
Contributions to the modelling of the hypnotic process in general anesthesia

By

GERARDO ALFONSO PÉREZ

DIRECTOR: DR. JUAN ALBINO MÉNDEZ PÉREZ

DIRECTOR: DR. SANTIAGO TORRES ÁLVAREZ



PhD in industrial engineering and computer science

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

SEPTEMBER 2020

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

D. JUAN ALBINO MÉNDEZ PÉREZ, Doctor en Informática y Catedrático de Ingeniería de Sistemas y Automática del Departamento de Ingeniería Informática y de Sistemas de la Universidad de La Laguna y D. SANTIAGO TORRES ÁLVAREZ, Doctor por la Universidad de La Laguna y Profesor Contratado Doctor del área de Ingeniería de Sistemas y Automática del Departamento de Ingeniería Informática y de Sistemas de la Universidad de La Laguna

CERTIFICAN:

que D. Gerardo Alfonso Pérez, Licenciado en Física con un Master en Estadística Aplicada, ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis, titulada "Contributions to the modelling of the hypnotic process in general anesthesia", para optar al grado de Doctor por la Universidad de La Laguna.

Con esta fecha, autorizamos la presentación de la misma.

La Laguna, a 17 de septiembre de 2020.

Los Directores,

Juan A. Méndez Pérez

Santiago Torres Álvarez

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

ABSTRACT

In anesthesia automation, one of the main important issues is the availability of a reliable measurement of the depth of consciousness level (hypnosis) of the patient. According to this value, the hypnotic drug dosage can be adequately calculated. One of the most studied hypnosis indexes is the Bispectral Index (BIS). In this dissertation an alternative called the Patient State Index (PSI) is analyzed. The objective of this study is to model the relationship between effect-site concentration (C_e) of propofol and PSI values of SEDline monitor. Our study was aimed to validate accuracy of the PSI describing the hypnosis level during the maintenance phase of general anesthesia. The study includes both the modelling of the PSI variable and the comparison with BIS values. For this, real data from patients undergoing general anesthesia simultaneously monitored with both BIS and PSI signals was used. Results obtained are interesting for a correct interpretation of PSI signal in clinical practice. Neural networks were also used as a tool forecasting the values of the BIS and PSI indexes using the infusion rate of propofol as an input (as well as lag terms). The results suggest that neural network might be a suitable tool for modeling this type of processes. The results for the BIS and PSI simulations were comparable.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdvi0U2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

RESUMEN

En el ámbito de la automatización de la anestesia es de gran importancia la disponibilidad de una medida fiable de la profundidad del nivel de conciencia (hipnosis) del paciente. Según este valor, la dosis hipnótica del medicamento se puede calcular adecuadamente. Uno de los índices de hipnosis más estudiados es el índice bispectral (BIS). En esta tesis analizamos una alternativa llamada Patient State Index (PSI). El objetivo de este estudio es modelar la relación entre la concentración efecto-sitio (C_e) de los valores de propofol y PSI del monitor SEDline. Esta tesis tiene como objetivo validar la precisión describiendo el nivel de hipnosis durante la fase de mantenimiento de la anestesia general del PSI. El estudio incluye tanto el modelado de la variable PSI como la comparación con los valores BIS. Para ello, se utilizaron datos reales de pacientes sometidos a anestesia general monitoreados simultáneamente con señales BIS y PSI. Los resultados obtenidos son interesantes para una correcta interpretación de la señal PSI en la práctica clínica. Las redes neuronales también se utilizaron como una herramienta que pronosticó los valores de los índices BIS y PSI utilizando la velocidad de la perfusión como entrada (así como términos de retraso). Los resultados sugieren que la red neuronal podría ser una herramienta adecuada para modelar este tipo de procesos. Los resultados de las simulaciones BIS y PSI fueron comparables.

v

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

DEDICATION

To my parents Antonio y Pilar. For their help and support during all these years.

To Wandy, Leo and Alyssa. For making everyday a better day.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank you my thesis directors, Juan Albino Méndez Pérez and Santiago Torres Álvarez, for all the support, help and advice provided during my PhD and for being always there to answer my questions.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

TABLE OF CONTENTS

	Page
List of Tables	xv
List of Figures	xvii
1 Introduction	1
1.1 Automation	3
1.2 Hypothesis	7
1.3 Objectives	8
2 Description of the Anesthetic Process	9
2.1 Volatile anesthesia	11
2.1.1 Ethyl ether (Diethyl ether)	12
2.1.2 Nitrous oxide	13
2.1.3 Chloroform	13
2.1.4 Halothane	14
2.1.5 Isoflurane	15
2.1.6 Enflurane	15
2.1.7 Desflurane	16

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

TABLE OF CONTENTS

2.2	Intravenous anesthesia	17
2.2.1	Propofol	19
2.2.2	Opioids	21
2.2.3	Ketamine	27
2.2.4	Benzodiazepines	28
2.2.5	Etomidate	29
2.2.6	Thiopental	30
3	Literature review	31
3.1	Introduction	31
3.2	Monitoring depth of hypnosis with the BIS index	33
3.3	Monitoring depth of hypnosis with the PSI index	36
3.3.1	SEDLine Monitor	37
4	Methods on anesthetic process	41
4.1	Modelling the anesthetic process	41
4.1.1	Pharmacokinetics (PK) of propofol	42
4.1.2	Pharmacodynamics (PD) of propofol	46
4.2	Clinical protocol	47
4.3	Statistical analysis	51
4.4	Neural network approach	52
4.4.1	Introduction	52
4.4.2	Neural network background	54
4.4.3	Neural network implementation	64
5	Results	67

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

TABLE OF CONTENTS

5.1	Compartmental modelling	67
5.1.1	BIS and PSI comparison	71
5.1.2	Optimal bands	72
5.2	Neural networks modelling	75
5.2.1	Problem definition	75
5.2.2	Hypothesis	77
5.2.3	Neural network setup	78
5.2.4	Experimental data obtained from patients during sur- gical interventions	79
5.2.5	Results of the neural network modelling	81
6	Discussion	87
7	Future work	91
8	Publications and article proof	93
A	Modelled PSI: Graphic results	99
B	Neural Network: Graphic results	127
	Bibliography	183

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

LIST OF TABLES

TABLE	Page
2.1 Typical concentrations of anesthetics. Source: [20]	19
5.1 Descriptive statistics of the patients. *Procedure length (minutes) - From bolus to recovery.	68
5.2 PSI model results	69
5.3 BIS vs. PSI comparison	73
5.4 BIS vs. PSI comparison continuation	74
5.5 R-Squared results using neural networks as modelling tool (time series) for the PSI	83
5.6 R-Squared results using neural networks as modelling tool (time series) for the BIS	84

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdViOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

LIST OF FIGURES

FIGURE	Page
2.1 DiethylEther	12
2.2 Chloroform	14
2.3 Halothane	14
2.4 Isoflurane	15
2.5 Enflurane	15
2.6 Desflurane	16
2.7 Propofol	21
2.8 Morphine	22
2.9 Fentanyl	23
2.10 Sufentanyl	24
2.11 Alfentanil	25
2.12 Remifentanil	26
2.13 Ketamine	27
2.14 Diazepan	28
2.15 Etomidate	29
2.16 Thiopental	30
3.1 BIS Monitor	34

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

LIST OF FIGURES

3.2	BIS Monitor interface	35
3.3	BIS sensor	35
3.4	SEDLine. Source:[46]	38
3.5	SEDLine Sensors. Source:[46]	39
3.6	SEDLine Sensors. Source:[46]	39
3.7	SEDLine Sensors - Color code. Source:[46]	40
3.8	SEDLine Sensors - Display. Source:[46]	40
4.1	PSI PK-PD Model: Three compartments model of the pharmacokinematics of a patient, with the addition of a fourth compartment, effect site, which concentration C_e will be used to obtain the PSI index using the pharmacodynamics equations.	45
4.2	Surgical setting with BIS and PSI equipment. Source: [50] . . .	48
4.3	Sensor placed in patient forehead. Source: [50]	48
4.4	Graseby syringe pump	49
4.5	Multi-input multi-output neural network with a single hidden layer	56
4.6	Multi-input multi-output neural network with a two hidden layers	57
4.7	Multi-input multi-output neural network with multiple hidden layers	58
4.8	Single output neural network	59
4.9	Sigmoid neural network	60
4.10	Implementation of neural network	66
5.1	Patient 24 - PSI, PSI PK-PD and BIS. BIS-PSI correlation of 0.8455	70

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

LIST OF FIGURES

5.2	Errors for each patient. Error = PSI - PSI PK-PD Output	70
5.3	Mean percentage within optimal operating values for the BIS (40-60) and PSI (25-50) indexes and error bars at a 95% confidence level	72
5.4	Sample input and output variables	77
5.5	Patient 15 - Forecast PSI (NN)	82
5.6	Patient 15 - Forecast BIS (NN)	85
5.7	Patient 13 - Performance Validation	86
8.1	Modelling the PSI response in general anesthesia	94
8.2	Estudio comparativo de la evolucion de los valores del BIS y PSI en AVIT con propofol y remifentanilo	95
8.3	Control predictivo basado en modelo borroso con EKF para el control de anestesia	96
8.4	Experimental techniques to measure hypnotic levels during surgery	97
8.5	Experimental techniques to measure hypnotic levels during surgery	98
A.1	Patient 1 - Modelled PSI vs. infusion rate	100
A.2	Patient 2 - Modelled PSI vs. infusion rate	101
A.3	Patient 3 - Modelled PSI vs. infusion rate	102
A.4	Patient 4 - Modelled PSI vs. infusion rate	103
A.5	Patient 5 - Modelled PSI vs. infusion rate	104
A.6	Patient 6 - Modelled PSI vs. infusion rate	105
A.7	Patient 7 - Modelled PSI vs. infusion rate	106
A.8	Patient 8 - Modelled PSI vs. infusion rate	107
A.9	Patient 9 - Modelled PSI vs. infusion rate	108

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

LIST OF FIGURES

A.10 Patient 10 - Modelled PSI vs. infusion rate	109
A.11 Patient 11 - Modelled PSI vs. infusion rate	110
A.12 Patient 12 - Modelled PSI vs. infusion rate	111
A.13 Patient 13 - Modelled PSI vs. infusion rate	112
A.14 Patient 14 - Modelled PSI vs. infusion rate	113
A.15 Patient 15 - Modelled PSI vs. infusion rate	114
A.16 Patient 16 - Modelled PSI vs. infusion rate	115
A.17 Patient 17 - Modelled PSI vs. infusion rate	116
A.18 Patient 18 - Modelled PSI vs. infusion rate	117
A.19 Patient 19 - Modelled PSI vs. infusion rate	118
A.20 Patient 20 - Modelled PSI vs. infusion rate	119
A.21 Patient 21 - Modelled PSI vs. infusion rate	120
A.22 Patient 22 - Modelled PSI vs. infusion rate	121
A.23 Patient 23 - Modelled PSI vs. infusion rate	122
A.24 Patient 24 - Modelled PSI vs. infusion rate	123
A.25 Patient 25 - Modelled PSI vs. infusion rate	124
A.26 Patient 26 - Modelled PSI vs. infusion rate	125
A.27 Patient 27 - Modelled PSI vs. infusion rate	126
B.1 Patient 1 - Forecasted BIS (NN)	128
B.2 Patient 1 - Forecasted PSI (NN)	129
B.3 Patient 2 - Forecasted BIS (NN)	130
B.4 Patient 2 - Forecasted PSI (NN)	131
B.5 Patient 3 - Forecasted BIS (NN)	132
B.6 Patient 3 - Forecasted PSI (NN)	133

xx

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

LIST OF FIGURES

B.7 Patient 4 - Forecasted BIS (NN)	134
B.8 Patient 4 - Forecasted PSI (NN)	135
B.9 Patient 5 - Forecasted BIS (NN)	136
B.10 Patient 5 - Forecasted PSI (NN)	137
B.11 Patient 6 - Forecasted BIS (NN)	138
B.12 Patient 6 - Forecasted PSI (NN)	139
B.13 Patient 7 - Forecasted BIS (NN)	140
B.14 Patient 7 - Forecasted PSI (NN)	141
B.15 Patient 8 - Forecasted BIS (NN)	142
B.16 Patient 8 - Forecasted PSI (NN)	143
B.17 Patient 9 - Forecasted BIS (NN)	144
B.18 Patient 9 - Forecasted PSI (NN)	145
B.19 Patient 10 - Forecasted BIS (NN)	146
B.20 Patient 10 - Forecasted PSI (NN)	147
B.21 Patient 11 - Forecasted BIS (NN)	148
B.22 Patient 11 - Forecasted PSI (NN)	149
B.23 Patient 12 - Forecasted BIS (NN)	150
B.24 Patient 12 - Forecasted PSI (NN)	151
B.25 Patient 13 - Forecasted BIS (NN)	152
B.26 Patient 13 - Forecasted PSI (NN)	153
B.27 Patient 14 - Forecasted BIS (NN)	154
B.28 Patient 14 - Forecasted PSI (NN)	155
B.29 Patient 15 - Forecasted BIS (NN)	156
B.30 Patient 15 - Forecasted PSI (NN)	157
B.31 Patient 16 - Forecasted BIS (NN)	158

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

LIST OF FIGURES

B.32 Patient 16 - Forecasted PSI (NN)	159
B.33 Patient 17 - Forecasted BIS (NN)	160
B.34 Patient 17 - Forecasted PSI (NN)	161
B.35 Patient 18 - Forecasted BIS (NN)	162
B.36 Patient 18 - Forecasted PSI (NN)	163
B.37 Patient 19 - Forecasted BIS (NN)	164
B.38 Patient 19 - Forecasted PSI (NN)	165
B.39 Patient 20 - Forecasted BIS (NN)	166
B.40 Patient 20 - Forecasted PSI (NN)	167
B.41 Patient 21 - Forecasted BIS (NN)	168
B.42 Patient 21 - Forecasted PSI (NN)	169
B.43 Patient 22 - Forecasted BIS (NN)	170
B.44 Patient 22 - Forecasted PSI (NN)	171
B.45 Patient 23 - Forecasted BIS (NN)	172
B.46 Patient 23 - Forecasted PSI (NN)	173
B.47 Patient 24 - Forecasted BIS (NN)	174
B.48 Patient 24 - Forecasted PSI (NN)	175
B.49 Patient 25 - Forecasted BIS (NN)	176
B.50 Patient 25 - Forecasted PSI (NN)	177
B.51 Patient 26 - Forecasted BIS (NN)	178
B.52 Patient 26 - Forecasted PSI (NN)	179
B.53 Patient 27 - Forecasted BIS (NN)	180
B.54 Patient 27 - Forecasted PSI (NN)	181

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

C H A P T E R 

INTRODUCTION

General anesthesia has enabled surgeons to perform surgeries on patients that would be challenging or impossible without it. There has been many techniques used throughout the history to decrease pain for patients. [5] mentioned that, in its modern setting, one of the first works in this field was carried out by Humphrey Davis and its experiments using nitrous dioxide as pain management tool. Another of the authors mentioned by [5] was Michael Faraday and its research on ether. Faraday compared ether with nitrous dioxide and describe the “lethargic condition“ that patients remained in after being exposed to such vapor. Another author cited by [5] was Horace Wells. Horace Wells worked as a dentist. One of his field of research was trying to find techniques to reduce the pain during tooth extraction. He successfully experimented on himself using nitrous dioxide for a tooth extraction. The first public use

1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdvIU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 1. INTRODUCTION

of anesthesia was in 1846 with the usage of diethyl ether for anesthesia purposes during surgery in the Massachusetts General Hospital by William T. G. Morton [55], [77]. Morton studied under Horace Wells.

Anesthesia is a field which has developed rather rapidly with safety for the patients clearly being one of the main concerns. According to [38] the death rate related to anesthesia, for the 1999 to 200 period, was estimated to be 1.1 per million in the U.S. and 8.2 per million surgical discharges. Reflecting that the anesthesiology is currently a well-developed field with efficient safety procedures. [38] also identified overdose as the main cause of death, accounting for 46.6%, closely followed by adverse reaction to the drugs accounting for 42.5%. [14] highlighted the reduction on claims related to anesthesia related death and brain damage for the 1975 to 2000 period. [12] in his seminal 1956 paper defined the concepts of triad in anesthesia including the following three concepts:

- Hypnosis
- Muscular relaxation
- Analgesia

Hypnosis in this context refers to the level of unconsciousness of the patient undergoing a surgery. Analgesia is another important factor of the anesthesia process and refers to the attempt to eliminate pain during surgery. Finally, the concept of muscular relaxation is also clearly of im-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

1.1. AUTOMATION

portance as movement during surgery could clearly have a significantly negative impact on the outcome of the procedure. These three terms are interrelated as for instance an increase in the perception of pain by the patient could have an impact on the level of hypnosis.

1.1 Automation

Increasing the level of automation of the hypnosis component of anaesthesia of patients undergoing surgical procedures is an ongoing trend. The anesthetic depth adjustment is a function traditionally performed manually by a specialized medical professional (anesthesiologist). A large part of this manual control process can be automated, giving anesthesiologists more time to perform more value-added tasks, such as be ready for unusual complications or emergency procedures, while the more routine ones could be done by automated techniques. An automated feedback control could deal with interindividual pharmacokinetic / pharmacodynamic (PK/PD) variability, optimizing the workload of the anesthesiologist and improving the safety and quality of patient care [58, 62]. In order to have a robust and dependable automated system, one of the key components is having a reliable monitoring system of the level of sedation/hypnosis of the patient.

Electroencephalogram (EEG) is a currently well developed technique. It is for instance trivial to see from the EEG if the patient has the eyes closed or opened. EEG can detect changes in brain electrical activity caused by incremental doses of anesthetics that correlates with different states of

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 1. INTRODUCTION

consciousness. One of the most frequently used techniques to measure deep of anesthesia during a surgical procedure is the processed EEG monitor Bispectral Index (BIS). BIS is a time-tested approach commonly used in hospitals across the world in surgical procedures such as cardiac surgery [34]. This technique is based on using electrodes to detect electrical signal coming from the brain. It is a noninvasive monitoring that needs a sensor typically placed in the forehead or in the scalp without the need for incisions or surgery. Another similar, but less frequently used monitor is the SEDLine™ (Masimo Corporation, Irvine, CA, USA) that uses a proprietary algorithm to analyze the raw EEG signal and displays the Patient State Index (PSI) values. Similarly to the BIS the PSI is noninvasive measure of the electrical activity of the brain with disposable sensors. The PSI is a processed EEG parameter that is related to the effect of anesthetic agents, and takes into consideration, among other factors, changes in power in various EEG frequency bands, changes in symmetry and synchronization between critical brain regions and the inhibition of regions of the frontal cortex. It has been reported that the PSI can predict the arousal level at various stages of the anaesthetic delivery [61].

Both the BIS and the PSI use a numerical scale ranging from 0 to 100. A level of 100 means that the patient is fully awake while a level of 0 means that there is no detectable electrical activity in the brain. For the BIS a range between 40-60 is considered adequate for surgical procedures. However, for PSI the range of 25-50 indicates an optimal hypnotic state for general anesthesia. The level of sedation/hypnosis depends on many factors

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

1.1. AUTOMATION

such as the drug used that in turn will depend on the patient and the type of procedure. Both indices are based on the spectral analysis of the raw EEG but apply proprietary empirical different algorithms.

All the patients that we analyzed in this dissertation were anesthetized with propofol and remifentanyl, which is one of the most frequently used drug combinations for total intravenous anesthesia (TIVA) [2, 44, 45, 49, 51]. Data collected and analyzed were obtained from patients in the operating theatre. The main objective of this study was to model the relationship between effect-site concentration (Ce) of propofol according to a PSI PK-PD model [66] and PSI index of SEDline monitor. Also, the possible influence of gender on modelling and the correlation between the BIS index and PSI will be studied.

Which drug to use depends on many factors, being the type of surgery one of the most important. For instance, in [26] it mentions that propofol is the favored drug for colonoscopies done in ambulatory settings but that other drugs are favored when used in high risk populations.

Propofol is an alkylphenol [43] widely used in surgical settings. Propofol has several interesting properties which are among the reasons why it is so frequently used on surgical interventions. For instance, its effect, after it stops being infused, is very short lived allowing for a rapid recovery of the patient. Another interesting property is that it does not appear to alter the hepatic or renal functions. Propofol does however impact breathing and can cause apnea and hence should only be used by professional familiar with

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 1. INTRODUCTION

this drug [26].

Interest in TIVA has increased considerably in the past decades due to many factors. The pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) properties of propofol and the short-acting opioid remifentanyl make them very suitable for administration by continuous infusion. Advances in computer technology potentiated the development of sophisticated delivery systems with mathematical models implemented in programmable syringe pumps. Three-compartmental PK models are used for calculating the infusion rates of the drugs for targeting plasma concentration. So, control of anesthesia delivery by the intravenous route can be as easy and user friendly as conventional volatile delivery systems. Furthermore, there is no risk of ambient pollution or exposure of operating theatre staff to volatile anesthetics. There are several advantages of the use of propofol, reduced emergence delirium, less postoperative nausea and vomiting (PONV), reduced airway reactivity or preserved hypoxic pulmonary vasoconstriction[24].

