine*, 2005, vol. 25, No. 2, p. 35-51.

BELLVILLE, J.; ATTURA, G. Servo control of general anesthesia. *Science*, 1957, vol. 126, p. 827-830.

BIBIAN, S. et al. *Clinical Anesthesia and Control Engineering: Terminology, Concepts and Issues*. European Control Conference, 2003. 11 p.

BICKFORD, R. Automatic electroencephalographic control of general anesthesia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1950, vol. 2, p. 93-96.

BORDONS, C.; CAMACHO, E.F. *Model Predictive Control*. Londres: Springer, 2004. 405 p. ISBN: 18-523-3694-3

BOVILL, J.G. Opioid Anesthesia. En: KAY, B. *Total intravenous anaesthesia*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher, 1991. p. 81-02.

BOVIL, J.; ENGBERS, F. Pharmacodynamics of drug action. En: BOVIL, J.; HOWIE, M. *Clinical pharmacology for anaesthetists*. London: W.B. Saunders, 1999, p. 35-43.

BOWLES, S. et al. *Effects of anesthesia on the EEG-bispectral analysis correlates with movement*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1993. p. 249-254.

BOYLAN, J.; PLOURDE, G. The auditory steady state response during sufentanil anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 1991, vol. 66, p. 683-691.

CARUSO, A.; MORARI, M. *Model predictive control for propofol sedation*. München: IFMBE Proceedings 25/VII, WC, 2009. p. 923-926.

COPPENS, M. et al. Study of the time course of the clinical effect of propofol compared with the time course of the predicted effect-site concentration: performance of three pharmacokinetic-dynamic models. *British Journal of Anaesthesia*, 2010, vol. 104, p. 452-458.

COPPENS, M. et al. An Evaluation of Using Population Pharmacokinetic Models to Estimate Pharmacodynamic Parameters for Propofol and Bispectral Index in Children. *Anesthesiology*, 2010 vol. 114, p. 83-95.

DOMINO, K. et al. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology*, 1999, vol. 90, p. 1053-1061.

DUMONT, G.A.; MARTINEZ, A.; ANSERMINO, J.M. Robust control of depth of anesthesia. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, 2009, vol. 23, No. 5, p. 435-454.

EGAN, T. et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 1993, vol. 79, p. 881-892.

ESPADA, L. et al. Ventajas del análisis Wavelet sobre el análisis de Fourier para la interpretación del ruido electroquímico. *Revista de Metalurgia*, Madrid, 2003, p. 72-79.

FORSSELL, U.; LJUNG, L. Closed-loop identification revisited. *Automatica (Journal of IFAC)*, 1999, vol. 35, p. 1215-1241.

FREI, C. et al. Automation in anesthesia. *IEEE American Control Conference*, 1999, vol. 2, p. 1258-1263.

FURUTANI, E.S. et al. A hypnosis control system using a model predictive controller with online identification of individual parameters. *IEEE Conference on Control Applications*, 2005, p. 28-31.

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. *Anaesthesia Intensive Care*, 2001, vol. 29, p. 579-584.

GENTILINI, A. et al. Modeling and closed-loop control of hypnosis by means of bispectral index (BIS) with isoflurane. *IEEE Transactions on Biomedical Engineer*, 2001, vol. 48, No. 8, p. 874-89.

GENTILINI, A. et al. Multitasked closed-loop control in anesthesia. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Magazine*, 2001, vol. 20, No. 1, p. 39-53.

GENTILINI, A. et al. A new paradigm for the closed-loop intraoperative administration of analgesics in humans. *IEEE Transactions on Biomedical Engineer*, 2002, vol. 49, No. 4, p. 289-299.



GLASS, P.S. et al. Nomenclature for computer-assisted infusion devices. *Anesthesiology*, 1997, vol. 86, p. 1430-1431.

GLASS, P.S. et al. Why and how we will monitor the state of anesthesia in 2010? *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 1999, vol. 50, p. 35-44.

GLASS, P.S.; RAMPIL, I. Automated anesthesia: Fact or fantasy? *Anesthesiology*, 2001, vol. 95, p. 1-2.

GLEN, J.B. Quality of anaesthesia during spontaneous respiration: a proposed scoring system. *Anaesthesia*, 1991, vol. 46, p. 1081-1082.