In this dissertation I focus on the analysis of the PSI index as a measured of the sedation/hypnosis level. I also compared it to the BIS index. These two indexes can be comparable as they are intended for a similar use. The BIS index has received much more coverage in the existing literature.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

1.2. HYPOTHESIS

1.2 Hypothesis

There are several hypothesis in this dissertation. At the core of these hypothesis is the idea that increased automation in anesthesia can be beneficial for patients undergoing surgeries. It is also implicit in this dissertation that in the future the anesthesiologists will have more and more interaction with technology, such as for instance, more advanced and efficient hypnosis level monitors. More specifically the main hypothesis of this dissertation are as follows:

- The level of hypnosis of a patient can be measured accurately
- It is possible to establish a relationship between the analgesic state and the BIS and PSI values
- There is a measurable relationship between the amount of drugs a patient received during surgery (continuous mode) and the BIS and PSI levels

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 1. INTRODUCTION

1.3 Objectives

This dissertation has several objectives. As previously mentioned, one of the basic ideas of this dissertation is increasing the level of automation of anesthesia in surgery. It should be mentioned that the basic objective is helping the anesthesiologist doing his/her work in a more efficient way rather than replacing the anesthesiologist role. More specifically the objectives are:

- Collect PSI data from patients undergoing surgery across multiple different types of surgeries. Patients should represent different demographics (gender, weight and age)
- Assess PSI viability as a tool to increase automation in surgical proceeding
- Compare the performance of PSI and BIS indexes as measures of the sedation of a patient across a reasonably high number of patients
- Find tools to increase the automation of the anesthesia process. In this way the anesthesiologist will spend less time doing routine tasks and can use more of his/her time to perform more value added tasks such as emergency procedures.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER
2

DESCRIPTION OF THE ANESTHETIC PROCESS

Anesthesia is a complex and vast field involving several fields such as organic chemistry and medicine. In the context of general anesthesia chemical compounds need to be valued across three main characteristics [20]:

1. How fast does it act?
2. How long does it effect last?
3. How strong is the impact, i.e., level of anesthesia

Ideally a chemical compound should be fact acting, the effect should dissipate soon after the compound is taken and the level of anesthesia caused should be within therapeutic levels. The first point (fast acting) it is self-explanatory. A chemical compound should act fast to avoid unnecessary delays within the anesthesia and the start of the actual surgical procedure. The second point (how long the effect last) is also important. Ideally the

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 2. DESCRIPTION OF THE ANESTHETIC PROCESS

patient will recover from the anesthesia as soon as the surgical procedure is over without unnecessary delays. Keeping the patient under anesthesia for long periods could increase risks. The third point (level of anesthesia) is also very important. The level of anesthesia should be within therapeutically levels. Too little anesthesia could defeat the purpose, making the patient aware of the situation. Too much anesthesia could put the patient life at risk. Hence, it is crucial to maintain it within an appropriate range.

Anesthesia can be divided, according to how it is administrated, into two major groups [20]: 1) volatile (inhaled) and 2) intravenous anesthesia. Volatile anesthesia was developed first but intravenous anesthesia is currently, by far, the most common type for general anesthesia purposes.

There have been some discussion in the existing literature regarding volatile anesthesia providing some benefits, particularly in areas such as myocardial protection on cardiac surgery. While there is no strong consensus in the literature the current view seems to be that volatile anesthesia does not provide significant protection. For instance, in a well-known paper [37] concluded that there are no statistically significant benefits using volatile anesthesia compared to intravenous anesthesia for patients undergoing cardiac surgery. This paper analyzed data from cardiac surgeries in 36 different hospitals in 13 different countries with the main indicator being mortality after a one year period (regardless of the cause).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

2.1. VOLATILE ANESTHESIA

2.1 Volatile anesthesia

Volatile (inhaled) anesthesia was the first type of anesthesia used and remained popular for a long period of time. Its use has however significantly declined due to several drawbacks and the easier applications of intravenous anesthesia in a surgical setting. According to [20] there are four main phases that a patient using volatile anesthesia can experience:

- Phase 1. Analgesia. In this initial phase the patient remains conscious and responding to external stimuli.
- Phase 2. Excitation. In this phase the patient experiences several unwanted reactions including increased motility, occasional vomiting and irregular breathing.
- Phase 3. Proper surgical anesthesia.
- Phase 4. Bulbar paralysis

There is a relatively large amount of chemical compounds that can be used as volatile anesthesia [20] (see list below). One of the disadvantages of volatile anesthesia is that the infusion rate with volatile chemical compounds might be less accurate than in intravenous chemical compounds and that they can take longer to take effect in the body. In some cases they are also linked to more, or more acute, side effects. Some of these compounds are also notoriously dangerous such as for instance Chloroform that can be lethal even at relatively low dosages. Because of these issues volatile anesthesia is in relatively disuse compared to intravenous anesthesia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 2. DESCRIPTION OF THE ANESTHETIC PROCESS

- Nitrous oxide
- Halothane
- Isoflurane
- Sevoflurane
- Enflurane
- Ethyl ether (Diethyl ether)
- Chloroform

2.1.1 Ethyl ether (Diethyl ether)

As previously mentioned, ethyl ether was one of the first chemical compounds used in anesthesia with many of the first applications related to the dentistry field. Diethyl ether is composed of two alkyl groups and an oxygen [73]. Its chemical formula can be seen in figure 2.1. Ether has a few drawbacks such as the potential to produce laryngospasms [29], frequent post-operative nausea and vomiting (PONV) [29] and the fact that it is highly flammable and explosive [29].

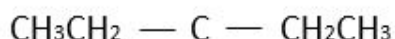


Figure 2.1: DiethylEther

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VzdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

2.1. VOLATILE ANESTHESIA

2.1.2 Nitrous oxide

Nitrous oxide, popularly known as laughing gas, was also extensively used for a long period of time but several contraindications have been found such as immune depression and frequent PONV [35]. While it remains as one of the most frequently used inhaled anesthetics its use for general anesthetic has decreased. Some of the most frequent uses are for dentistry purposes as well as in an emergency and ambulatory settings. Nitrous oxide by itself cannot produce general anesthesia [6] and needs to be combined with other drugs. [6] highlighted its strong safety record and its usefulness when only moderate anesthesia is required such as for some dentistry applications.

2.1.3 Chloroform

Together with Ethyl Ether, Chloroform is one of the chemical compounds first used for anesthesia. [4] dates its first use in the field of anesthesia back to 1847. Chloroform is a alkyl halide of formula $CHCl_3$ (see figure 2.2). One of the main issues mentioned in the existing literature regarding Chloroform is safety as it requires significant experience by the practitioner on its use [3]. One of the frequently mentioned risk concerns is the potential, similar to other anesthetic drugs, to produce hepatic damage. In this regard, [3] concluded that while applied properly the risk for hepatic damage when using chloroform is no higher than those of similar drugs. Nevertheless, chloroform is no longer a drug commonly used on a surgical setting for general anesthesia [20].

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 2. DESCRIPTION OF THE ANESTHETIC PROCESS

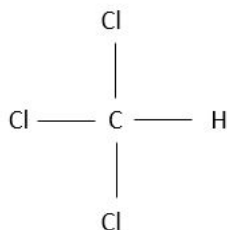


Figure 2.2: Chloroform

2.1.4 Halothane

Halothane is an alkane (see figure 2.3) and is another volatile anesthetic. There are concerns about the safety of halothane as a general anesthetic as it can cause cardiorespiratory issues [16]. [16] also mentions the risk when halothane is used in neonates as it can significantly impact their blood pressure. Halothane is chemically related to chloroform [3]. In fact, [3] mentioned that when halothane and chloroform are applied carefully their safety records are similar with no statistically significant advantage, from a safety point of view, of using one of those two chemicals over the other one. From a practical use point of view one of the advantages of halothane is that it is non flammable [73].

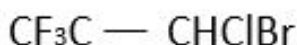


Figure 2.3: Halothane

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

2.1. VOLATILE ANESTHESIA

2.1.5 Isoflurane

Isoflurane is another common anesthetic (figure 2.4). Its pungent odor is mentioned in the literature as an issue for its application as of a starting general anesthetic [28]. It is closely related to enflurane and desflurane that are two other frequent anesthetics. One of the risk associated with the use of isoflurane is the occurrence of myocardial ischemia [20].

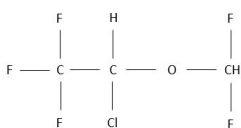


Figure 2.4: Isoflurane

2.1.6 Enflurane

Enflurane is closely related to the previously mentioned isoflurane. One of the main drawbacks of its use is that it can induce convulsions in the patient [20]. [20] mentioned that this side effect can be controlled by using some additional drugs before the anesthesia. There have been cases of renal failure of patients apparently caused by the enflurane [19].

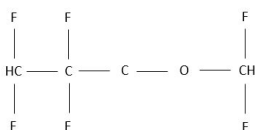


Figure 2.5: Enflurane

Firmado por:	Fecha:
Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 2. DESCRIPTION OF THE ANESTHETIC PROCESS

2.1.7 Desflurane

Desflurane (figure 2.6) is chemically related to enflurane and isoflurane. One of the major drawbacks is that the desflurane is an irritant of the respiratory track and hence it makes it difficult its use as a starting anesthetic another drawback is that it can significantly increase the heart rate of the patient [17]. One of the main difference between desflurane and isoflurane is its lower solubility in that can potentially improve its infusion control [17].

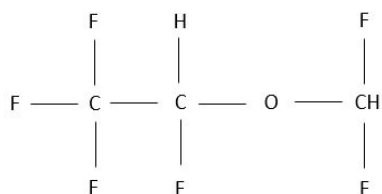


Figure 2.6: Desflurane

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

2.2. INTRAVENOUS ANESTHESIA

2.2 Intravenous anesthesia

As previously mentioned intravenous anesthesia has gradually become more prevalent than volatile anesthesia as it tends to be faster acting and its infusion rate can be controlled more accurately. In some cases there are also less side effects. There has been great advances in the field of pharmacology with the current chemical compounds used offering good safety records while providing stable levels of anesthesia. Propofol is currently one of the most frequently used drugs for sedation purposes and is the drug used by the patients undergoing surgery in this dissertation. Opioids have also many applications, particularly as pain management drugs. These chemical compounds should clearly be used with caution as there is an ongoing epidemic of dependency to some of these compounds particularly when used outside of the surgery itself for instance for pain management during the recovery phase after the patient has left the hospital.

One of the factors to take into consideration, mainly when used outside of a controlled surgical setting, is that opioids can, and frequently do, result in tolerance building with the patient require increasingly large amounts to achieve the same desired effect as the body get used to that chemical compound which can be indirectly related to addiction issues.

In a purely surgical setting there are several factors to take into account when choosing between the different chemical compounds available. Ideally the compound should be fast acting, no toxic, with minimal or no side effects

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 2. DESCRIPTION OF THE ANESTHETIC PROCESS

a with a fast recovery period. There are drugs that have very limited surgical applications such as Ketamine because it induces involuntary movement (among several other side effects). Clearly, involuntary movement during a surgery can be life threatening.

Another factor to take into account is the specific surgery that it is going to take place with some important factors such as the amount of physical stimulation that the patient is going to experience. For instance there is significant amount of physical stimulation in procedures such as hip replacements in which part of a bone has to be removed and replaced by a prosthetic hip. There are many surgery specific considerations to take into account. For instance, [36] mentioned that propofol based anesthesia has a lower mortality rate in patients undergoing pancreatic cancer surgery than those using desflurane.

Several chemical compounds can be used for general anesthesia [20] including:

- Propofol

- Opioids
 - Morphine
 - Fentanyl
 - Sufentanyl
 - Alfentanyl

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

2.2. INTRAVENOUS ANESTHESIA

- Remifentanyl

- Ketamine
- Thiopental
- Benzodiazepines
- Etomidate

Typical concentrations for some of these chemical compounds can be seen in table 2.1 (source: [20]).

Chemical compounds	Typical anesthetic concentration
Propofol	2-2.5 mg/kg
Morphine	1-6 mg/kg
Fentanyl	50-150 µg/kg
Sufentanyl	5-20 µg/kg
Alfentanyl	100-250 µg/kg
Remifentanyl	0.5-1 µg/kg/min

Table 2.1: Typical concentrations of anesthetics. Source: [20]

2.2.1 Propofol

Propofol (see figure 2.7) is currently one of the most prevalent chemical compounds used in general anesthesia. It is fast acting and its effect dissipates quickly, enabling a rapid recovery. Propofol is an alkylphenol [20]. Many side effect have been identified in the literature including lower arterial pressure and heart rate [8] and there are reported cases of supraventricular

CHAPTER 2. DESCRIPTION OF THE ANESTHETIC PROCESS

tachyarrhythmias (SVT) [74]. Propofol also can cause amnesia in a comparable degree to other anesthetics such as benzodiazepines [20]. Despite these risks, which in some cases can be controlled by using complimentary drugs, propofol have a strong safety record [2]. While [2] concluded that propofol had a strong safety record the paper did identify some risk areas:

- Risk of infection
- Risk for patients with egg or soy allergies
- Propofol infusion syndrome
- Risk for pediatric use

There has been some cases of infections but most of the source of most of those cases have been identified as equipment contamination [2]. Allergies of egg and soy are also identified as risk, even if considered small by [2], and it is related to the manufacturing process of propofol. Propofol infusion syndrome (PRIS) is a severe condition with significant mortality but it typically associated only with prolonged used of propofol, in excess of 48 hours, and at relatively high concentrations. Propofol for pediatric use is another risk area with several pediatric reported deaths which in the majority of the cases were related to the above mentioned PRIS. [2] conclude that pediatric patients with prolonged exposure to propofol are more likely to develop PRIS than adults. All the patients analyzed in this dissertation had surgeries in which intravenous propofol was administered.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

2.2. INTRAVENOUS ANESTHESIA

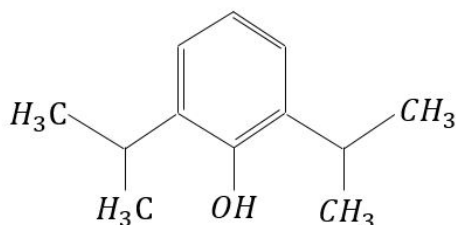


Figure 2.7: Propofol

2.2.2 Opioids

There is a relatively large amount of opioids that have been used for anesthetic purposes including morphine, fentanyl, sufentanyl, alfentanil and remifentanil as they are very effective as a pain management tool. These are clearly all highly regulated substances that need to be administered with utmost care and diligence. One of the advantages of opioids in the context of anesthesia is that the cardiovascular function remains largely unaffected [2]. However, high doses of morphine and some other opioids can produce bradycardia [20]. Most opioids create tolerance, i.e., effect is shortened or the intensity of the effect is lower [20]. In addition, many opioids can create dependency.

Firmado por:	Fecha:
Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 2. DESCRIPTION OF THE ANESTHETIC PROCESS

2.2.2.1 Morphine

Morphine is an alkaloid, see figure 2.8. Its main clinical application is a very strong pain killer. It should be noted that pain induced by some types of neuralgias are not treatable with morphine [20]. As previously mentioned morphine, at typical clinical concentrations, does not significantly impact the cardiovascular system but it does depress the respiratory system. It can also induce hypothermia, vomiting, and urinary retention. As many other opioids, tolerance can be quickly developed when using morphine and there is the risk of creating dependency.

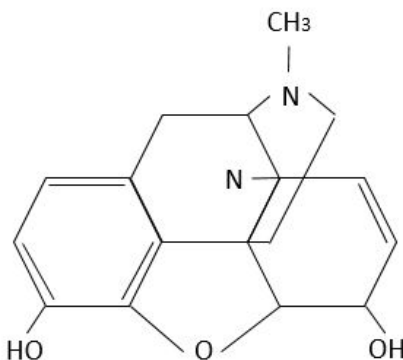


Figure 2.8: Morphine

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

2.2. INTRAVENOUS ANESTHESIA

2.2.2.2 Fentanyl

Fentanyl is a frequently used anesthetic (figure 2.9). Fentanyl is approximately 100 times stronger than morphine and it has very low toxicity [20]. It has high liposolubility making it a very fast acting drug. [20] described it as a fast acting and deep analgesic. In surgical settings it is frequently combined with desflurane. Sufentanyl, alfentanyl, remifentanyl are chemical compounds derived from fentanyl and they are also frequently used in anesthesia. All these compounds have a shorter impact on the patient than morphine, enabling a faster recovery.

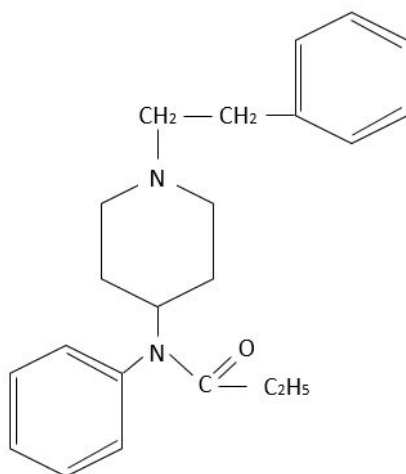


Figure 2.9: Fentanyl

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/09/2020 10:24:39

Santiago Torres Álvarez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2020 11:00:32

Juan Albino Méndez Pérez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2020 11:46:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 2. DESCRIPTION OF THE ANESTHETIC PROCESS

2.2.2.3 Sufentanyl

As previously mentioned sufentanyl (figure 2.10) is a chemical compound related to fentanyl. It is more liposoluble than fentanyl, making it fast acting, and it is at least 500 times stronger than morphine and its main use is as an anesthetic [20]. Similarly to fentanyl, the impact of sufentanyl is relatively short compared with morphine, which is a significant advantage when used in surgeries.

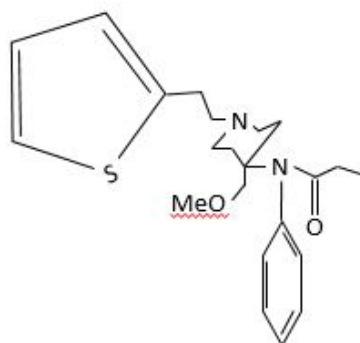


Figure 2.10: Sufentanyl

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por:	Fecha:
Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

2.2. INTRAVENOUS ANESTHESIA

2.2.2.4 Alfentanil

Alfentanil (figure 2.11) is another chemical compound related to fentanyl. It is less liposiluble than sufentanil [20]. It is eliminated by the body quicker than fentanyl. It induces analgesia and at higher concentrations loss of consciousness. Some papers, such as [7] have mentioned that alfentanil is a less suitable anesthetic than other fentanyl derivatives such as for instance remifentanyl.

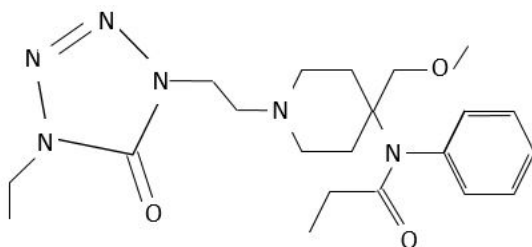


Figure 2.11: Alfentanil

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 2. DESCRIPTION OF THE ANESTHETIC PROCESS

2.2.2.5 Remifentanil

Remifentanil (figure 2.12) is currently one of the most commonly used drugs in general anesthesia. Remifentanil is fast acting and its effect is short lived which are advantages from a surgical application point of view. The elimination half-life is in the range of 3 to 10 minutes ([20]). Remifentanil appears not to accumulate in the body of the patient [59].

Several articles have described advantages of using remifentanil over other anesthetic compounds. For instance, [18] experimentally compared remifentanil with alfentanil concluding that they have similar effects but with remifentanil having the advantage that its effect is shorter lived than the one for alfentanil.

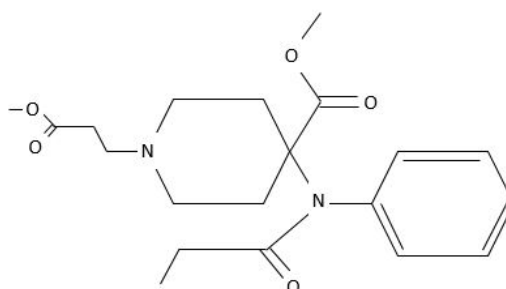


Figure 2.12: Remifentanil

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/09/2020 10:24:39

Santiago Torres Álvarez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2020 11:00:32

Juan Albino Méndez Pérez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2020 11:46:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/10/2020 15:26:58

2.2. INTRAVENOUS ANESTHESIA

2.2.3 Ketamine

Ketamine (figure 2.13) is another anesthetic. It has several side effects that has limited its use in surgical settings such as inducing involuntary movements. It also increases the heart rate and arterial pressure and frequent causes delirium and dissociative stages [20]. Its psychiatric consequences are frequently cited in the existing literature also contributing to the decline in its use. When ketamine is administer it is relatively common to use it in combination to benzodiazepines to mitigate some of its psychiatric impact.

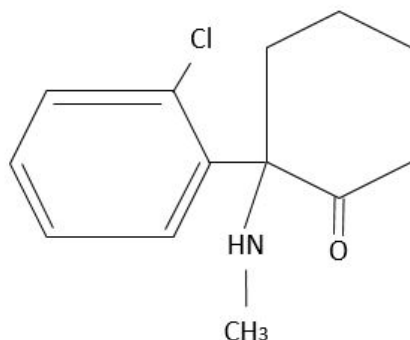


Figure 2.13: Ketamine

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 2. DESCRIPTION OF THE ANESTHETIC PROCESS

2.2.4 Benzodiazepines

Benzodiazepines have a long half-life and hence can accumulate in the body. It requires a high level of concentration to produce anesthesia and tends to be used more for sedation purposes. Benzodiazepines are frequently used as anxiolytics. There are several chemical compounds in the family of the benzodiazepines as a result of attempt to emphasize some of their multiple applications. For instance, midazolam is one of the few benzodiazepines that it is soluble in water, reducing some unwanted side effects of using additional solvents [20].

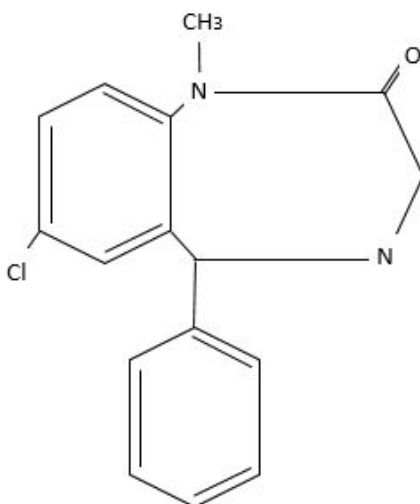


Figure 2.14: Diazepam

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

2.2. INTRAVENOUS ANESTHESIA

2.2.5 Etomidate

Another frequently used anesthetic is etomidate (see figure 2.15). While it can produce nausea and vomiting the recovery from etomidate seems to be better than from other anesthetics [20]. Oxygen consumption by the brain is reduced when using etomidate. Opposite to some other anesthetic the arterial pressure does not seem to be significantly affected. Sustained infusion (during days) of etomidate increases mortality [20].

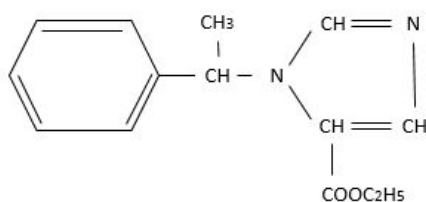


Figure 2.15: Etomidate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por:	Fecha:
Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 2. DESCRIPTION OF THE ANESTHETIC PROCESS

2.2.6 Thiopental

Thiopental is another fast acting anesthetic. One of its side effect is a sudden initial reduction in arterial pressure. This initial effect typically last for a short amount of time with rapid recovery [20]. There is no significant analgesic effect and should not be administered to patients suffering from some metabolic illnesses such as porphyria [20].

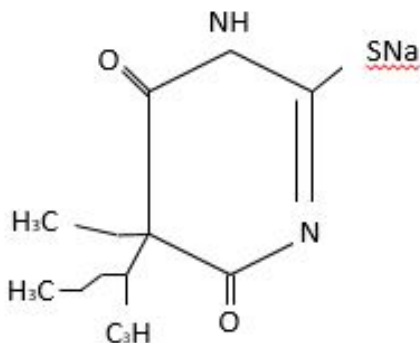


Figure 2.16: Thiopental

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER
3

LITERATURE REVIEW

3.1 Introduction

In this chapter a deep review of the aspects related with the monitoring of the hypnosis level of patients undergoing surgical interventions is carried out. Having accurate tools to determine the level of hypnosis of a patient undergoing a surgical procedure is of clear importance. A patient regaining consciousness before the end of the procedure could produce adverse results for the well-being of the patient both physically as well as physiologically. Some of the best known techniques for the monitoring of the sedation level of patients are based on using electroencephalographic techniques to measure the electric activity of the brain and then to process this information to give an indication of the level of hypnosis of the patient.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdvIU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 3. LITERATURE REVIEW

Two currently available techniques are the Bispectral Electroencephalographic EEG technique (BIS) and the Patient State Index monitor (PSI). The processing of the electrical information generated by the brain is important as well as a complex task with both the BIS and PSI techniques transforming those electrical signals into a numerical values representing different levels of consciousness. While these scales are different they both range from 0 to a 100. Translating the electrical signals into this type of numerical scale makes it simpler to interpret by the anesthesiologist in charge of monitoring the patient. Both of these techniques have the advantage that the sensors are placed externally (in the forehead of the patient) and hence no incisions are required to place them.

Glass et al., [25] reported that the BIS correlated well with the level of responsiveness and also provided an excellent prediction of the loss of consciousness, indicating a very high predictive performance for correctly indicating probability of loss of consciousness. These results imply that BIS may be a valuable monitor of the level of sedation and loss of consciousness for propofol, midazolam, and isoflurane.

Another frequently cited article supporting the usefulness of the BIS index [32] focuses on the response to commands of the patients. Some other articles such as [39] have also found the BIS index useful in different sedation medical setting applications. While there are numerous articles supporting the use of the BIS index there are also some articles that have found some issues. For instance, [42] find the BIS index a useful tool for the optimization

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

3.2. MONITORING DEPTH OF HYPNOSIS WITH THE BIS INDEX

of dosage in trauma patients. In this article the authors found that a series of external factors, such as changes in temperature of the patient, did have an impact on the accuracy of the BIS method.

3.2 Monitoring depth of hypnosis with the BIS index

One of the issues in anaesthesiology is that the level of hypnosis cannot be measured directly. A way of going around this problem is finding indirect measures to quantify the level of hypnosis. This is done in practice by using techniques such as Bispectral Electroencephalographic EEG techniques (BIS) [15, 45, 54, 68]. These are typically non-invasive techniques that rely on electrodes placed in the head (no surgery required).

These electrodes are able to detect the electrical signals generated by the brain, which have been shown to correlate well with the level of hypnosis of a patient. In this topic there is ample literature. For instance, [72] funded that “BIS monitor may be a valid and useful monitor of the level of sedation of children”. An index (BIS) is created with the signal obtained. This index range is from 0 to 100 with the 100 level representing fully awake person while a 0 level representing no signal received. A typical BIS level for a patient undergoing surgery is in the 40 to 60 range.

The BIS technique is a commercially available and was first introduced

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 3. LITERATURE REVIEW



Figure 3.1: BIS Monitor

and manufactured by Aspect Medical System (US). The company was then acquired by Covidien which was then recently acquired by Medtronic resulting in the Aspect BIS technology currently being marketed under the Medtronic brand. In figures 3.1 and 3.1 it can be seen a BIS monitor and a screen shoot of its main interface where the value of the BIS is clearly visible. Figure 3.3 shows the sensors for the BIS monitor. THE BIS systems is one of the most frequently used for hypnosis monitoring during surgical procedures and has been in the market since 1994.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

3.2. MONITORING DEPTH OF HYPNOSIS WITH THE BIS INDEX

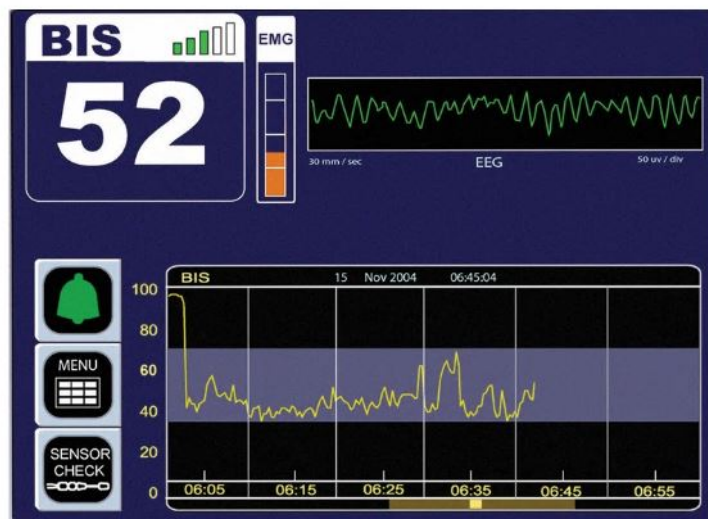


Figure 3.2: BIS Monitor interface



Figure 3.3: BIS sensor

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 3. LITERATURE REVIEW

3.3 Monitoring depth of hypnosis with the PSI index

The Patient State Index monitor was approved by the FDA and has been commercialized in Spain and Europe with CE mark since 2011. The monitor features a numeric PSI color coded icon. Green indicates that the PSI is within the range set by the user (the default is 25-50), yellow indicates that the PSI is above the default value defined (51-99), the violet color indicates on the contrary that the PSI is below the default value defined (0-24). It also shows the percentage of the suppression ratio and frontal electromyogram activity. The PSI monitor is based on a quantitative analysis of the classical frequency bands (α , β , γ , δ , γ , and θ) after being submitted to a fast Fourier transformation. Both temporal and spatial gradients occur within the frequency bands during different phases of anesthesia. Four channels are recorded by the PSI monitor to assess such spatial gradients.

One of the advantages of the monitor is that it features four EEG channels which collect information from both sides of the brain. This allows to detect, for example, asymmetry in the electrical activity of the patient. The sensor for SEDLine EEG consist of 6 electrodes: 4 channels (R2, R1, L1 and L2), one reference channel (CT) and 1 channel ground (CB). It has artifact function (white) that detects physiological noise unrelated with brain and environmental activity.

As previously mentioned, there is less existing academic literature cov-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

3.3. MONITORING DEPTH OF HYPNOSIS WITH THE PSI INDEX

ering the PSI index. In this regard [10] the PSI was tested for guiding conscious sedation for periodontal surgical procedures and found that PSI had inherent inaccuracies due to EMG activity during oral surgery. The authors concluded that the PSI is a promising tool to use for depth of hypnosis monitoring purposes on surgical settings. An observational, descriptive and cross-sectional study suggested that an average PSI value during induction very close to 50 (specifically above 39) is related to the possibility of remembering dreams during surgery [23]. In [65] the authors analyzed patients that were receiving propofol/sufentanil sedation in Intensive Care Unit (ICU) and reported that analyzing the high prediction probability and paired comparisons, PSI may be used to quantify the level sedation.

3.3.1 SEDLine Monitor

The SEDLine monitor, see figure 3.4, is manufactured by the American company Masimo. The company describes SEDline as a processed 4-channel electroencephalograph [46]. SEDline is intended for surgical an intensive care purposes and it is distributed globally to hospitals. The SEDline equipment in the context of this dissertation was used mainly to obtain the PSI levels in real time of patients undergoing surgeries. SEDLine has two main components: 1) EEG sensors (figure 3.5) and 2) Computer that analyzes the signal.

The EEG sensors are placed in the forehead of the patient and are used to detect electrical signals from the brain. There are a series of built in safety

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 3. LITERATURE REVIEW



Figure 3.4: SEDLine. Source:[46]

features monitoring the signal read by the sensors (figures 3.7 and 3.8). The computer then analyzes those electrical signals generating several outputs such as the PSI index, EEG waves, and the Density Spectral Array (DSA). The display of the SEDLine (figure 3.6), shows some of the outputs that are visible to the surgeon during the procedure.

The data can be saved and store for analysis after the surgery is over. SEDLine has six electrodes composed of the above mentioned four active channels (R1, R2, L1 and L2) as well as a reference electrode (T1) and a land electrode (CB). One of the advantages of having four active channels is that both dies of the brain can be monitored. The data obtained using SEDLine can be saved and stored for analysis once the surgery is over.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

3.3. MONITORING DEPTH OF HYPNOSIS WITH THE PSI INDEX

Applying the RD SedLine EEG Sensor

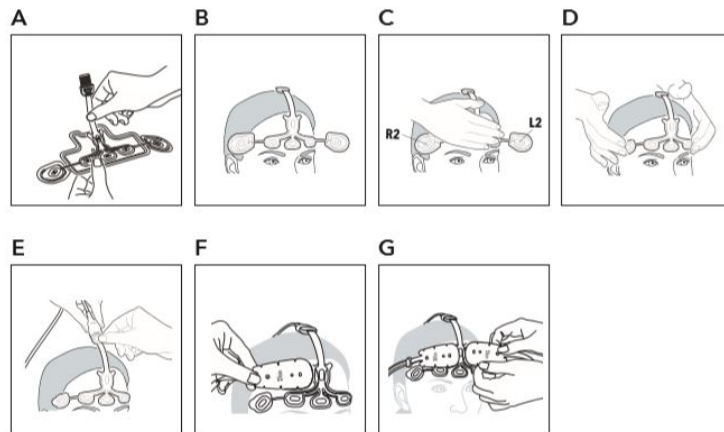


Figure 3.5: SEDLine Sensors. Source:[46]

Display Window



Figure 3.6: SEDLine Sensors. Source:[46]

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 3. LITERATURE REVIEW

Electrode Status Display

The electrode status display provides the sensor's electrode conductance status.

Display	Description	Action
L1 7.3k	Green - Electrode impedance is within acceptable range.	No electrode adjustment necessary.
L2 17.9k	Yellow - Electrode impedance is marginal but acceptable.	Minor electrode adjustment may be required.
L2 52.1k	Red - Electrode impedance is out of acceptable range.	1. Gently push/wiggle electrodes until all are yellow and/or green. 2. Re-prepping of electrodes may be necessary.
L1 197.3k	Blue - Unreliable connection or disconnection of Sensor electrodes.	Confirm that all sensor electrodes, particularly electrodes CT and CB, are properly connected.
L1 <1k	Light Gray - Impedance values are unavailable because Sensor, Patient Cable, or Module is not adequately detected.	1. Replace the Patient Cable. 2. The Module may need to be replaced.
L1 X	Dark Gray with a Cyan "X" - Gel-bridging detected on the electrode.	1. Clean any gel that has leaked outside of the electrodes on the patient's forehead. 2. Confirm that all sensor electrodes are properly connected. 3. The Sensor may need to be replaced.
L2 -	Dark Gray - Electrode monitoring disabled. All electrode icons will be dark gray.	1. Confirm that Sensor is plugged into Patient Cable. 2. Confirm that Patient Cable is connected to Module.

Figure 3.7: SEDLine Sensors - Color code. Source:[46]

Electrode Status Examples

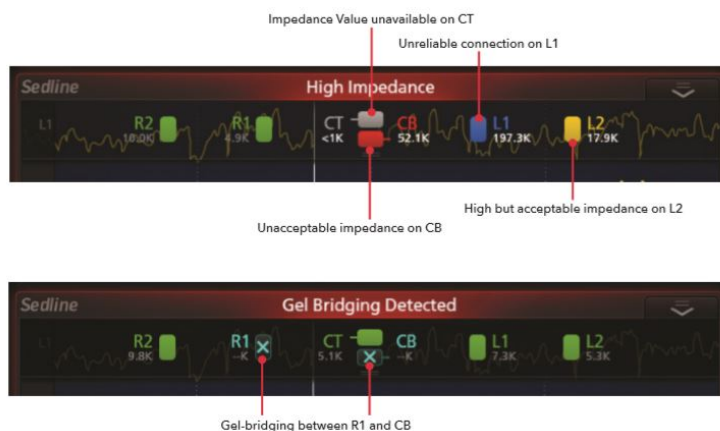


Figure 3.8: SEDLine Sensors - Display. Source:[46]

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/09/2020 10:24:39

Santiago Torres Álvarez
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2020 11:00:32

Juan Albino Méndez Pérez
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2020 11:46:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/10/2020 15:26:58

CHAPTER
4

METHODS ON ANESTHETIC PROCESS

4.1 Modelling the anesthetic process

The anesthetic process can be divided into three main steps. In the first phase the anesthesiologist injects a relatively large amount of propofol in the patient, in what is commonly referred as the induction phase. The purpose of this bolus is bringing the patient from the initial conscious state, with typical values for the PSI and BIS index close to 100, to a PSI values between 25-50 or a BIS level in a desired range of 40-60, which is the typical threshold considered for surgical anaesthesia.

The second part or maintenance phase starts from the end of the induction until the point in which the procedure is over. At this moment the surgeons start to perform the required procedures. During this phase the anes-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 4. METHODS ON ANESTHETIC PROCESS

siologist monitors the degree of hypnosis of the patient to maintain it at a stable level and adjust the infusion rate accordingly. The level of hypnosis can be affected by both the intrinsic characteristics of the patient such as weight, height or age as well as the characteristics of the procedure such as bleeding and length of the procedure. The emergence phase starts at the patient's awakening and ends when the patient is transferred to the Post Anesthesia Care Unit (PACU). When the procedure is completed, the anesthesiologist will discontinue the administration of anaesthetic drugs and monitor the recovery of the patient.

4.1.1 Pharmacokinetics (PK) of propofol

Pharmacokinetics has been described as "what the body does to a drug" [75]. Pharmacokinetics can also be understood as the analysis of the "concentration versus time relationship" of the drug administered [60]. One of the key medical issues when administering drugs is to achieve the right concentration. Westhouse and Care [60] defined three different zones according to the concentration of the drug: subtherapeutic, optimal and toxic. In the subtherapeutic zone the concentration of the drug is too low and there is little or no medical benefit. In the optimal region the drug is accomplishing its desired medical function while toxicity remaining within acceptable levels. On the toxic zone the drug is having significant toxic effects on the body. Clearly, determining the appropriate concentration of a drug potentially depends on a large number of factors such as age, weight and gender. It is also clearly crucial understanding the temporal evolution of the concentration of a drug

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

4.1. MODELLING THE ANESTHETIC PROCESS

in the body with pharmacokinetics models trying to explain this process.

PK models are hypothetical structures that are used to describe the fate of a drug in a biological system following its administration. There are many different types of pharmacokinetics models but they can be categorized into two main groups [69]: one-compartment and multi-compartment models. Intuitively, these models can be understood as simplifications of the process of what happens with the drug after it enters the body, particularly with matters related to drug concentration. A one-compartment model simplifies the entire body into a single compartment, hence the name. These one-compartment models do not assume that the concentration of the drug is the same across different tissues [69].

Multi compartment models on the other hand use a combination of models, each one representing different tissues. Pharmacokinetics behaviour of propofol is well described by a three-compartments linear model. The compartments represent the plasma, rapidly equilibrating and slowly equilibrating tissues. After an intravenous bolus, plasma levels initially decline rapidly by distribution and metabolic clearance. Distribution decreases as body tissues equilibrate with plasma and become saturated. In the equilibrium phase there is no drug passage between compartments.

In this dissertation the well-known three-compartment model, with the addition of an extra effect-site compartment [30, 65], is used for PSI pharmacokinetics (see figure 4.1), in the same way that in [30] was applied to

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 4. METHODS ON ANESTHETIC PROCESS

model the BIS pharmacokinetics. The state space model [22, 65] is shown on equations 4.1 and 4.2.

$$(4.1) \quad \begin{pmatrix} \dot{C}_1 \\ \dot{C}_2 \\ \dot{C}_3 \\ \dot{C}_e \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} \frac{V_2}{V_1} & k_{31} \frac{V_3}{V_1} & 0 \\ k_{12} \frac{V_1}{V_2} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} \frac{V_1}{V_3} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e0} & 0 & 0 & -k_{e0} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ C_e \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{1}{V_1} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} u(t)$$

$$(4.2) \quad y(t) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ C_e \end{pmatrix}$$

being $C_i [\mu g/mL]$ the propofol concentration in compartment i , $C_e [\mu g/mL]$ the propofol concentration in effect compartment, $V_i [L]$ the volume of compartment i , $u(t) [\mu g/min]$ the infusion rate, $y(t)$ is the concentration in the effect compartment, which is one of the main variables of interest in this analysis, with units of $[\mu g/mL]$ and $k_{ij} [min^{-1}]$ some constant parameters that represent the transfer rate [22]. The resultant equations, extracted from [22, 30], on the model can be expressed as a system of differential equations (equations 4.3 to 4.6).

$$(4.3) \quad \frac{dC_1}{dt} = \frac{k_{21}V_2C_2(t)}{V_1} + \frac{k_{31}V_3C_3(t)}{V_1} - (k_{10} + k_{12} + k_{13})C_1(t) + \frac{u(t)}{V_1}$$

$$(4.4) \quad \frac{dC_2}{dt} = \frac{k_{12}V_1C_1(t)}{V_2} - k_{21}C_2(t)$$

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdvi0U2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

4.1. MODELLING THE ANESTHETIC PROCESS

$$(4.5) \quad \frac{dC_3}{dt} = \frac{k_{13}V_1C_1(t)}{V_3} - k_{31}C_3(t)$$

$$(4.6) \quad \frac{dC_e}{dt} = k_{e0}C_1(t) - k_{e0}C_e(t)$$

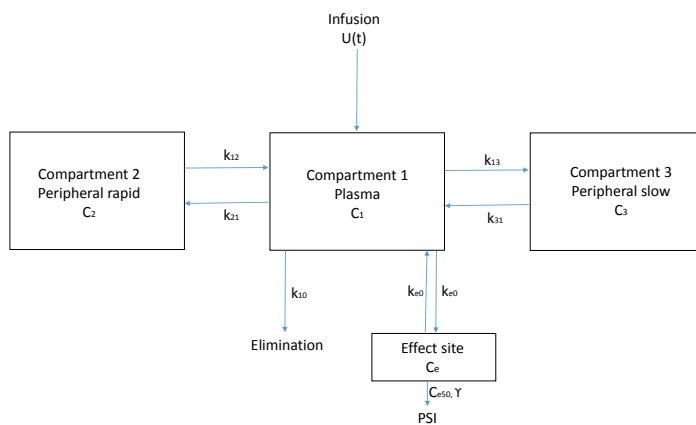


Figure 4.1: PSI PK-PD Model: Three compartments model of the pharmacokinematics of a patient, with the addition of a fourth compartment, effect site, which concentration C_e will be used to obtain the PSI index using the pharmacodynamics equations.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 4. METHODS ON ANESTHETIC PROCESS

4.1.2 Pharmacodynamics (PD) of propofol

Pharmacodynamics could be defined as the study of "what a drug does to the body" [60]. While pharmacokinetics tries to explain the temporal evolution of the concentration of the drug in the body, pharmacodynamics focuses on how such concentration of the drug affects the body of the patient. They are related disciplines but clearly differentiable. One of the key issues in this regard is the interaction between the ligand and the receptor.