GRAY, T.C.; REES, G.J. The role of apnoea in anaesthesia for major surgery. *British Medical Journal*, 1952, vol. 2, p. 891-892.

GRUBISSICH, E.P. Propofol en Anestesia Intravenosa. *Revista Argentina Anestesiología*, 1999, vol. 57, No. 4, p. 220-225.

HEMMERLING, T.M. et al. A randomized controlled trial demonstrates that a novel closed-loop propofol system performs better hypnosis control than manual administration. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 2010, vol. 57, p. 725-735.

HUANG, J. et al. Depth of anesthesia estimation and control. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1999, vol. 46, p. 71-81.

IHMSEN, H. et al. Teletherapeutic drug administration by long distance closed-loop control of propofol. *British Journal of Anaesthesia*, 2007, vol. 98, p. 189-195.

IONESCU, C.M. Robust predictive control strategy applied for propofol dosing using BIS as a controlled variable during anesthesia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2008, vol. 55, p. 2161-2170.

JONES, J. Perception and memory during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 1994, vol. 73, p. 31-37.

KENNY, G.; MANTZARIDIS, H.; FISHER, A. *Validation of monitoring anesthetic depth by closed-loop control*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1993. p. 255-264.

KENNY, G.; RAY, D. *Adaptive Control of Intravenous Anaesthesia by Evoked Potentials*. Berlin: Springer-Verlag, 1995. p. 208-219.

KENNY, G.; MANTZARIDIS, H. Closed-loop control of propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 1999, vol. 83, p. 223-228.

KEARSE, L. et al. Bispectral analysis of EEG may predict anesthetic depth during narcotic induction. *Anesthesiology*, 1990, vol. 75. 175 p.

KISSIN, I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesthesia and Analgesia*, 2000, vol. 90, p. 1114-1117.

KRUGER-THIEMER, E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. *European Journal Pharmacology*, 1968, p. 317-324.

LANG, E.; KAPILA, A.; SHLUGMAN, D. Reduction of isoflurane minimum alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology*, 1996, vol. 85, p. 721-728.

LINKENS, D.; MAHFOUF, M.; ABBOD, M. Self-adaptive and self-organising control applied to nonlinear multivariable anaesthesia: a comparative model-based study. *IEEE Conference on Control Theory and Applications*, 1992, vol. 139, p. 381-394.

LINKENS, D. Adaptive and intelligent control in anesthesia. *IEEE Control Systems Magazine*, 1992, p. 6–11.

LUGINBÜHL, M. et al. Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex. *British Journal of Anaesthesia*, 2002, vol. 89, p. 389-397.

MARSH, B. et al. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *British Journal of Anaesthesia*, 1991, vol. 67, p. 41-48.

MARTIN-MATEOS, I. et al. Modelling propofol pharmacodynamics using BIS-guided anaesthesia. *Anaesthesia*, 2013, vol. 68, p. 1132-1140.

Masimo Corporation. *Monitorización de la función cerebral con SEDLine®*, 2013.

Masimo Corporation. *SEDLine™, Quick Reference Guide*.

MAYCO, C.B. Electroencephalographically controlled anesthesia in abdominal surgery. *The Journal of the American Medical Association*, 1950, vol. 144, p. 1081-1083.

MENDEZ, J.A. Modelado y control de la infusión de anestesia intravenosa mediante el índice bispectral. *XXVII Jornadas de Automática*, 2006.

MILLER, R.; STOELTING, R. *Effects of Inhaled Anesthetics on Circulation and Ventilation*. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2000, p. 46-57.

MINTO, C. et al. Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology*, 2000, vol. 92, p. 1603-1616.

MURPHY, F. *Hazards of anesthesia*. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 1996, p. 476-484.

MUTHUSWAMY, J.; ROY, R. Bispectrum analysis of EEG of a dog to determine the depth under halothane anesthesia. *IEEE Bioengineering Conference*, 1993, p. 5-6.

NAYAK, A.; ROY, R. Anesthesia control using midlatency auditory evoked potentials. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1998, vol. 45, p. 409-421.

NEWTON, D.; THORNTON, C.; JORDAN, C. *The auditory evoked response as a monitor of anesthetic depth*, Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1993, p. 274-280.