The factors affecting pharmacodynamics are similar to those of pharmacokinetics. They are studied artificially separately for didactic purposes but are closely related and are constantly interacting. As it was mentioned before, to introduce the pharmacodynamics in the patient model, a fourth compartment is added to the three compartments model (see figure 4.1) to determine the drug concentration C_e affecting the brain (effect site). The index PSI is obtained by applying a nonlinear function on this concentration. Following [45], the PSI index can be modelled as follows (equation 4.7):

$$(4.7) \quad PSI = f(C_e)$$

where the function f is a sigmoid E_{max} that can be expressed as follows (equation 4.8):

$$(4.8) \quad PSI = PSI_0 - (PSI_0 - PSI_{min}) \frac{C_e^\gamma}{EC50^\gamma + C_e^\gamma}$$

PSI_0 is the PSI value in the fully awake state (sometimes it is assumed to be 100), PSI_{min} is the PSI level in the deepest sedation state, γ is the sensibility of the patient to small changes in the concentration in the effect

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

4.2. CLINICAL PROTOCOL

compartment and EC50 is the concentration in the effect compartment for which the effect is half from the maximum value.

4.2 Clinical protocol

The appropriate authorization for the study presented in this dissertation was obtained from the Ethical and Research Committee at the Hospital Universitario de Canarias (Spain). The consent, after informing the patient of the characteristics of the research, was obtained for each patient the day before surgery. In this observational study, all the patients were above 18 years old with a wide range of ages. PSI and BIS data were collected from 27 patients undergoing scheduled surgery. The patients analyzed in this article had different types of surgeries including gynecologic, urologic and digestive track surgeries. Exclusion criteria included patients with neurological pathologies, such as epilepsy, as well as patients with preexisting pharmacologic treatment that can alter the efficiency of EEG processed monitors. The layout of the BIS and PSI equipment can be seen in figure 4.2 and 4.3.

The anesthetic technique used was a standard total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol and remifentanyl. Propofol was administered through a Graseby 9300 syringe pump (see figure 4.4). The infusion rate could be adjusted by the anesthesiologist according to clinical criteria. The effect of propofol in the hypnosis sedation level of the patient was continuously monitored with a SEDline monitor with a disposable sensor placed

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 4. METHODS ON ANESTHETIC PROCESS



Figure 4.2: Surgical setting with BIS and PSI equipment. Source: [50]



Figure 4.3: Sensor placed in patient forehead. Source: [50]

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

4.2. CLINICAL PROTOCOL



Figure 4.4: Graseby syringe pump

on the forehead. It integrates four active EEG leads that collect data in the frontal lobe. The optimal range defined by the manufacturer is from 25 to 50. Furthermore, a BIS sensor was placed simultaneously in the forehead. Remifentanyl was used in all the surgeries and was administered via a Target Controlled Infusion (TCI) with a regulated concentration in effect-site C_e of 6 ngml^{-1} . The objective was to maintain that concentration without variations if the hemodynamic conditions of the patient would allow it. The rescue analgesic drugs used were fentanyl (3 mcgk^{-1}) and paracetamol 1g, which were administered 15 minutes before the end of the surgery.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 4. METHODS ON ANESTHETIC PROCESS

The data and graph representing the infusion rate of propofol (mLh^{-1}) and the PSI and BIS values were shown simultaneously on the screen of laptop computer, once obtained via a serial port RS-232. A numerical code was assigned to each patient. The data exported from the SEDLine monitor was stored maintaining the confidentiality of the patient. The data was divided into two phases. The phase one which consists of the initial bolus of $1.7-2\text{ mgkg}^{-1}$ of propofol at the maximum rate (1200 mLh^{-1}). The second phase contains the maintenance period of anesthesia where the surgery took place. During this second phase the medical team had discretion to alter the infusion rate of propofol with the aim to maintain PSI values from 25 to 50. After the surgery finishes the infusion of propofol was stopped and the recovery phase was analyzed. The time until the patient can open the eyes to order was measured as well as the time until the endotracheal tube was removed.

The clinical history of each patient as well as the pre-anesthesia consultation were recorded. The following variables were registered: age, gender, weight, height and ASA classification. The duration of the anesthesia, the type of intervention, the average consumption of propofol and remifentanyl, the recovery time (until the patient can open the eyes) and the time until the endotracheal tube was removed were recorded. Additionally, the medical team kept a log with negative incidences, if any, during the surgeries including hypertension, hypotension, bradycardia, movements and sweating. Communication issues between the different machines were also recorded.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

4.3. STATISTICAL ANALYSIS

4.3 Statistical analysis

There are several options to compare the BIS and PSI signals. One of them is linear regression. Let's be $y_1 = BIS$ and $y_2 = PSI$. In this work a PSI PK-PD model is used in order to calculate a theoretical PSI value which we denoted as \hat{y}_i . In this way the error, between the theoretical PSI value obtained and the actual PSI value measured can be expressed as shown in equation 4.9, where $\hat{y}_i = Modelled\ PSI$:

$$(4.9) \quad e_i = y_i - \hat{y}_i$$

The values of parameters EC50, γ , and delay are estimated using the PSI PK-PD model. The mean values, using the arithmetic mean, for these terms are also estimated. The Mean Square Error (MSE) of the PSI estimation is computed by using 4.10. In addition, a time weighted mean is also calculated. To do this, the value of the weighted mean for each patient is weighted by a factor proportional to the length of the surgery using equation 4.11.

$$(4.10) \quad MSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum e_i^2}$$

$$(4.11) \quad TW_x = \frac{L_x}{\sum_{i=1}^n (L_i)}$$

Where TW_X is the time weighted for patient x and L_x and L_i are the length

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdvi0U2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 4. METHODS ON ANESTHETIC PROCESS

of the surgery for patient x and patient i respectively.

The linear correlation between the BIS and PSI signals is estimated by using equation 4.12.

$$(4.12) \quad \rho = \frac{n(\sum y_1 y_2) - (\sum y_1)(\sum y_2)}{\sqrt{(n \sum y_1^2 - (\sum y_1)^2)(n \sum y_2^2 - (\sum y_2)^2)}}$$

Linear regression analysis is also performed to compare the BIS and PSI signals. The R-squared of the regression is obtained by using equation 4.13.

$$(4.13) \quad R^2 = 1 - \frac{\sum (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum (y_i - \bar{y}_i)^2}$$

4.4 Neural network approach

4.4.1 Introduction

A potential approach for modelling is the use of machine learning techniques, such as for instance artificial neural networks (NN). Neural networks are a well-known set of tools that has been used in many applications. They are biologically inspired and adapt to a large number of forecasting and classification tasks. A neural network can be considered as a set of transfer functions (artificial neurons) that generate an output after receiving a given input. Each neuron has an associated weight. Supervised learning is the process of adjusting the weights for each neuron until the overall output generated by the neural network reaches some predefined criteria.

The standard approach is comparing the output generated by the neural

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

4.4. NEURAL NETWORK APPROACH

network with the actual values that it is trying to simulate and adjusting the weights accordingly using a learning algorithm such as backpropagation. This step is typically called “training”. The learning algorithm allows the network to learn from the data through a processed called supervised learning. The learning algorithm iteratively adjust the weights of the neurons in an attempt to minimize the difference between the estimated output generated by the neural network and the actual target values.

An important fact to take into consideration is the issue of overfitting the neural network. Overfitting is a frequent issue that causes the neural network to generate accurate forecast when using the training data set, but with poor forecasting accuracy when applied to new data. In order to avoid this type of issues it is customary to divide the data into two subsets: 1) training data and 2) testing data. These two subsets are used independently with the training data set only used during the training phase and the testing data only used during the testing phase. Using the testing data, previously unseen by the neural network, to test the network generated using the training data helps minimizing the risk of overfitting.

Neural networks are a flexible tool capable to model highly complex processes without having a detailed understanding of the underlying process. This present some advantages and some disadvantages over traditional modelling. One of the advantages is the previously mentioned flexibility that enables the researcher to estimate in many cases the response of a system even if the underlying process is not well understood or too complex

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 4. METHODS ON ANESTHETIC PROCESS

to model such as some non-linear processes. There are many applications in the existing literature of neural networks to nonlinear processes such as for instance [71] in nonlinear time series. There are some papers, such as [27], applying neural networks to the monitoring and control of the sedation level in patients undergoing surgeries. In this paper the authors followed a Lyapunov approach. Nevertheless there is limited existing literature in the application of neural networks to the monitoring of sedation during surgeries.

4.4.2 Neural network background

Neural networks are a biologically inspired algorithm which attempts to replicate the way in which a human brain works. The basic components of a neural network is an artificial neuron, which is nothing else than a transfer function with an associated weight. This transfer function takes an input, applies a mathematical function to such input generating an output that it is weighted according to the previously mentioned weight factor. These neurons are arranged in layers. Another important component of a neural network is the learning algorithm.

The concept of an artificial neural network is not a new one. One of the first articles discussing the concept of an artificial neural network was written by McCulloch and Pitts [48] back in 1943. That occurred before the development of the modern computer and perhaps for this reason this very important paper did not appear to have a significant impact at the

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

4.4. NEURAL NETWORK APPROACH

time of publishing. Almost a decade after the publishing of this paper the first neural network was created by Minsk and Edmund [31]. One of the key developments in the field of neural networks was the discovery of backpropagation techniques that use a gradient descent approach for the minimization of the error of the forecasts. One of the first papers to mention this approach was [33]. The rapid development of increasingly more powerful computer is one of the factors behind the rapid increase in application of neural networks in many fields. Neural networks can be very computationally demanding and some of their applications have only been feasible for the last few decades. According to the Moore's Law the number of transistors in microchips doubles each two years. This increased in computational power is rather remarkable and if it continues it will likely translate into more practical applications in the field of neural networks which, as previously mentioned, is highly dependent on having enough computational capacity.

A typical neural network is composed of neurons, arranged in layers. There are several possible layer network architecture. For instance, in figures 4.5 and 4.6 it is shown a multi-input multi-output neural network with one and two hidden layers respectively. Clearly a general version with multiple hidden layers it is also possible (see figure 4.7). Many problems require the modelling of a single output variable given multiple inputs. An example of this type of structure with a single hidden layer and a single output is shown in figure 4.8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 4. METHODS ON ANESTHETIC PROCESS

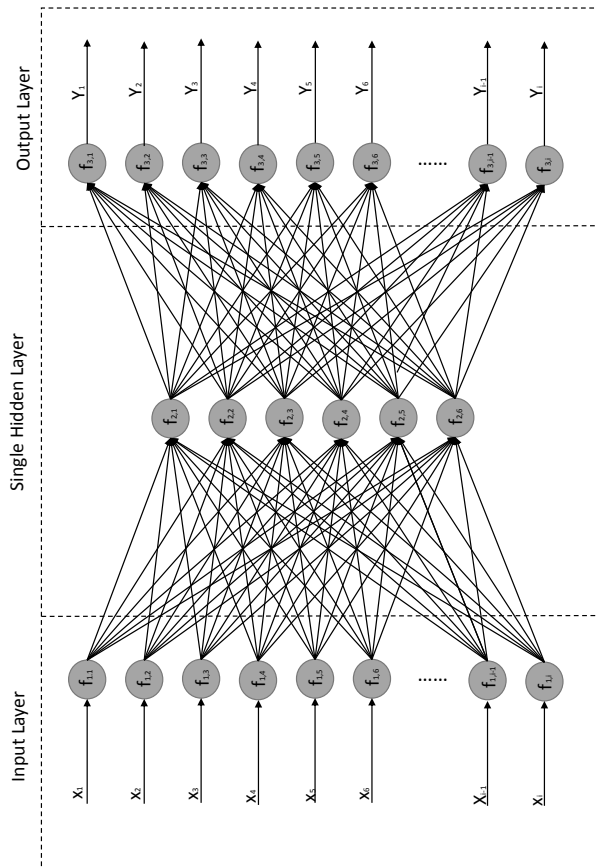


Figure 4.5: Multi-input multi-output neural network with a single hidden layer

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

4.4. NEURAL NETWORK APPROACH

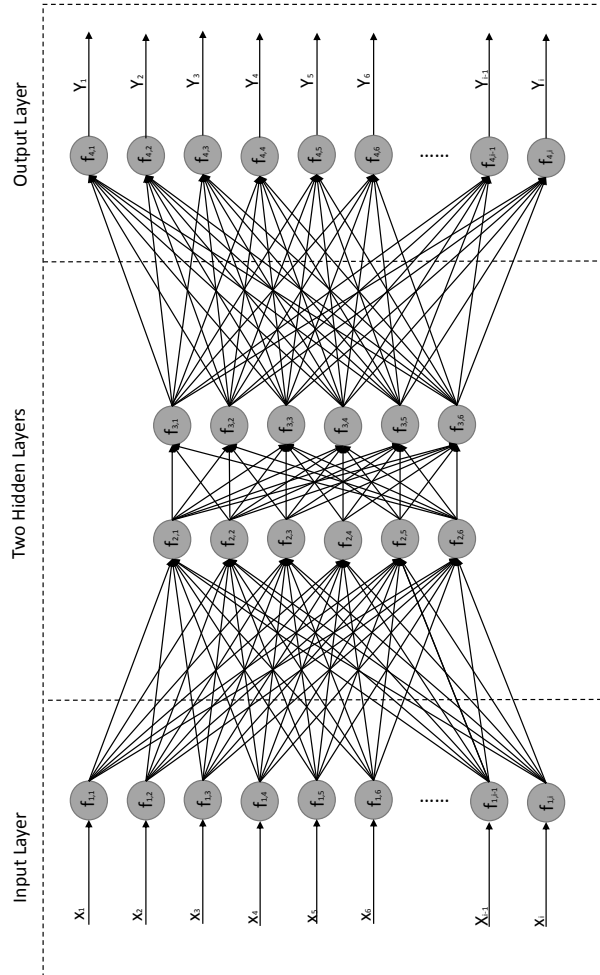


Figure 4.6: Multi-input multi-output neural network with a two hidden layers

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 4. METHODS ON ANESTHETIC PROCESS

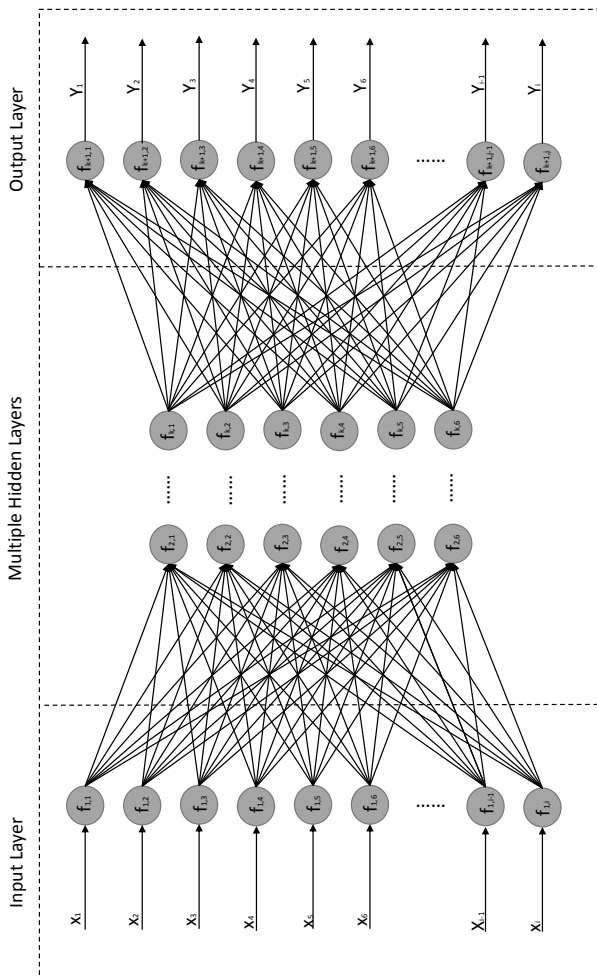


Figure 4.7: Multi-input multi-output neural network with multiple hidden layers

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

4.4. NEURAL NETWORK APPROACH

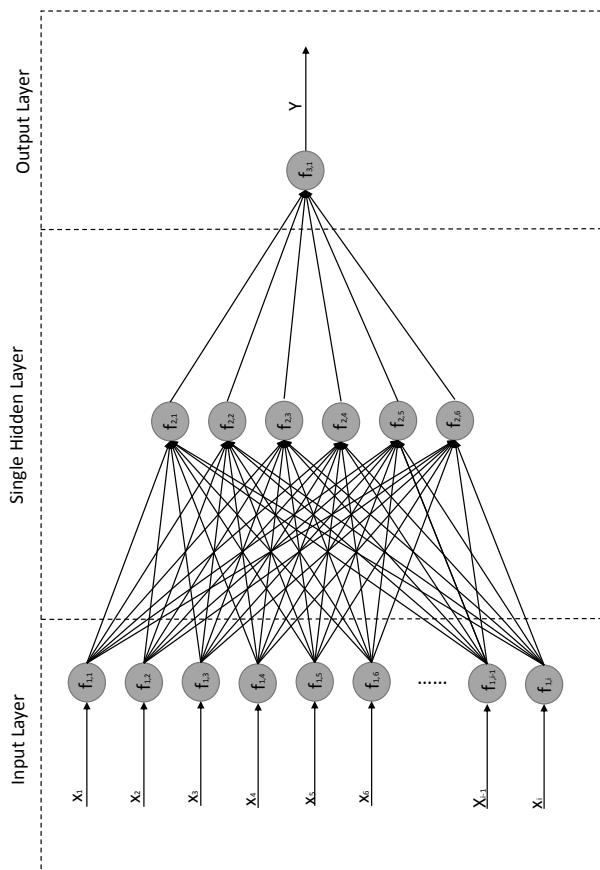


Figure 4.8: Single output neural network

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 4. METHODS ON ANESTHETIC PROCESS

There are many different types of artificial neural networks that are just basically a mathematical function converting some input data into an output, which is weighted by a transfer function. One of the simplest neural networks is a linear neuron that takes any input and generates an output ranging in a straight line from -1 to 1. There are many other alternatives such as for example a sigmoid function that generates an output ranging from 0 to 1 in the shape showed in figure 4.9.

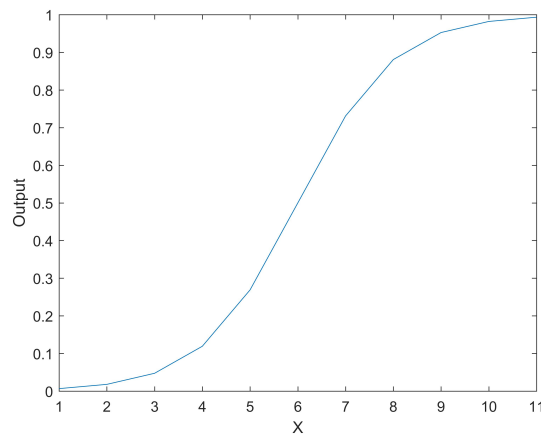


Figure 4.9: Sigmoid neural network

4.4.2.1 Learning algorithm

The learning algorithm, such as the previously mentioned backpropagation algorithm, iteratively modify those weights in an attempt to minimize the error rate between the actual and the modeled targets. There are

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

4.4. NEURAL NETWORK APPROACH

large amount of training algorithm such as for instance the Levenberg-Marquardt, which uses an approach similar to backpropagation to calculate the jacobian of the transformation. The Levenberg Marquardt algorithm has been successfully applied to many applications in fields as diverse as the pharmaceutical industry [76] and aeronautics [80]. Some of the most frequently cited learning algorithm in the literature [1] are:

- Levenberg-Marquardt.

The LM is a very frequently used learning algorithm and it is based on the Gauss-Newton method [64]. Some authors, such as [78], have mentioned that the LM algorithm offers a combination of the speed of the Gauss-Newton method with the assured convergence of the steepest descent. Using Lourakis [40] notation a function can be approximated as follows:

$$(4.14) \quad F(\xi + \delta + \xi) = F(\xi) + J\delta_\xi$$

Where J is the Jacobian.

- Bayesian regularization

Bayesian regularization is another frequently used algorithm. In this case the Jacobian is calculated using backpropagation. Following Mackay notation [41] the probability of the parameters of the model is given by Bayes' rule and can be expressed as:

$$(4.15) \quad P(w|Y, M_i) = P(w^*|Y, M_i) e^{-\frac{\delta w^T A \delta w}{2}}$$

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 4. METHODS ON ANESTHETIC PROCESS

where:

M_i = Model

Y = Delta

w = Weight

w^* = Most likely weight

A = Hessian

- Scaled Conjugate Gradient The scaled conjugate gradient algorithm is an algorithm of the family of the conjugate gradient. It requires the existence of the derivative of the transfer functions and introduces a scale factor S [52]. Following Moller notation [52] the scale factor can be approximated as follows:

$$(4.16) \quad S = \frac{\eta'(w + ap) - \eta'(w)}{a}$$

where:

η = Error function

w = weights

p = Search direction

a = constant ($0 < a < 1$)

- Powell-Beale Gradient

The Powell-Beale method is another conjugate gradient method. One of the main differences with other conjugate gradient approaches is that the Powell-Beale algorithm resets periodically its search direction

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

4.4. NEURAL NETWORK APPROACH

if there is little orthogonality between two consecutive gradients [47].

- Polak-Ribiere Gradient

The Polak-Ribiere algorithm is similar to some of the previously mentioned gradient algorithms but in this case the search direction is dictated by the following [11, 47]:

$$(4.17) \quad \beta_k = \frac{(g_k^T - g_{k-1}^T)g_k}{g_{k-1}^T g_{k-1}}$$

where g_k is the gradient.

These learning algorithms try to accomplish a similar objective of attempting to minimize the error obtained when comparing the actual target value y with the estimated value \hat{y} . Several of these learning algorithms techniques are based on variations of the gradient descent approach [79]. These techniques have been applied to many different areas. For instance, [67] applied the scaled conjugate gradient approach to the prediction of diabetes mellitus. [56] followed a similar approach applying it to the multifacility location problem. Bayesian regularization is another frequently used learning algorithm with [21] using it for feature estimation. The Powel-Beale method has been used, among many other applications, for face recognition [53]. Another learning algorithm that has attracted significant academic interest is the Polak-Ribiere algorithm that has been applied in fields such as identifying emotions in facial expressions [9].

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 4. METHODS ON ANESTHETIC PROCESS

4.4.3 Neural network implementation

The neural network used for this application consisted of one hidden layer with 10 neurons (sigmoid) and one linear neuron in the output layer. As usual 15% of the data will be set aside and use for testing purposes only. This testing data will not be used during training. The input data is the infusion rate of propofol and the output are the indexes PSI and BIS. The neural network will generate estimated values (\widehat{PSI} and \widehat{BIS}) for those indexes. The learning algorithm was the previously mentioned Levenberg-Marquardt algorithm and the implementation was carried out in Matlab. The current state (t) of hypnosis can be impacted by the state in previous steps, such as for instance (t-1) or (t-2), with the resulting problem being hence a time series analysis. This will be the approach followed in the modelling. i.e., lag term will be included in the modelling. It will be showed in the results chapter that this type of neural network is able to generate accurate forecasts for the indexes PSI and BIS using as independent variable only the infusion rate of propofol.

The neural network was trained in a dynamic way. This can be seen in figure 4.10. The neural network is first trained with the first minute of infusion rate (input data) and PSI or BIS as the output. Regardless of the time window selected, such as in this example 1 minute, the frequency of the data is every 5 seconds. The neural network is trained with this data (time T) and used to forecast the PSI (or BIS) index in the next minute (time T+1) using the infusion rate at T+1. Then the process is iteratively repeated

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

4.4. NEURAL NETWORK APPROACH

including the new (actual) information of the infusion rate and PSI (or BIS) index in period (T+1) to train the network and generate forecast for the PSI (or BIS) for the next time interval (T+2). The training dataset is hence gradually increased as more data, both input and output, is added in each step and used to train the network. The process is repeated until there is a forecast for all the time intervals. As previously mentioned the frequency of the data is every 5 seconds and hence if the time window selected is 1 minute then there are 12 forecasted values of the output variable in each step. Four different time windows were used: 0.5, 1, 1.5 and 2 minutes.

This dynamic approach was followed in order to make the analysis as realistic as possible. In a surgical environment information of the infusion rate and PSI (or BIS) becomes gradually available as the surgery progresses and hence other approaches, such as for instance using the entire time series and then randomly divided the data into training and testing data is not a realistic approach.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 4. METHODS ON ANESTHETIC PROCESS

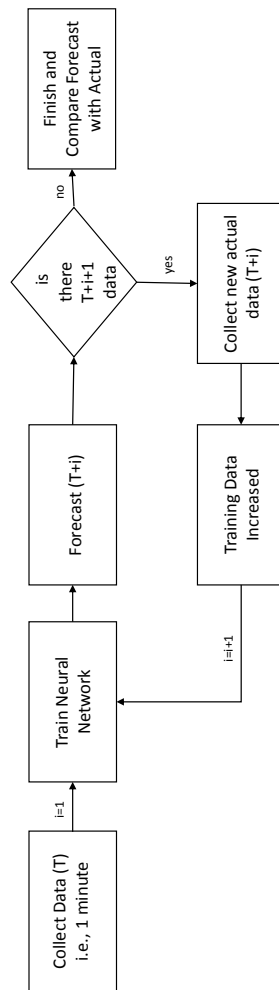


Figure 4.10: Implementation of neural network

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 

RESULTS

5.1 Compartmental modelling

Following the protocol described in previous section a study was done on a 27 patient population. The study included data recording and pre-processing and PSI PK model synthesis [66]. The key descriptive statistics of the patients is shown in table 5.1. As observed, the study included 14 males and 13 females. The age average is 54, weight average is 82Kg and height average is 169cm.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 5. RESULTS

Statistics	Length (minutes)*	Age	Weight	Height
Average	137	54	82	169
Median	118	54	85	170
Max	292	74	115	185
Min	26	27	60	155
StDEV	81	13	18	9
Male	14			
Female	13			

Table 5.1: Descriptive statistics of the patients. *Procedure length (minutes) - From bolus to recovery.

As commented, the model considered to model drug distribution was a PSI PK-PD model [66]. Table 5.2 summarises the results obtained for the adjustment of the EC50 and γ parameters. As observed, the mean squared error (MSE) of the proposed model in the whole population was 75.64. The MSE results were slightly smaller when using the time weighted average. The MSE calculated in this way was 66.95 with the minimum and maximum MSE values being respectively 30.98 and 211.38. The correlation coefficient between modelled and real data was >0.63 . The mean EC50 value was 1.00 while the mean γ value was 0.67. No significant differences were observed between males and females.

Figure 5.1 shows the evolution of the PSI signal for one patient together with the evolution of the modelled signal. As can be seen, the accuracy of the PSI model is high. For instance, in the case of the patient in figure 5.1 the RMSE was only 30.98. The mean RMSE for the whole population is below 76. The errors for the PSI PK-PD model for each of the patients, calculated by subtracting the output of the PSI PK-PD model from the PSI value, can be seen in figure 5.2.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

5.1. COMPARTMENTAL MODELLING

Patient	EC50	Gamma	MSE
1	1.56	0.84	170.20
2	0.70	0.97	42.17
3	0.32	0.32	81.80
4	0.93	1.29	55.81
5	1.04	1.11	97.06
6	1.40	0.86	35.55
7	1.86	0.38	35.06
8	1.35	1.26	41.92
9	1.90	0.82	35.48
10	1.71	1.63	62.23
11	0.01	0.01	211.38
12	0.45	0.46	56.68
13	1.70	1.85	51.89
14	1.34	1.44	54.73
15	0.71	0.70	52.16
16	0.49	0.69	45.25
17	0.32	0.25	115.06
18	0.88	0.68	70.71
19	2.31	0.84	64.74
20	2.54	0.18	91.42
21	0.01	0.20	146.15
22	0.51	0.15	54.77
23	1.03	0.48	190.43
24	0.41	0.21	30.98
25	1.50	0.29	44.64
26	0.01	0.06	66.88
27	0.02	0.06	37.25
Mean	1.00	0.67	75.64
Time weighted mean	1.01	0.62	66.95

Table 5.2: PSI model results

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 5. RESULTS

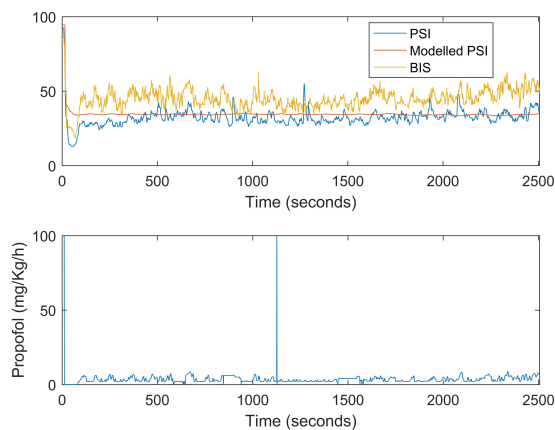


Figure 5.1: Patient 24 - PSI, PSI PK-PD and BIS. BIS-PSI correlation of 0.8455

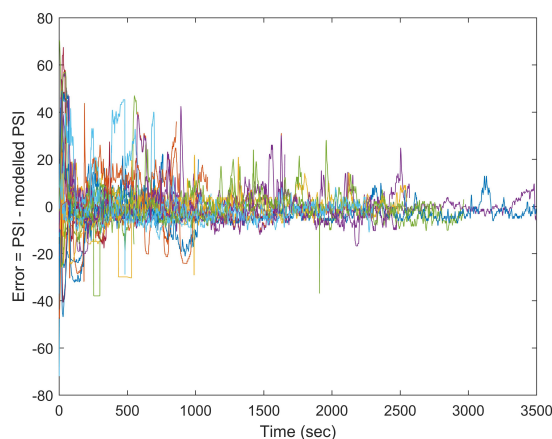


Figure 5.2: Errors for each patient. Error = PSI - PSI PK-PD Output

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

5.1. COMPARTMENTAL MODELLING

5.1.1 BIS and PSI comparison

The study also included a comparison of the PSI evolution with the BIS signal. Although they can not be directly compared as the target area is numerically different, the study focuses on the analysis of the percentage of time within the target area (25-50 for PSI and 40-60 for BIS) to check the coherence of the recorded data. The first analysis was to compute the correlation index between both signals.

As expected, in most of cases the value of the PSI index has lower values than the BIS signal. In figure 5.1 a typical evolution is presented for both signals in one of the patients. The mean correlation between the BIS and PSI index was 0.65 ± 0.05 (95% confidence) (table 5.3). The mean correlation was also calculated using a time weighted average (with the weighting factor being the length of the surgical procedure). The time weighted average correlation was 0.63 ± 0.05 (95% confidence).

Another way of comparing the two indexes is calculating the mean value of the difference between the two indexes. The mean value obtained for the combined signal (BIS-PIS) was 8.49 ± 2.06 (95% confidence) and the time weighted value 9.72 ± 2.06 (95% confidence). An alternative way of comparing the indexes is doing a simple linear regression (tables 5.3 and 5.4). The average R-squared was 0.4330 suggesting that the two signals are not, at least linearly, equivalent.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 5. RESULTS

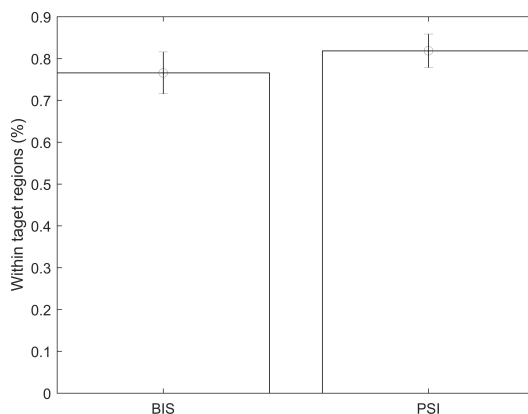


Figure 5.3: Mean percentage within optimal operating values for the BIS (40-60) and PSI (25-50) indexes and error bars at a 95% confidence level

5.1.2 Optimal bands

As previously mentioned the optimal bands for the BIS and PSI indexes are 40 to 60 and 25 to 50 respectively, see figure 5.3. The average percentage time for the BIS within these values was 0.77 with a 95% confidence interval of [0.72, 0.81] and a standard deviation of 0.13. In the case of the PSI the mean was 0.82 with a 95% confidence interval of [0.78, 0.86] and a standard deviation of 0.11.

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

5.1. COMPARTMENTAL MODELLING

Patient	Correlation (BIS vs. PSD)	Mean (BIS - PSD)	STD (BIS - PSD)	R Squ.	RMSE
1	0.5550	7.5862	11.6621	0.3080	11.0000
2	0.5048	3.3674	9.8871	0.2550	7.9800
3	0.8354	-0.6521	6.0268	0.6980	5.3700
4	0.6117	12.9130	7.7090	0.3740	7.4100
5	0.8239	7.7459	7.7489	0.6790	5.0300
6	0.6081	8.9121	7.3583	0.3700	6.7500
7	0.5726	9.0865	6.2257	0.3280	28.7940
8	0.7273	12.8286	6.5349	0.5290	6.3000
9	0.6878	13.6524	5.9137	0.4730	4.6800
10	0.7585	5.4321	9.0214	0.5750	8.8200
11	0.6312	5.7221	7.7314	0.3980	7.1100
12	0.4977	11.2552	7.3150	0.2480	6.0300
13	0.7315	-2.0978	13.1310	0.5350	8.6800
14	0.5452	18.9319	8.2904	0.2970	8.2700
15	0.6093	-1.3073	13.2893	0.3710	11.1000
16	0.5160	6.9059	7.5548	0.2660	5.3800
17	0.4163	15.5598	15.4208	0.1730	14.7000
18	0.6507	4.1067	10.6146	0.4230	9.1200
19	0.6712	11.9129	8.2815	0.4510	7.4500
20	0.7195	8.7564	9.2535	0.5180	7.1700
21	0.7693	9.8247	10.8968	0.5920	8.9300
22	0.5802	18.6000	9.9572	0.3370	7.3500
23	0.7377	5.2984	10.3611	0.5440	9.7300
24	0.8455	12.3964	5.7177	0.7130	5.0400
25	0.4205	12.2040	8.5171	0.1770	6.8900
26	0.6438	7.1913	9.4268	0.4150	8.0700
27	0.8025	3.0710	7.4550	0.6440	7.3800
Mean	0.6472	8.4890	8.9371	0.4330	8.5383
Time weighted mean	0.6311	9.7239	8.7646	0.4113	9.3699

Table 5.3: BIS vs. PSI comparison

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguilar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 5. RESULTS

Patient	Intercept	SE	t-statistic	P value	X coeff.	SE	t-statistic	P value
1	18.4860	1.2202	15.1500	<0.0001	0.6583	0.0361	18.2340	<0.0001
2	20.8110	0.8605	24.1840	<0.0001	0.4440	0.0260	17.0690	<0.0001
3	9.7637	1.1849	8.2404	<0.0001	0.7474	0.0278	26.8940	<0.0001
4	19.0280	0.3805	50.0700	<0.0001	0.7309	0.0158	46.1670	<0.0001
5	20.0780	0.5093	39.4250	<0.0001	0.5534	0.0166	33.2520	<0.0001
6	28.0330	0.2090	134.1400	<0.0001	0.2641	0.0052	51.1570	<0.0001
7	5.0200	0.4723	60.9670	<0.0001	0.4879	0.0121	40.4400	<0.0001
8	4.5968	0.8007	5.7409	<0.0001	1.3575	0.0340	39.9180	<0.0001
9	30.1470	0.7856	38.3760	<0.0001	0.5504	0.0209	26.3110	<0.0001
10	11.6260	0.8136	14.2900	<0.0001	0.8419	0.0198	42.4470	<0.0001
11	17.8850	0.7182	24.9090	<0.0001	0.6561	0.0197	33.3000	<0.0001
12	23.3590	0.7911	29.5290	<0.0001	0.4539	0.0338	13.4460	<0.0001
13	15.6340	0.5146	30.3820	<0.0001	0.4859	0.0130	37.2580	<0.0001
14	21.3440	0.7650	27.9000	<0.0001	0.8879	0.0342	25.9470	<0.0001
15	18.6270	0.9982	18.6610	<0.0001	0.5374	0.0217	24.7170	<0.0001
16	22.8150	0.3957	57.6610	<0.0001	0.3787	0.0147	25.8390	<0.0001
17	27.4560	0.9117	30.1140	<0.0001	0.5948	0.0290	20.5330	<0.0001
18	18.4320	0.4869	37.8540	<0.0001	0.5900	0.0130	45.2760	<0.0001
19	25.4370	0.5227	48.6630	<0.0001	0.6512	0.0130	50.0050	<0.0001
20	28.7390	0.7852	36.6000	<0.0001	0.5592	0.0166	33.6390	<0.0001
21	16.9560	0.6840	24.7880	<0.0001	0.6337	0.0265	23.8990	<0.0001
22	34.7180	0.3154	110.0700	<0.0001	0.4380	0.0102	43.1460	<0.0001
23	14.7880	0.8369	17.6710	<0.0001	0.7477	0.0208	35.9270	<0.0001
24	21.0340	0.3223	65.0620	<0.0001	0.7462	0.0091	82.2860	<0.0001
25	35.1460	0.6528	53.8390	<0.0001	0.3892	0.0170	22.9240	<0.0001
26	23.2520	0.5974	45.6150	<0.0001	0.5823	0.0127	45.8900	<0.0001
27	7.3200	0.6335	11.5590	<0.0001	0.9049	0.0138	65.7240	<0.0001
Average	19.7338	0.6965	35.2360	<0.0001	0.6387	0.0205	34.9987	<0.0001
Time weighted avg.	20.3516	0.6015	43.9756	<0.0001	0.6325	0.0177	39.9969	<0.0001

Table 5.4: BIS vs. PSI comparison continuation

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdvi0U2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

5.2. NEURAL NETWORKS MODELLING

5.2 Neural networks modelling

5.2.1 Problem definition

The main objective is to model the temporal evolution of the PSI and BIS indexes during surgical procedures using the infusion rate of propofol as input.

The main variable driving the level of sedation during the analyzed surgeries is the infusion rate of propofol and it is a variable over which the medical team carrying out the surgery has complete control over. Therefore, it seems reasonable to use the infusion rate of propofol as the independent variable for modelling process. The dependent variables in this context, representing the level of sedation of the patient, are the BIS and PSI indexes.

- Input variable: Infusion Rate of propofol infusion
- Output variable (to be modeled): BIS and PSI indexes

Therefore, the modelling tool selected should be able to take the infusion rate of propofol as an input and generate theoretical outputs for the values of the PIS and BIS indexes. The general expression for the modelled variables will be:

1. $\widehat{BIS} = f(U(t))$

2. $\widehat{PSI} = f(U(t))$

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 5. RESULTS

where:

\widehat{BIS} =Predicted BIS values

\widehat{PSI} =Predicted PSI values

$U(t)$ = Infusion rate

The accuracy of these forecasts can be then estimated comparing the estimated values of PSI and BIS indexes with the actual values for those indexes. This was done by running a linear regression between the estimated \widehat{PSI} and the actual PSI as well as between the estimated \widehat{BIS} and the actual BIS and using the obtained R-squared value from the linear regression as an indication of the accuracy of the model.

In figure 5.4 it can be seen an example of the input and output variables. In the upper side of the figure a graph of the PSI (blue) and BIS (red) can be seen. These are the output values that we are modelling. As previously mentioned, some lag values of the PSI and BIS indexes were used as independent variables (input variables). In the lower part of the figure it can be seen the infusion rate of propofol. All the variables showed in the figure are actual variables measured while a patient was undergoing surgery.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

5.2. NEURAL NETWORKS MODELLING

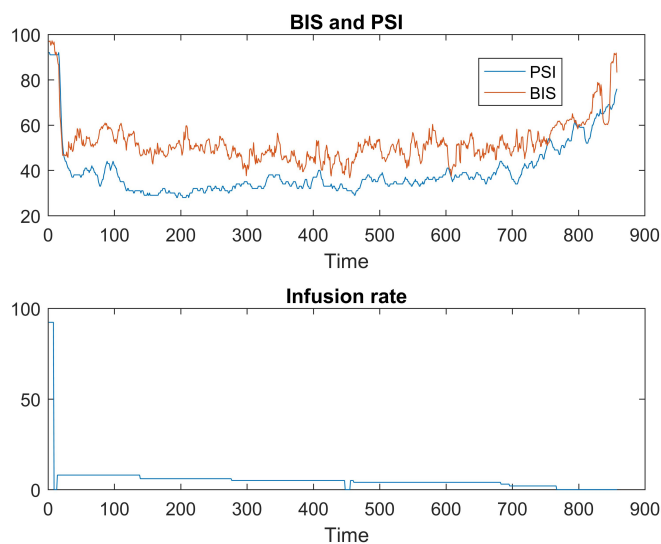


Figure 5.4: Sample input and output variables

5.2.2 Hypothesis

There are two main underlying assumptions

1. The PSI and BIS indexes can be accurately modeled using only the infusion rate of propofol as input variable and neural networks as the model.
2. Intelligent systems, such as neural networks, are capable of generalizing, when faced with new data, in the context of surgical hypnosis.

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 5. RESULTS

5.2.3 Neural network setup

Neural networks using the backpropagation algorithm based on Levenberger Marquardt optimization were used in this section. The structure of the networks consisted in one hidden layer and one output layer. The hidden layer was composed by 10 neurons while the output layer had a single neuron. The neurons in the hidden layer are sigmoid while the neuron in the output layer is linear. As mentioned in previous section, the level of sedation of the patient at time t is impacted by several factors including the level of sedation of the patient at previous times, such as for instance $(t-1)$. Therefore, it is a time series problem. The neural network includes two lag terms. The structure used in the neural network is described by equation (5.1). The neural network was constructed and trained using Matlab software.

$$(5.1) \quad y(t) = f(y(t-1), y(t-2), x(t-1), x(t-2))$$

One of the advantages of using neural networks for modelling is that it is not required to have a detailed model of the underlying process as it only requires input and output data. This also comes with some issues as the criticism that neural networks are effectively black boxes that do not attempt to describe that underlying process accurately with the target from neural networks being on generating an estimated output as close as the actual output as possible. In this regard, NN are a good complement of the previously used PD-PK models.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

5.2. NEURAL NETWORKS MODELLING

5.2.4 Experimental data obtained from patients during surgical interventions

The input data consisted of the infusion rate of propofol of 27 different patients undergoing different types of surgeries at the Hospital Univesitario de Canarias. The output data were the PSI and the BIS indexes measured during those same surgical interventions. As previously mentioned the neural network was applied dynamically with for instance 1 minute of data (time T) used to build the network which is then used to forecast the output in the following minute (T+1). This process was repeated for every minute.