NING, T.; BRONZINO, J. Bispectral analysis of the rat EEG during various vigilance states. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1989, vol. 36, p. 497-499.

OODBY-MUHRBECK, E.; JAKOBSSON, J. *Intraoperative awareness: a comparison of total intravenous and inhalational anesthesia*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1993, p. 411-415.

PICHLMAYR, I.; LIPS, U.; KÜNKEL, H. *The Electroencephalogram in Anesthesia*. Berlin: Springer-Verlag, 1984.

PICTON, T.W.; PLOURDE, G. Human auditory steady-state response during general anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 1990, vol. 71, p. 460-468.

POHL, B. et al. Feedback control of muscle relaxation with a varying on-off controller using cisatracurium. *Anaesthetist*, 2004, vol. 53, p. 66-72.

POMFRETT, C. Heart rate variability, BIS and "depth of anaesthesia". *British Journal of Anaesthesia*, 1999, vol. 82, p. 659-662.

POMFRETT, C. Monitoring depth of anesthesia. *The Royal College of Anaesthetists*, 2000, Boletín 4, p. 155-157.

PRICHEP, L.S. et al. The Patient State Index as an indicator of the level of hypnosis under general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 2004, vol. 92, p. 393-399.

PRYS-ROBERTS, C. Anaesthesia: a practical or impractical construct? *British Journal of Anaesthesia*, 1987, vol. 59, p. 1341.

RAMPIL, I. et al. Spectral edge frequency - a new correlate of anesthetic depth. *Anesthesiology*, 1980, vol. 53, p. 12.

RAMPIL, I. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, 1998, vol. 89, p. 980-1002.

RAMPIL, I. Monitoring depth of anesthesia. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2001, vol. 14, p. 649-653.

RICK, H. *PSI 25-50 Range for Optimal Hypnotic State for General Anesthesia*. Hospira.

RIGOUZZO, M.D. et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Propofol in Children. *Anesthesiology*, 2010, vol. 113, p. 343-352.

ROSS, A.; TINKER, J. *Anesthesia Risk*. Churchill Livingstone, 1990, p. 715-742.

ROY, R.J.; SHARMA, A. Design of a recognition system to predict movement during anesthesia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1997, vol. 44, p. 505-511.

ROY, R.J.; VISHNOI, R. Adaptive control of closed-circuit anesthesia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1991, vol. 38, p. 39-47.

RUSHMAN, G.; DAVIES, N.; ATKINSON, R. *A short history of anaesthesia: The first 150 years*. Butterworth-Heinemann, 1996. 218 p. ISBN: 07-506-3066-3

RUSSELL, D. et al. Manual compared with target-controlled infusion of propofol. *British Journal of Anaesthesia*, 1995, vol. 75, p. 562-566.

SAKAI, T. et al. Use of an EEG-bispectral closed-loop delivery system for administering propofol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2000, vol. 44, p. 1007-1010.

SALHAB, E. et al. The "Analgoscore": a new score for intraoperative pain used for feedback administration of remifentanyl. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2006, vol. 53.

SAWAGUCHI, Y. et al. A model predictive sedation control system under total intravenous anesthesia. *IEEE EMBS Asian-Pacific Conference on Biomedical Engineering*, 2003, p. 358-359.

SCHNEIDER, G. et al. Patient State Index (PSI) measures depth of sedation in intensive care patients. *Intensive Care Medical*, 2004, vol. 30, p. 213-216.

SCHNIDER, T.W. et al. The Influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*, 1998, vol. 88, p. 1170-1182.

SCHÜTTLER, J.; SCHWILDEN, H. *Feedback Control of Intravenous Anaesthetics by Quantitative EEG*, Berlin: Springer-Verlag, 1995, p. 194-207.

SCHÜTTLER, J.; SCHWILDEN, H. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin Heidelberg: Springer, 2008. ISBN: 35-407-2813-9

SCHWENDER, D. et al. *Midlatency auditory evoked potentials indicate wakefulness during cesarean section*, Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1993, p. 333-342.

SCHWILDEN, H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *European Journal Clinical Pharmacology*, 1981, vol. 20, p. 379-386.