The variables used are hence:

1. BIS index - Output and also used as an input lag term.
2. PSI index - Output and also used as an input lag term.
3. infusion rate - Input

The data used to build the network was divided into three sets (training, validation and testing). The training and validation data contained 70% and 15% of the data while the testing set contained the remaining 15%. The allocation of data to the different sets was done randomly to try to avoid biases. The validation test is used to check for the error rate during the training phase. The 15% of the data contained in the testing set was not used during the training of the neural network. The testing phase is an important step as in intended to avoid the issue of overfitting. Overfitting occurs when the models adjust with high level of precision to the data used during the training phase but generates inaccurate estimations when deal-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VzdViOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 5. RESULTS

ing with new data. This has been attributed to the issue of local minima. In this situation the algorithm gets stuck in local minima, which generates good results for the training data, but it stops trying to find a global minima, which can generate better forecasts for new data.

The neural network was used to forecast the values of the PSI and the BIS in the following period. Hence it is always an out of sample forecast. For instance, at time T the network is trained, as mentioned above, with all the PSI and infusion rate available at that time T. After the network is trained a forecast for the value of the PSI index is obtained using the neural network and the infusion rates at time T+1 as well as lag terms of the PSI value (in previous periods) as inputs.

It should be noted that the BIS and PSI data are measured using slightly different time intervals. In order to make it comparable a 5 second time interval between measures was used as it is the smallest time interval that has both PSI and BIS data. Hence the actual time different between the period T and the period T+1 is of 5 seconds.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

5.2. NEURAL NETWORKS MODELLING

5.2.5 Results of the neural network modelling

The graph for the individual patients can be seen in Appendix B. Tables 5.5 and 5.6 show the R-squared values of the regressions comparing the actual and modeled values. The independent variable is the infusion rate of propofol, including a lag ($x(t-1)$ and $x(t-2)$). The independent variable ($Y(t)$) is the BIS level. Lag terms of this variable were used as dependent variables ($y(t-1)$ and $y(t-2)$). As previously mentioned the analysis was repeated using forecasting time windows of 0.5, 1, 1.5 and 2 minutes. As the forecasting time window increases the accuracy of the forecast appears to decrease. A similar modelling approach was used for the modelling of $\widehat{PSI} = f(U(t))$.

For all the models analyzed the R-squared value, representing the goodness of the fit between the modeled and actual value were relatively high, with a mean R-squared value in the case of the $\widehat{PSI} = f(U(t))$, for the 0.5 minute forecasting time window, of approximately 0.820. The time weighted average was 0.821. The modelling results for the BIS as a function of the infusion rate of propofol (combined with some lag terms) and using neural networks were also relatively accurate. The mean R-squared obtained, comparing the output of the model with the actual BIS value, for the case of a 30 seconds forecasting time window was 0.752. The time weighted average was slightly lower coming at 0.739. In figures 5.5 and 5.6 it can be seen the results for two cases, one modelling the PSI index and one modelling the BIS index using the infusion rate of propofol as an input and the neural network with two lag terms as a modelling tool using the previously mentioned four

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: Vzdv10U2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 5. RESULTS

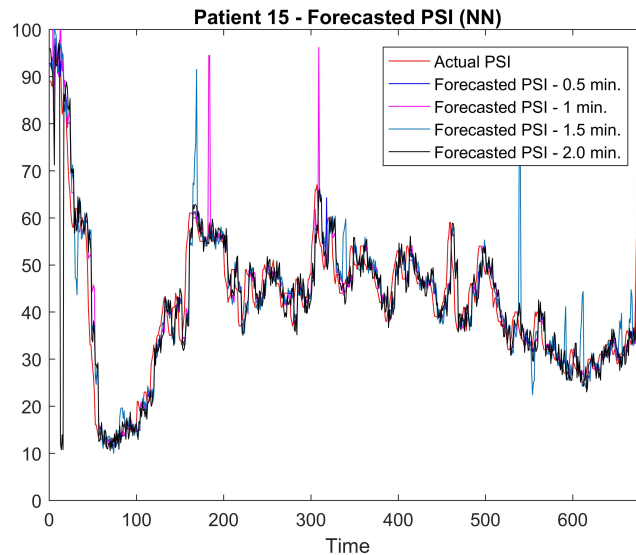


Figure 5.5: Patient 15 - Forecast PSI (NN)

forecasting time windows. The graphs for the other cases can be seen in the Appendix. A sample of the performance validation, during the training phase, for a specific patient can be seen in figure 5.7.

The results sustain the hypothesis that neural networks are an appropriate tool for the modelling of the PSI and BIS indexes during surgical procedures using as an input the infusion rate of propofol. This type of technique can potentially be used in the future to develop a closed loop system in which the infusion rate of propofol is controlled using a neural network similar to the one proposed in this chapter. As previously mentioned the objective of this research is not to replace the doctor carrying out the

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

5.2. NEURAL NETWORKS MODELLING

Patient	R-Squared			
	0.5 min.	1 min.	1.5 min.	2.0 min.
1	0.7660	0.7350	0.6090	0.5800
2	0.7630	0.7440	0.7190	0.6720
3	0.7060	0.6790	0.6400	0.6130
4	0.8900	0.8630	0.8210	0.7780
5	0.8990	0.8860	0.8350	0.6880
6	0.8110	0.7860	0.7450	0.7360
7	0.7150	0.6710	0.6630	0.5650
8	0.7820	0.6780	0.5680	0.5370
9	0.8740	0.8260	0.7330	0.6140
10	0.9060	0.8870	0.8590	0.7713
11	0.7400	0.7080	0.6680	0.5680
12	0.6290	0.5960	0.5750	0.5120
13	0.8780	0.8700	0.8450	0.7790
14	0.8400	0.8280	0.7600	0.7000
15	0.8850	0.8500	0.8280	0.7370
16	0.8110	0.7840	0.6950	0.6330
17	0.8020	0.7780	0.7050	0.6100
18	0.8530	0.8110	0.7580	0.5870
19	0.8010	0.7760	0.6970	0.6230
20	0.8070	0.7770	0.7400	0.6960
21	0.8810	0.8460	0.8060	0.7770
22	0.7590	0.7470	0.6470	0.5680
23	0.8750	0.8440	0.7880	0.7790
24	0.8200	0.7910	0.6420	0.7320
25	0.8740	0.8440	0.8050	0.7200
26	0.8770	0.8650	0.7970	0.7350
27	0.8850	0.8800	0.8370	0.8060
Average	0.8196	0.7907	0.7328	0.6710
Time weighted ave.	0.8209	0.7927	0.7312	0.6675

Table 5.5: R-Squared results using neural networks as modelling tool (time series) for the PSI

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 5. RESULTS

Patient	R-Squared			
	0.5 min.	1 min.	1.5 min.	2.0 min.
1	0.8850	0.8680	0.8230	0.7760
2	0.8600	0.8300	0.8240	0.7650
3	0.6950	0.6650	0.6170	0.5950
4	0.8370	0.8250	0.7790	0.5850
5	0.8460	0.8190	0.7130	0.7030
6	0.7670	0.7290	0.6690	0.5710
7	0.6080	0.5750	0.5450	0.5000
8	0.8100	0.7680	0.7420	0.6910
9	0.6640	0.6390	0.6080	0.5370
10	0.7950	0.7670	0.6630	0.5360
11	0.6630	0.6470	0.6330	0.5400
12	0.7170	0.6510	0.6110	0.5040
13	0.6840	0.6470	0.6040	0.5600
14	0.8490	0.8380	0.7630	0.7220
15	0.8680	0.8580	0.8340	0.7850
16	0.6120	0.5110	0.5330	0.5110
17	0.7270	0.7010	0.6850	0.6500
18	0.7150	0.6820	0.6510	0.6000
19	0.6250	0.5910	0.5490	0.5040
20	0.5540	0.5280	0.5120	0.5010
21	0.8680	0.8510	0.8140	0.7730
22	0.7540	0.7210	0.6210	0.5620
23	0.8400	0.7990	0.8560	0.7630
24	0.7830	0.7310	0.6530	0.6340
25	0.6710	0.6610	0.5440	0.5240
26	0.7630	0.7490	0.7120	0.6850
27	0.8490	0.8260	0.8030	0.7610
Average	0.7522	0.7214	0.6797	0.6221
Time weighted ave.	0.7393	0.7087	0.6635	0.6030

Table 5.6: R-Squared results using neural networks as modelling tool (time series) for the BIS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VzdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

5.2. NEURAL NETWORKS MODELLING

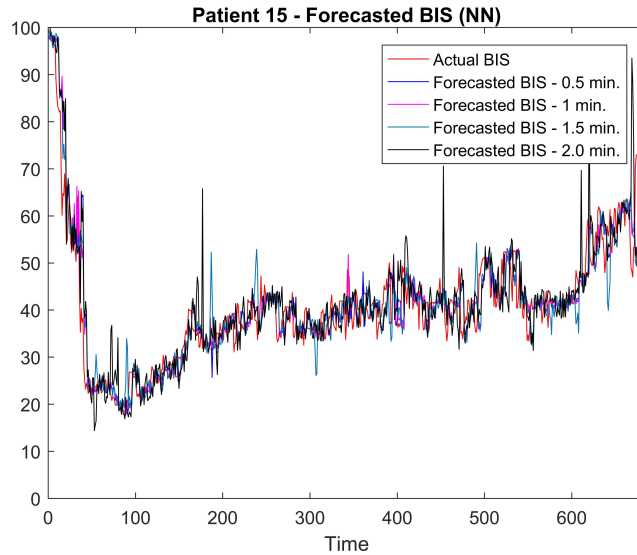


Figure 5.6: Patient 15 - Forecast BIS (NN)

anesthesia but to provide the person carrying out this job with tools saving time from repetitive tasks. The time saved through automation might be use to carry out other tasks such as emergency procedures. This type of process in which the output, i.e., the BIS or PSI index, can be measured relatively accurate and fast and that has basically one independent variable (the infusion rate of propofol) appears to be a perfect candidate for an increase in automation.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 5. RESULTS

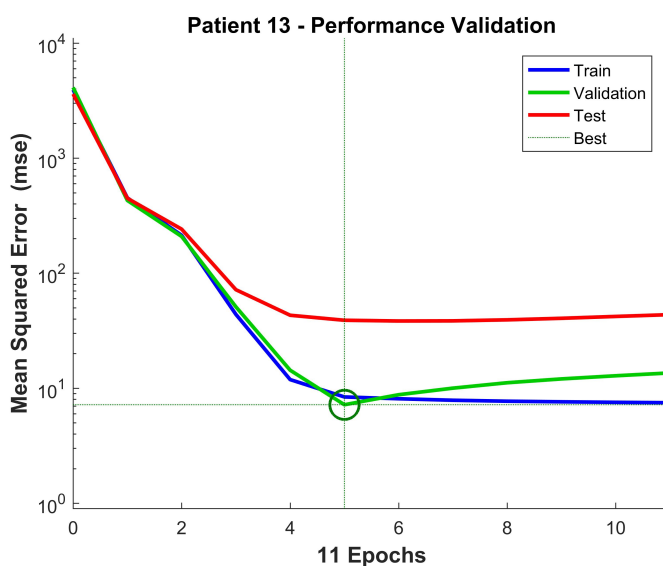


Figure 5.7: Patient 13 - Performance Validation

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER
6

DISCUSSION

The interest in TIVA has grown greatly in last years for many reasons, for example in patients with high risk of postoperative nausea and vomiting, malignant hyperthermia or when intra-operative neurophysiological monitoring is necessary [57]. The development of automatic delivery systems is an ongoing trend. To have a reliable measurement of the hypnosis level can contribute to a better adjustment of drug dose, avoiding the risk of awareness during anesthesia with subsequent explicit recall if the dose is insufficient. By the other hand, a relative overdosing of propofol is not recommended.

The current data suggests that the anesthetic per se may contribute as an important factor to the development of adverse cognitive outcome after surgery [70]. BIS-guided anesthesia reduced anesthetic exposure and de-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: Vzdv10U2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 6. DISCUSSION

creased the risk of postoperative cognitive dysfunction (POCD) at 3 months after surgery. Anesthetic delivery titrated to a range of BIS between 40 and 60 would prevent from POCD and postoperative delirium [13]. Therefore, automated feedback control can limit the effects on performance of individual patient variability. Closed loop control can optimize the workload of the anesthesiologist and finally improving the safety and quality of anesthesia care.

The availability of a PK/PD model is crucial to perform simulations that can be implemented in various control algorithm strategies. The originality of this study is that it has been possible to obtain a PK/PD model of propofol and PSI from SEDline monitor. We used a PSI PK-PD [66] model of propofol for pharmacodynamic modelling. Nowadays, it is the most universally accepted for its predictability. It was obtained from a combined pharmacokinetic and pharmacodynamic study in a single set of 24 volunteers. Unlike Mars model for propofol who only considers the patient's weight, the PSI PK-PD model incorporates total body weight, age, height, and lean body mass (LBM) as co-variates. The PK/PK models for propofol has been classically modelled with a sigmoid Emax model for other EEG processed monitor like BIS [63]. The equation relating PSI to Ce contains four parameters that define the output curve in terms of Ce: PSI₀; PSI_{min}; gamma and Ce₅₀ (where Ce₅₀ is Ce associated with 50% maximal drug effect, and gamma is the slope of the sigmoidal function).

Data from our patients during TIVA were analyzed and PSI parameters

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VzdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

Ce50 and Gamma were estimated during the maintenance phase of anesthesia. To our knowledge is the first report about modelling propofol pharmacodynamics using SEDline. The study has some limitations. Some of the cases analyzed had disconnection issues that might have caused the correlation values to decrease. This can be seen in some of the graphs with the indexes momentary going to zero.

In this study, I also compared the PSI and the BIS, to assess the depth of propofol anesthesia. While the correlation obtained between the BIS and the PSI index, on average 0.65, was not too high the PSI index seems to be a reasonable tool for hypnosis monitoring purposes. Nevertheless, the PSI index seems to do reasonably well when used for hypnosis monitoring purposes. Regarding the gender and PK/PD modelling, there was no statistically significant difference between the accuracy of the PSI technique when comparing the results between the male and female groups. More research is clearly needed to establish if it can be used as an alternative to the frequently used BIS index.

In conclusion, our study shown that it has been possible to obtain a PK/PD model of propofol and PSI index and can be used as an alternative to the BIS index for modelling proposes. In addition it was also shown that neural networks are a feasible tool for the modelling of this type of processes using the infusion rate of propofol as an input and the PIS and/or BIS indexes as an output. The results were consistent among patients.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 6. DISCUSSION

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER


FUTURE WORK

There are several areas of future work. One area of clear interest would be the incorporation of closed-loop techniques in the sedation process in surgical settings. This will clearly require having reliable sedation measures such as the BIS and the PSI, a robust control process and automated tool for the infusion rate of propofol.

The control process could potentially be done using linear techniques or machine learning techniques such as for instance neural networks that were analyzed in this dissertation. It should also be noted that there exist programmable electronic syringes that are adapt for this type of automated sedation. This is a promising area which could free a significant amount of time for the anesthesiologist during surgery. This time could be used in more value added tasks.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: Vzdv10U2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 7. FUTURE WORK

There are however several challenges to be overcome such as having redundancies and determining the best control system. The issue of having redundancies is particularly important because there were some disconnections, for both the BIS and PSI signals, for some of the patients analyzed that could make a fully automated closed-loop control approach challenging. Determining the best control tool is also critical important with linear methods and neural networks being two alternatives with advantages and disadvantages. For example, neural networks can be used for constructing very sophisticated models but at the same time they likely required a training phase for each patient, which might require a longer time under anesthesia for the patient. It is therefore non-trivial to identify the best models ensuring patient safety and an optimal sedation level.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdvi0U2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER
8

PUBLICATIONS AND ARTICLE PROOF

These are the directly related publications with this dissertation:

- Modelling the PSI response in general anesthesia. Journal of Clinical Monitoring and Computing (JCMC). JCR. Impact Factor 2.179 (2018). SJR 0.77. Q1 (2018). Anesthesiology and pain medicine.
- Estudio comparativo de la evolucion de los valores del BIS y del PSI en AIVT con propofol. 2019. XXXIV Congreso nacional de la SEDAR. Sociedad espanol de anestesiologia.
- Control Predictivo basado en Modelo Borroso con EKF para el control de anestesia. XII Simposio CEA de control inteligente.
- Experimental techniques to measure hypnotic levels during surgery. XXXVII Jornadas de automatica 2016.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdvIU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 8. PUBLICATIONS AND ARTICLE PROOF

Journal of Clinical Monitoring and Computing
<https://doi.org/10.1007/s10877-020-00558-z>

ORIGINAL RESEARCH



Modelling the PSI response in general anesthesia

Gerardo Alfonso Pérez¹ · Juan Albino Méndez Pérez¹ · Santiago Torres Álvarez¹ · José Antonio Rebozo Morales² · Ana María León Frago²

Received: 10 March 2020 / Accepted: 13 July 2020
 © Springer Nature B.V. 2020

Abstract

In anesthesia automation, one of the main important issues is the availability of a reliable measurement of the depth of consciousness level (hypnosis) of the patient. According to this value, the hypnotic drug dosage can be adequately calculated. One of the most studied hypnosis indexes is the bispectral index (BIS). In this article we analyzed an alternative called patient state index (PSI). The objectives of this study are, first, to validate the accuracy of the PSI describing the hypnosis level during the maintenance phase of general anesthesia, by comparing with the BIS and, second, to model the relationship between propofol infusion rate and PSI values, obtained from a SEDLine monitor. For this, real data from patients undergoing general anesthesia simultaneously monitored with both BIS and PSI signals was used. Results obtained are interesting for a correct interpretation of PSI signal in clinical practice.

Keywords Intravenous anesthesia · Surgery · Hypnosis · Propofol · PSI · BIS

1 Introduction

Closed-loop control systems in biomedical applications is an area of increasing importance with technological advances expanding the range of possible applications. For instance, [1] analyzes closed-loop systems in applications for Type I diabetes management. Another example is the design of automatic control systems in the field of anesthesia. Actually, increasing the level of automation of the anesthetic process for patients undergoing surgical procedures is an ongoing trend. The anesthetic depth adjustment is a function traditionally performed manually by a specialized medical professional (anesthesiologist). A large part of this manual control process can be automated, giving anesthesiologists more time to perform more value-added tasks, such as be ready for unusual complications or emergency procedures, while the more routine ones could be done by automated techniques. An automated feedback control could deal with interindividual pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD)

variability, optimizing the workload of the anesthesiologist and improving the safety and quality of patient care [2, 3].

This work focuses on total intravenous anesthesia (TIVA) using propofol for hypnosis and remifentanyl for analgesia. TIVA can be administered using different procedures: manual infusion, target-controlled infusion (TCI) or closed-loop control. Interest in TIVA has increased considerably in the past decades due to many factors. The pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) properties of propofol and the short-acting opioid remifentanyl make them very suitable for administration by continuous infusion. Advances in computer technology potentiated the development of sophisticated delivery systems with mathematical models implemented in programmable syringe pumps. Three-compartmental PK models are used for calculating the infusion rates of the drugs for targeting plasma concentration [4]. So, control of anesthesia delivery by the intravenous route can be as easy and user friendly as conventional volatile delivery systems. Furthermore, there is no risk of ambient pollution or exposure of operating theatre staff to volatile anesthetics. There are several advantages of the use of propofol, like reduced emergence delirium, less postoperative nausea and vomiting (PONV), reduced airway reactivity or preserved hypoxic pulmonary vasoconstriction [5].

In the design of anesthesia control systems, the first chal-

✉ Gerardo Alfonso Pérez
 ga284@cantab.net

¹ Automation and Systems Engineering, Universidad de La Laguna, La Laguna, Spain


Figure 8.1: Modelling the PSI response in general anesthesia

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdvi0U2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58



P-487
ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DEL BIS Y PSI EN AVIT CON PROPOFOL Y REMIFENTANILIO

José Antonio Rebozo Morales¹, Gerardo Alfonso², María Del Carmen Martín Lorenzo¹, José Manuel González Cava¹, Héctor Javier Rebozo Morales², Juan Albino Méndez Pérez².

¹Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife; ²Departamento de Ingeniería Informática y de Sistemas, Universidad de La Laguna, La Laguna, Tenerife.

Objetivos: Tradicionalmente la valoración del nivel de hipnosis durante la anestesia general por los anestesiólogos se realizaba con observaciones indirectas. Se conoce que los anestésicos afectan al EEG de forma dosis/dependiente. El desarrollo de monitores capaces de procesar el EEG y presentar un índice que se relaciona con el nivel de hipnosis ha supuesto un gran avance. En la práctica clínica el BIS (Bispectral Index) ha sido ampliamente estudiado, pero existen alternativas como monitor SEDline que aporta el PSI (Patient State Index). Es fundamental conocer la fiabilidad y robustez de cualquier monitor. En este trabajo se va a estudiar la correlación y la diferencia entre los valores del BIS y del PSI obtenidos simultáneamente en el mismo paciente.

Material y métodos: En un grupo de 15 pacientes ASA-II anestesiados para cirugía programada con AVIT con propofol y remifentanilo, se colocaron los sensores del SEDline y del BIS. Se administró un bolo de propofol de 1.75 mg/kg y después se mantuvo una perfusión continua a criterio del anestesiólogo para mantener un nivel de profundidad hipnótica adecuada. El remifentanilo se iniciaba a 0.25 mcg/kg/min y se mantuvo constante siempre que fuera posible, para mantener FC y presión arterial en un ±20% sobre los valores basales. Se administró rocuronio 0.6 mg/kg para la intubación y posteriormente según necesidades. Ambos monitores se conectaron por puertos RS232 a un ordenador portátil que almacenaba los valores. Se sincronizaron los relojes de ambos monitores y del software empleado. El PSI genera un dato cada segundo y el BIS cada 5 segundos. A efectos de comparación se utilizó el intervalo de 5 segundos.

Con el software Matlab® se estudió la correlación y el desfase (retardo) entre los valores de las 2 variables en todas las muestras registradas. Para determinar si los datos correlacionados seguían una distribución normal asumiendo que la media y varianza son desconocidas, se aplicó el test Lilliefors con una significación del 5%.

Resultados: Se incluyó un total de 12 hombres y 3 mujeres en el estudio. El rango de edad fue de 27-74 años y el de peso de 60-115 kg. Aunque los algoritmos empleados para calcular el BIS y el PSI son diferentes, se apreció que existe relación entre los valores de los mismos. La correlación de los datos siguió una distribución normal. La media de la correlación en el 95 % de los casos fue de un 0.76 [0.68-0.83]. La diferencia media en valor absoluto entre ambos parámetros (BIS-PSI) fue de 7.48 [0.68, 0.83]. La duración media de la de las intervenciones fue de 120±28 minutos. Un análisis de correlación cruzada entre ambas muestras, mostró que en 13 de los 15 pacientes no hubo problemas de retardo en la evolución de las curvas de tendencias entre las dos variables.

Conclusiones: Se evidenció que las curvas de evolución en el tiempo en el mismo paciente de los valores del BIS y SEDline siguen un cierto paralelismo, mostrando una aceptable correlación de 0.76 [0.68-0.83]. En general, los valores del BIS se mantuvieron más altos que los del PSI, con una media de la diferencia BIS-PSI de 7.48. Esta diferencia se puede explicar porque el rango de valores recomendados para un nivel adecuado de hipnosis en anestesia general en los monitores BIS y SEDline es diferente.

08. DOCENCIA, FORMACIÓN E INVESTIGACIÓN

Figure 8.2: Estudio comparativo de la evolución de los valores del BIS y PSI en AVIT con propofol y remifentanilo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdvi0U2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 8. PUBLICATIONS AND ARTICLE PROOF



ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

SCI 2016: XII Simposio CEA de Control Inteligente



Control Predictivo basado en Modelo Borroso con EKF para el control de anestesia

José Francisco Gómez^a, Antonio J. Barragán^b, José Mammel Andújar^b, José A. Reboso^c, Gerardo Alfonso Pérez^d, Juan A. Méndez^a, Jesús Miguel Torres^a, Miguel A. Martínez^b

^aDepartamento de Ingeniería Industrial, Universidad de La Laguna (ULL), 38200 La Laguna (Tenerife), España.
^bDepartamento de Ingeniería Electrónica, de Sistemas Informáticos y Automática, 21071, Palos de la Frontera (Huelva), España.
^cDepartamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Canarias (HUC), 38320 La Laguna (Tenerife), España.
^dDepartamento de Ingeniería Informática y de Sistemas, Universidad de La Laguna (ULL), 38200 La Laguna (Tenerife), España.

Resumen

El control del grado de hipnosis en los pacientes en un quirófano es un problema de gran interés social y una forma de medirlo es con el índice bispectral (BIS) derivado del electroencefalograma. En la actualidad la infusión de anestesia se realiza de forma manual o controlada bajo la supervisión de un anestesiólogo. En este artículo se propone un control predictivo basado en modelo borroso que utiliza un filtro de Kalman. La ventaja de esta estrategia, es que permite predecir con antelación el comportamiento futuro del paciente y en base a eso, calcular la dosis de fármaco para mantener el estado anestésico adecuado. El paciente bajo anestesia y en medio de una operación quirúrgica, se comporta como un sistema complejo, para el cual proponemos un modelo borroso basado en un filtro de Kalman para estimar su BIS, en lugar de los modelos analíticos tradicionales basados en la evolución farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos. En este trabajo, demostramos la aplicación de este método de control, para determinar la infusión de fármacos y mantener el BIS en los rangos deseados.

Palabras Clave: Control predictivo, filtro Kalman, modelo borroso, índice bispectral, anestesia.

1. Introducción

El control y la monitorización del nivel de anestesia de los pacientes es de vital importancia en todas las unidades de cuidados intensivos y en los quirófanos de cualquier centro hospitalario. Por otro lado, la adecuada administración de los fármacos (por ejemplo, propofol para la hipnosis, remifentanyl para la analgesia y rocuronio para la relajación muscular) además de ayudar al paciente en el proceso operatorio debe reducir los posibles efectos secundarios postoperatorios. Por lo tanto, los responsables sanitarios, los anestesiólogos en este caso, deben ajustar regularmente los diferentes equipos médicos encargados del suministro de los fármacos, basándose en el estado del paciente y en sus conocimientos médicos.

En este artículo se aborda el problema del control automático del nivel de hipnosis durante la cirugía mientras que el paciente se encuentra bajo los efectos de una anestesia general. El objetivo es aplicar la dosis correcta de propofol para asegurar el estado hipnótico y minimizar los efectos adversos. El grado de analgesia y el de relajación muscular siguen un proceso de control estándar supervisado por el personal sanitario. El grado de hipnosis es

monitorizado midiendo el índice bispectral (BIS) derivado del electroencefalograma (Sigl & Chamoun 1994; Bennett et al. 2009). Por lo tanto, el sistema de control debe mantener este índice dentro de los valores que son considerados médicamente adecuados para el paciente controlando la infusión de propofol.

La técnica de control propuesta para la infusión del propofol es el control predictivo basado en modelo (MPC) (Magui et al. 2009; Rossiter 2003), cuyo modelo es un filtro Kalman junto a la lógica borrosa (Al-Hadithi et al. 2014; Andújar et al. 2014; Barragán et al. 2014). En este trabajo se presentan los avances en el desarrollo de esta técnica y la línea de trabajo futuras en su aplicación como herramienta en el control de la hipnosis monitorizada por el BIS.

2. El problema de control anestésico

El propofol ha sido aplicado en humanos desde finales de la década de 1970 (Kay & Rolly 1977; Chidambaram et al. 2015) para la inducción y mantenimiento de nivel de inconsciencia. La ventaja es su rápido efecto y mínimos efectos secundarios (Godambe et al. 2003). Sin embargo, su administración debe ser

Figure 8.3: Control predictivo basado en modelo borroso con EKF para el control de anestesia

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdvi0U2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

JA2016

Table of Contents

Table of Contents

CONTROL DE LA EXPANSIÓN ISOTÉRMICA PARA CONVERSIÓN DE CALOR A TRABAJO 1
Ramon Ferreira Garcia, Jose Luis Calvo Rolle and Francisco Javier Perez Castelo

EVALUACION DE ARTEFACTOS EN UN SISTEM BMI PARA LA MEDICION DE NIVELES DE ATENCION DURANTE MOVIMIENTO CON EXOSQUELETO DE MIEMBRO INFERIOR 7
Álvaro Costa, Eduardo Iáñez, Marisol Rodríguez-Ugarte and Jose María Azorín

Entrenamiento y Rehabilitación de la Marcha en Pacientes Pediátricos a través de la Plataforma Robótica CPWalker 8
Cristina Bayón Calderón, Sergio Lerma Lara, Oscar Ramírez Velázquez, José Ignacio Serrano, María Dolores Del Castillo, Juan Manuel Belda Lois, Ignacio Martínez Caballero and Eduardo Rocon de Lima

Optimización global estática de sistemas de refrigeración 14
Guillermo Bejarano Pellicer, Manuel Gil Ortega Linares and Francisco Rodriguez Rubio

IDENTIFICACIÓN PARAMÉTRICA DEL CONDENSADOR DE UNA PLANTA EXPERIMENTAL DE REFRIGERACIÓN 22
David Rodríguez, José A. Alfaya, Guillermo Bejarano, Manuel G. Ortega and Fernando Castaño

Modelado cinemático y dinámico del robot UHP en el modo de rehabilitación Wrist 23
Aitziber Mancisidor, Asier Zubizarreta, Itziar Cubanes, Pablo Bengoa and Iñigo Sesar

Cable Driven Robot to Simulate Low Gravity and its Application in Underwater Humanoid Robots 31
Alejandro Rodríguez Barroso, Roque Sallarén Pazmiño, Rafael Aracil Santonja, Miguel Ángel Pérez Bayas and Cecilia García Cena

GENERACIÓN DE DATA SETS SIMULANDO DIFERENTES TIPOS DE CÁMARAS EN ENTORNOS VIRTUALES 32
Yermi Berenguer, Luis Payá, Luis Miguel Jiménez, Mónica Ballesta and Oscar Reinoso

IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL FUZZY EN EL LAZO DE CONTROL DE VELOCIDAD DE UN HELICÓPTERO COAXIAL NO TRIPULADO 40
Bartomeu Rubí

TÉCNICAS DE SEGMENTACIÓN EN IMÁGENES SLAR PARA LA DETECCIÓN DE VERTIDOS DE HIDROCARBUROS 48
Damián Mira, Beatriz Alacid, Pablo Gil and Fernando Torres

EXPERIMENTAL TECHNIQUES TO MEASURE HYPNOTIC LEVELS DURING SURGERY 56
Gerardo Alfonso, Juan Albino Méndez Pérez, Rosa María Aguilar Chinea, Jesús Torres Jorge, José Francisco Gómez González, José Antonio Rebozo Morales, María Martín Lorenzo and José Luis Calvo Rolle

1

Figure 8.4: Experimental techniques to measure hypnotic levels during surgery

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguilar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

CHAPTER 8. PUBLICATIONS AND ARTICLE PROOF

EXPERIMENTAL TECHNIQUES TO MEASURE
 HYPNOTIC LEVELS DURING SURGERY

Gerardo Alfonso, Juan Albino Méndez, Rosa María Aguilar Chinea, Jesús Torres Jorge, Santiago Torres
 Universidad de La Laguna, Dep. de Ingeniería Informática y de Sistemas, Tenerife, SPAIN,
 jamendez@ull.edu.es

José Francisco Gómez González
 Dep. Ing. Industrial, Universidad de La Laguna, Tenerife, SPAIN, jfcgomez@ull.edu.es

José Antonio Rebozo Morales, María Martín Lorenzo
 Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, SPAIN, jreboso@gmail.com

José Luis Calvo Rolle
 Departamento de Ingeniería Industrial, Universidade da Coruña, A Coruña, SPAIN, jlcalvo@udc.es

Abstract

The administration of anesthetics during a surgical procedure has been done historically in a manual way with the anesthesiologist deciding what amounts and at what rates to use. Over the last few decades there has been a rapid increase in the automation of many medical areas including anesthesiology, with that increased level of automation have also appeared new ways to measure the level of sedation in patients. Historically, one of the most frequently index used has been the BIS, which has proven rather reliable as an indicator. More recently, another index called PSI has attracted interest of practitioners. In this article a comparison of these two indexes was performed. Data recording BIS and PSI values from surgical operations for several patients were collected and analyzed. The results seem to indicate that it is to be expected that in 95% of the cases the correlation between the BIS and PSI index will be at least 0.6866.

Keywords: propofol, anesthesia, control, monitoring, hypnosis.

There are three major components to take into account when analyzing the anesthetic process (Mendez 20015) [11]:

- 1) Hypnosis
- 2) Analgesia
- 3) Muscular relaxation

This paper focuses on the monitoring of the hypnotic component. The most common index to monitor hypnotic state is the Bispectral Index (BIS), obtained from the EEG signal (Mayo 1950) [9], (Masseri 2011) [10], (Zikov 2002) [10]. However, new alternatives are arising to BIS. This work analyses one of this alternatives, the Patient State Index (PSI). The aim is to evaluate its performance to be used as a reliable measure in a closed-loop control system.

The paper begins with describing the basics concepts of anesthesia monitoring. Then, the methods used in the study are presented. In the next section the main results derived from this study is exposed. The paper ends with a summary of the main conclusions.

1 INTRODUCTION

An essential part of any surgical procedure is monitoring the level of sedation in patients. This

2 MONITORING ANESTHESIA

2.1 THE BISPECTRAL INDEX (BIS)

Hypnosis refers to the degree of consciousness

Figure 8.5: Experimental techniques to measure hypnotic levels during surgery

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdvi0U2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguilar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58



MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

All the cases not shown on the main body of the dissertation are shown in this appendix. In total 27 cases were analyzed.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