SCHWILDEN, H.; STOECKEL, H. Quantitative EEG analysis during anaesthesia with isoflurane in nitrous oxide at 1.3 and 1.5 MAC. *British Journal of Anaesthesia*, 1987, vol. 59, p. 738-745.

SCHWILDEN, H; SCHÜTTLER, J. *Model-based Adaptive Control of Volatile Anaesthetics by Quantitative EEG*. Berlin: Springer-Verlag, 1995, p. 163-174.

SHARMA, A.; WILSON, S.; ROY, R. Autoregressive modeling of EEG signals for monitoring anesthetic levels. *IEEE Bioengineering Conference*, 1992, p. 39-40.

SIGL, J.C.; CHAMOUN N.G. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *Journal of Clinical Monitoring*, 1994, vol. 10, p. 392-404.

SOEHLE, M. et al. Patient state index vs bispectral index as measures electroencephalographic effects of propofol. *British Journal of Anaesthesia*, 2010, vol. 105, p. 172-178.

SOEHLE, M. et al. Comparison between Bispectral Index and Patient State Index as Measures of the Electroencephalographic Effects of Sevoflurane. *Anesthesiology*, 2008, vol. 109, p. 799-805.

SOLER, E. et al. *Farmacia hospitalaria*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2002, vol. 2, p. 777-803.

SOLTERO, D.; FAULCONER, A.; BICKFORD, R. The clinical application of automatic anesthesia. *Anesthesiology*, 1950, vol. 12, p. 574-582.

SPENCE, A. The lessons of CEPOD. *British J. of Anaesthesia*, 1988, vol. 60, p. 753.

SREENIVAS, Y.; LAKSHMINARAYANAN, S. Advanced Control Strategies for the Regulation of Hypnosis with Propofol. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2009, vol. 48, p. 3880-3897.

STRUYS, M. et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology*, 2000, vol. 92, p. 399-406.

STRUYS, M. et al. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using BIS as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology*, 2001, vol. 95, p. 6-17.

SYAFFIE, S. et al. NMPC for Propofol Drug Dosing during Anesthesia Induction. *Nonlinear Model Predictive Control LNCIS*, 2009, vol. 384, p. 501-509.

TANG, J. et al. Comparative Evaluation of Electroencephalographic Patient State Index (PSI) and Bispectral Index (BSI) Values during Ambulatory Anesthesia. *Annual Meeting of the International Anesthesia Research Society*, 2002, vol. 95, p. 1669-1674.

TARDIO, R. et al. Utilidad del índice Biespectral en la Monitorización de la Conciencia Durante la Anestesia General. *Revista Científica Ciencia Médica*, 2010, vol. 13, p. 69-72.

TRACY, J. *Awareness in the operating room: a patient's view*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1993, p. 349-353.

VARVEL, J.R.; DONOHO, D.L.; SHAFER, S.L. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *Journal Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1992, vol. 20, p. 63-94.

VAUGHAN, D.P.; TUCKER, G.T. General theory for rapidly establishing steady state drug concentrations using two consecutive constant rate intravenous infusions. *European Journal Clinical Pharmacology*, 1975, vol. 9, p. 235-238.

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. *European Journal Clinical Pharmacology*, 1976, vol. 10, p. 433-440.

VERNON, J. et al. EEG bispectrum predicts movement at incision during isoflurane or propofol anesthesia. *Anesthesiology*, 1992, vol. 77, No. 3A, p. A502.

VILLEMEURE, C. et al. *Auditory processing during isoflurane anesthesia: a study with an implicit memory task and auditory evoked potentials*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1993, p. 99-106.

VUYK, J. et al. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal ec50-ec95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology*, 1997, vol. 87, p. 1549-1562.

VUYK, J. Clinical interpretation of pharmacokinetic and pharmacodynamic propofol-opioid interactions. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 2001, vol. 52, p. 445-451.

WHITE, P.F. et al. Is the Patient State Analyzer with the PSArray<sup>2</sup> a Cost-Effective Alternative to the Bispectral Index Monitor During the Perioperative Period? *Anesthesia and Analgesia*, 2004, vol. 99, p. 1429-1435.

ZIKOV, T. "Monitoring the anesthetic-induced unconsciousness (hypnosis) using wavelet analysis of the electroencephalogram". Master's thesis, The University of British Columbia, 2002.