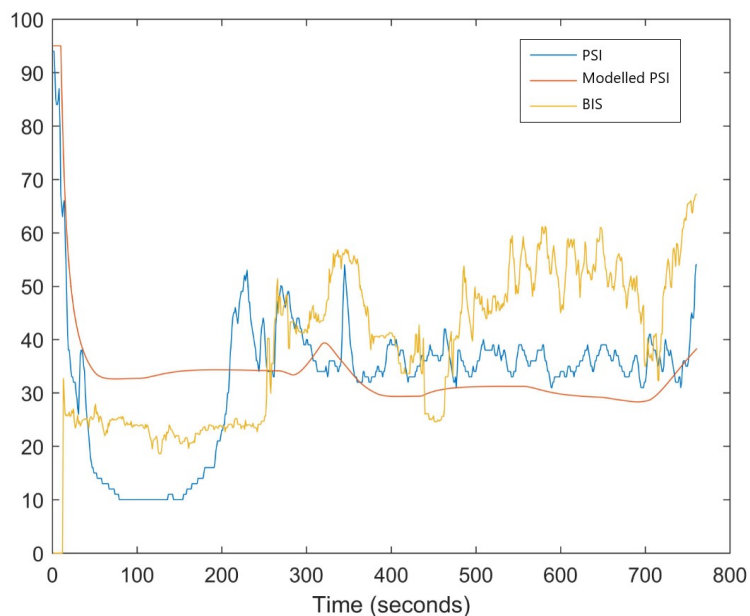


Figure A.1: Patient 1 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

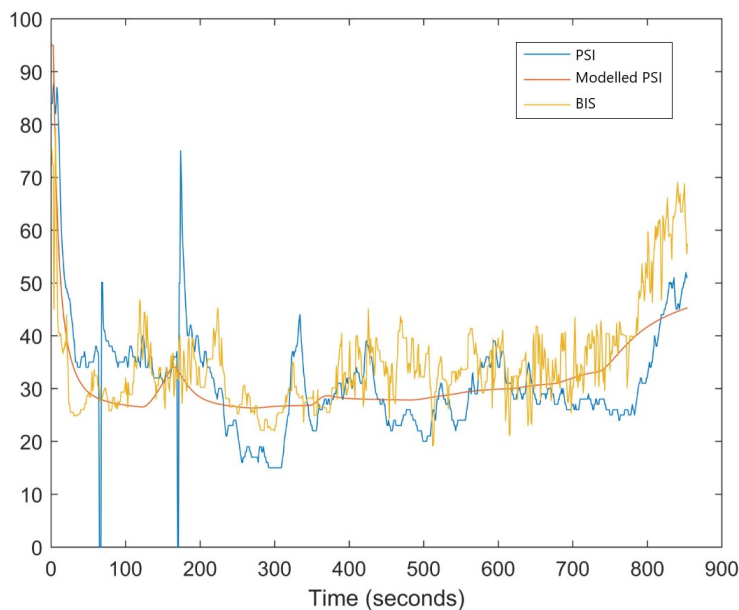


Figure A.2: Patient 2 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

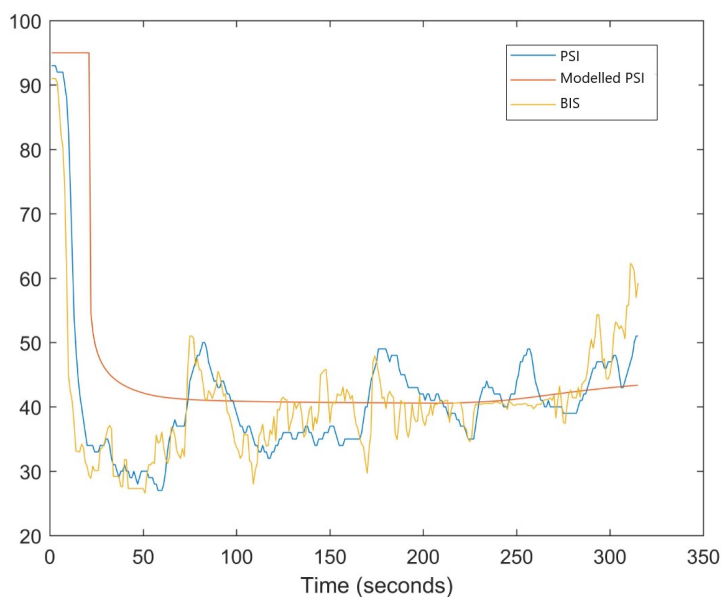


Figure A.3: Patient 3 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

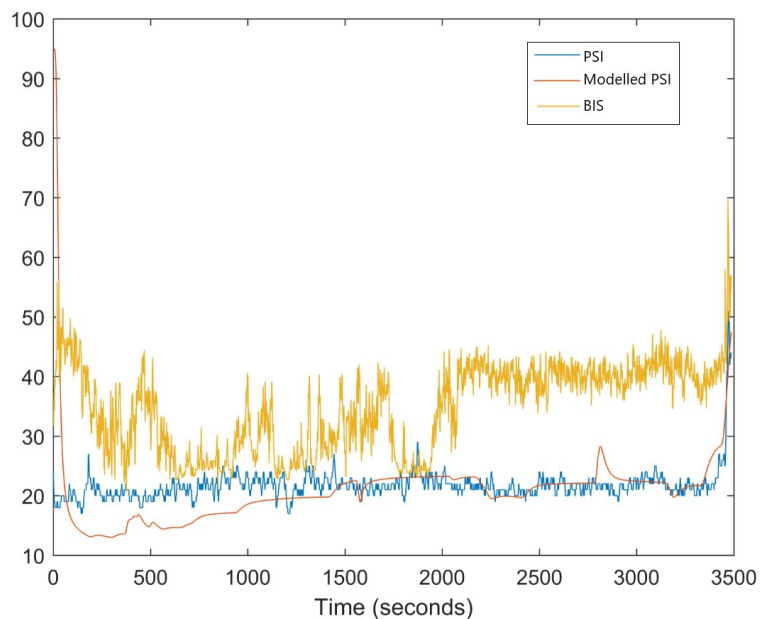


Figure A.4: Patient 4 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

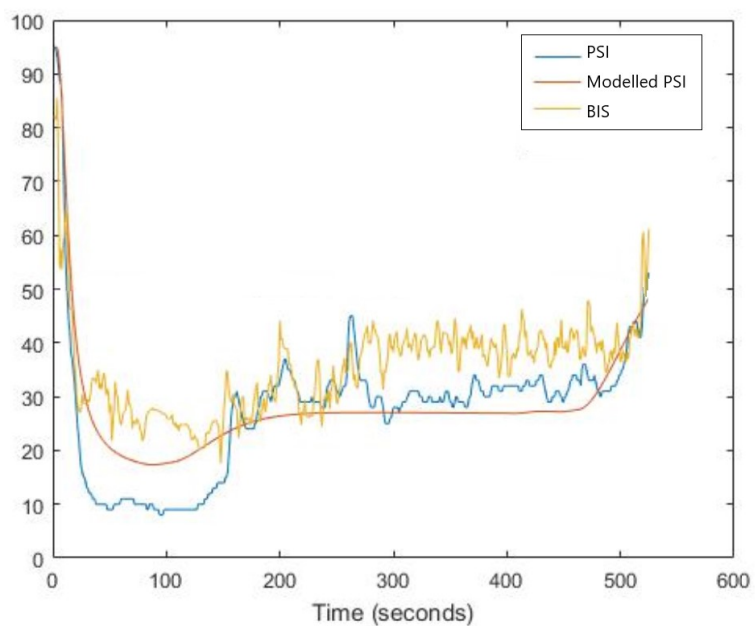


Figure A.5: Patient 5 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

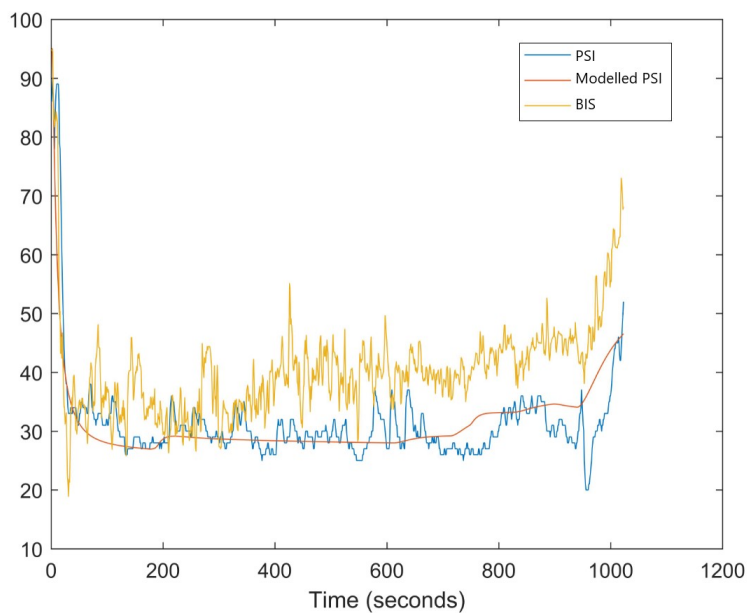


Figure A.6: Patient 6 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

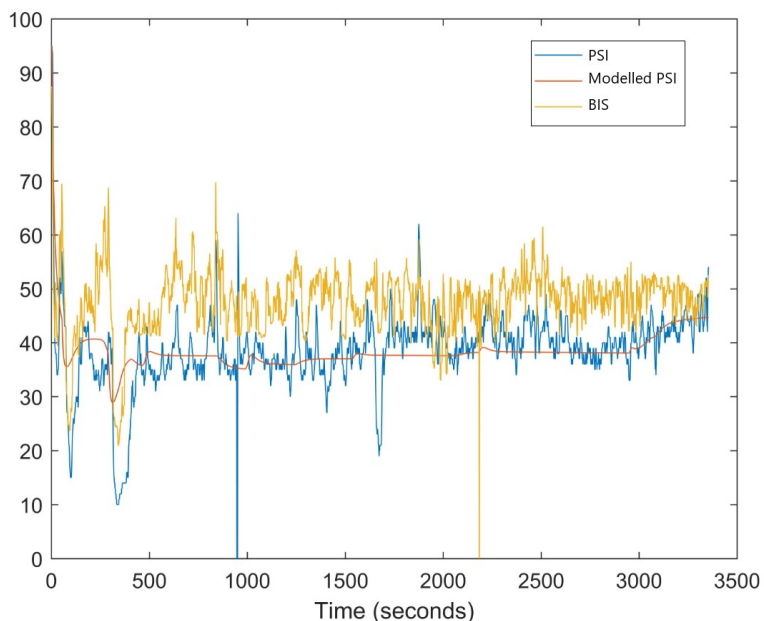


Figure A.7: Patient 7 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

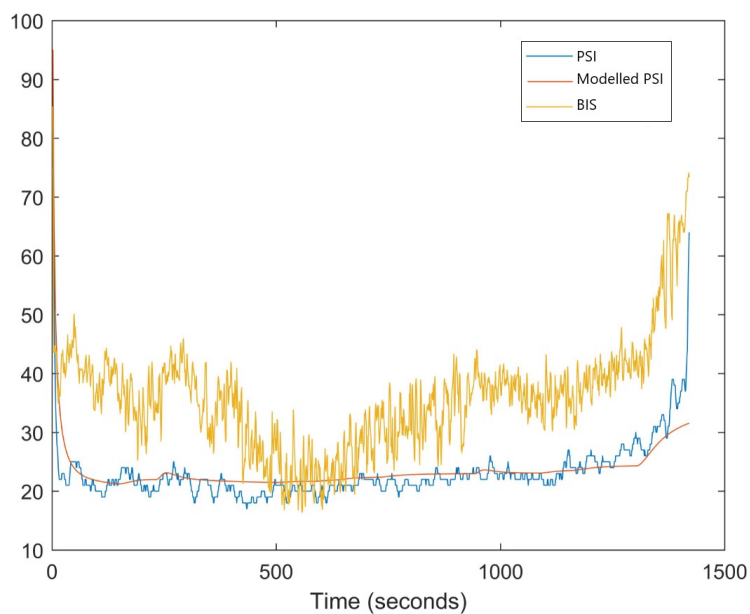


Figure A.8: Patient 8 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

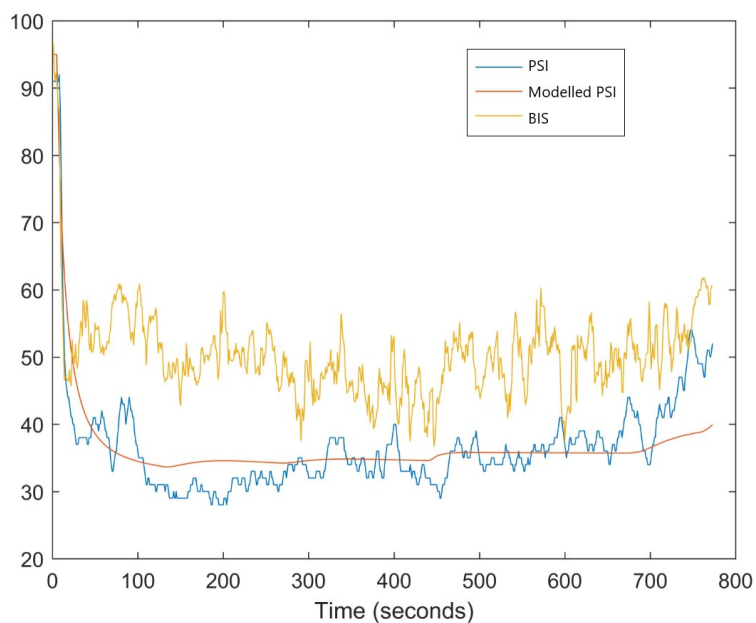


Figure A.9: Patient 9 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

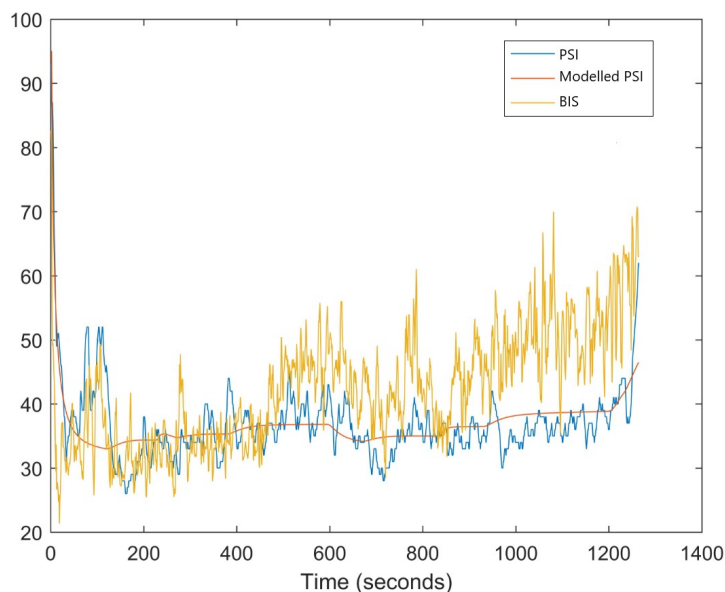


Figure A.10: Patient 10 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

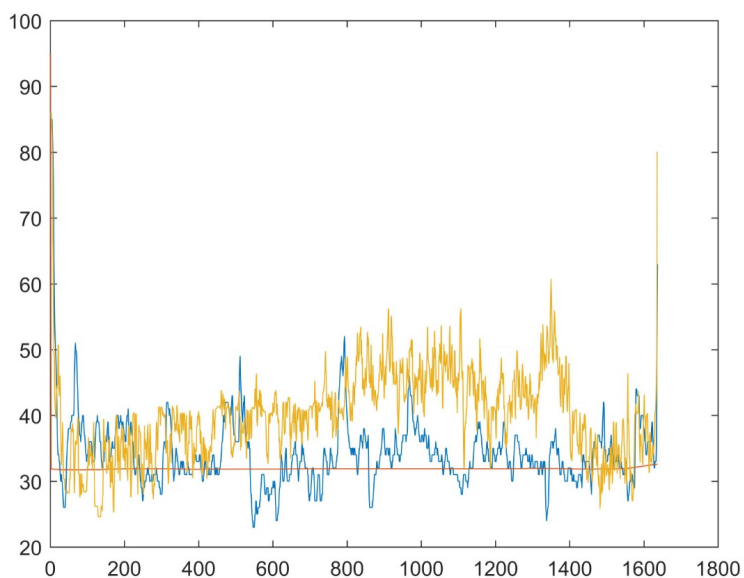


Figure A.11: Patient 11 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

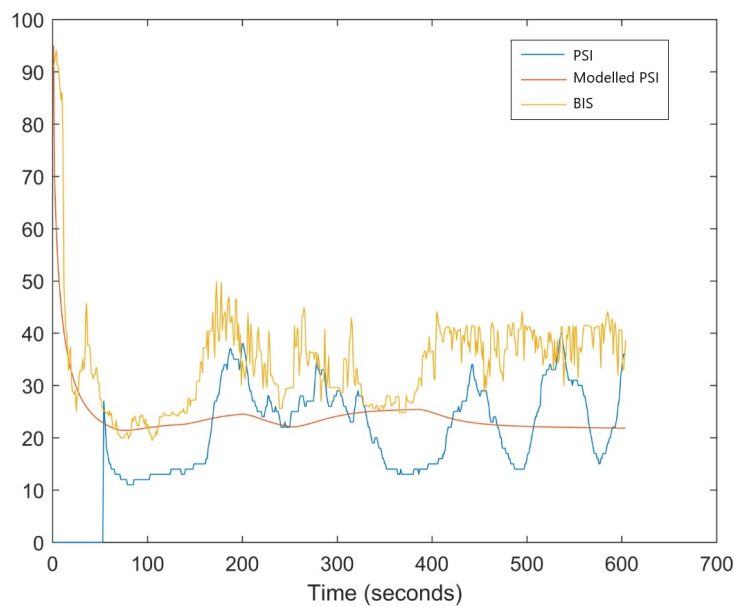


Figure A.12: Patient 12 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

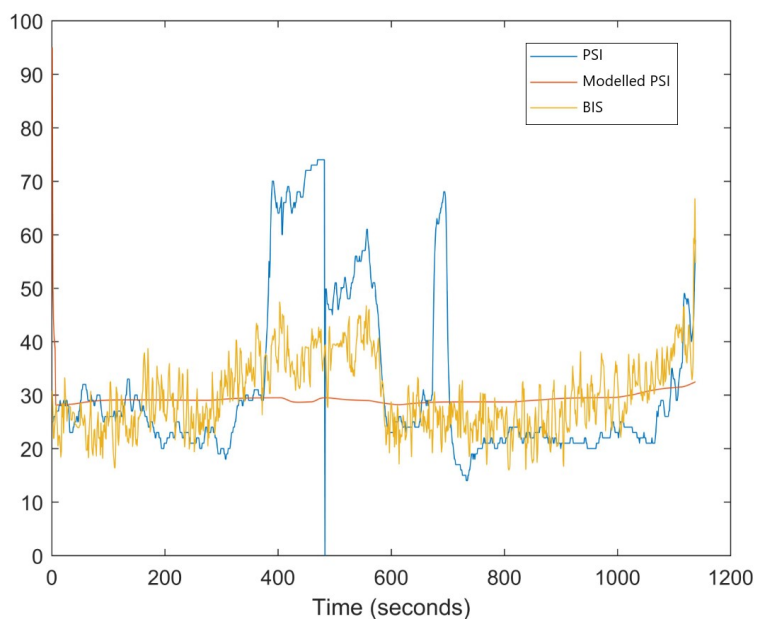


Figure A.13: Patient 13 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

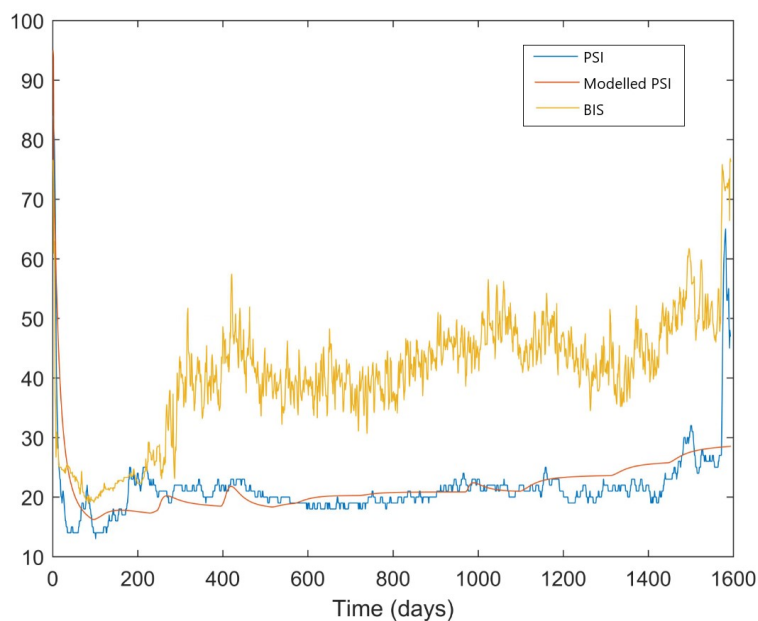


Figure A.14: Patient 14 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

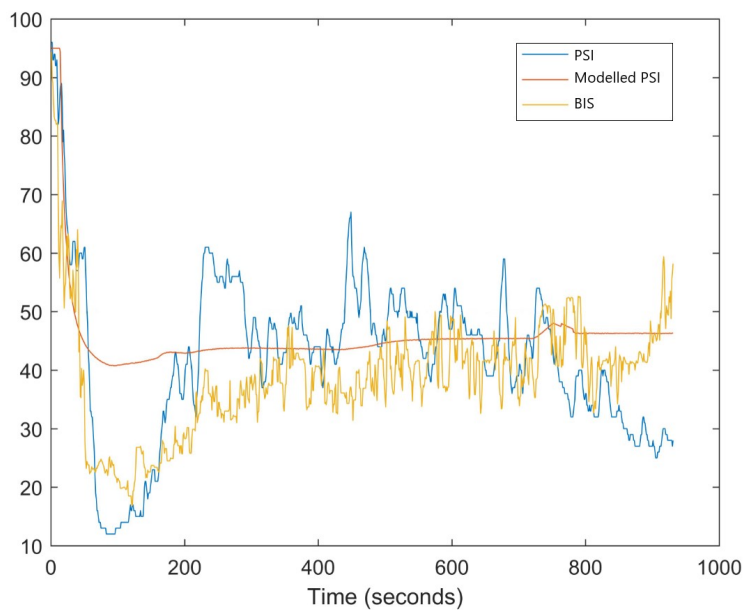


Figure A.15: Patient 15 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

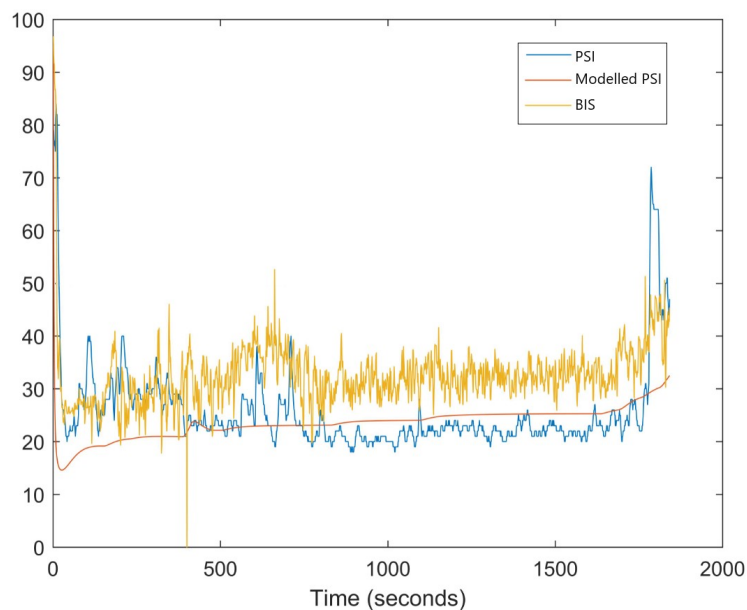


Figure A.16: Patient 16 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

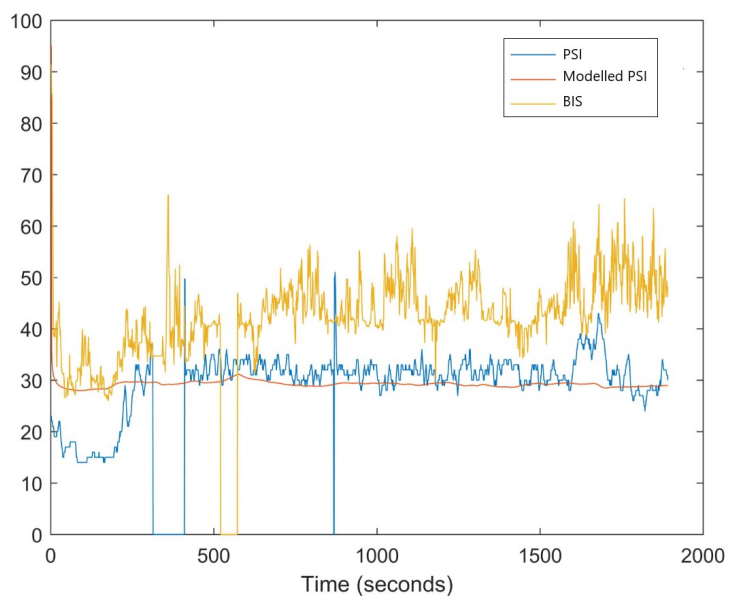


Figure A.17: Patient 17 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

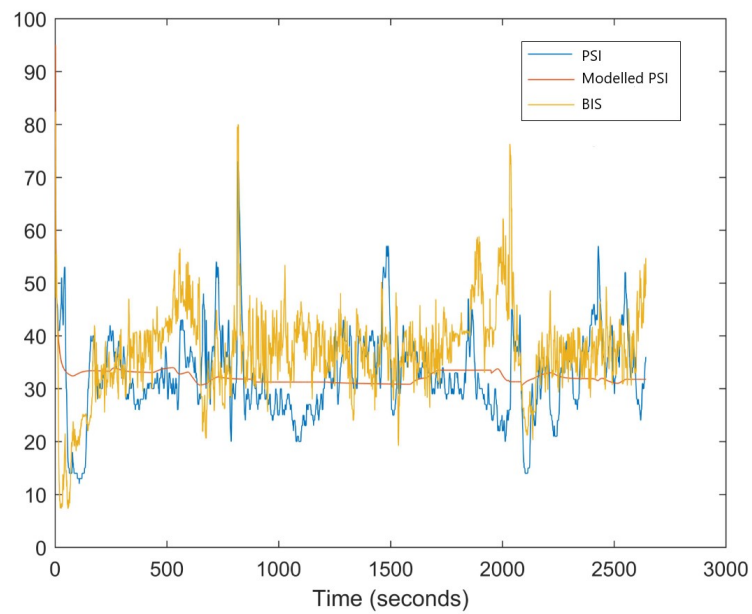


Figure A.18: Patient 18 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

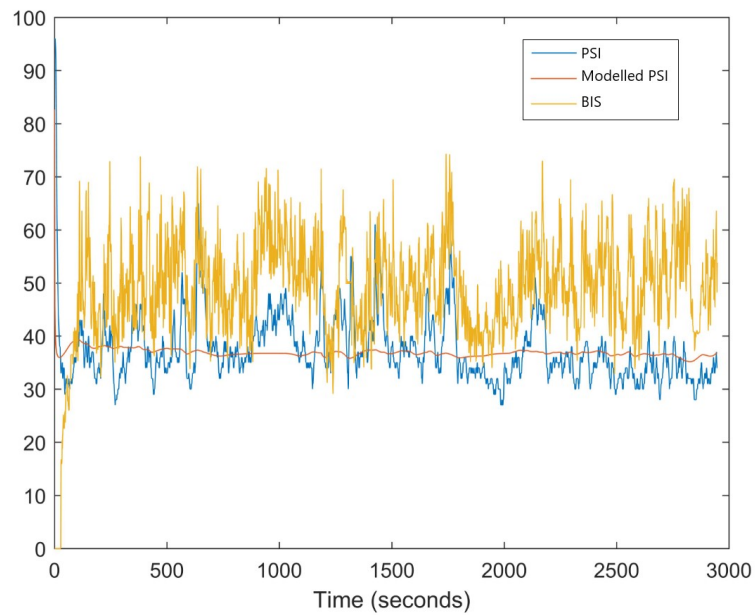


Figure A.19: Patient 19 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

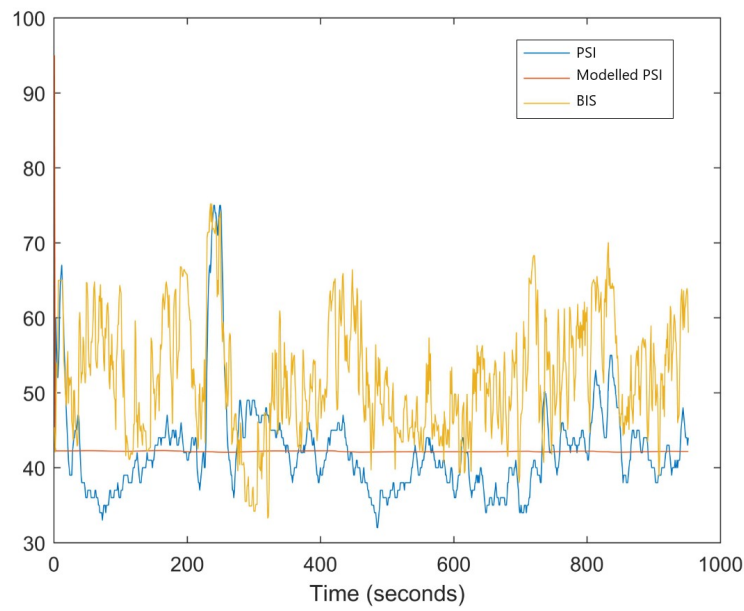


Figure A.20: Patient 20 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdViOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

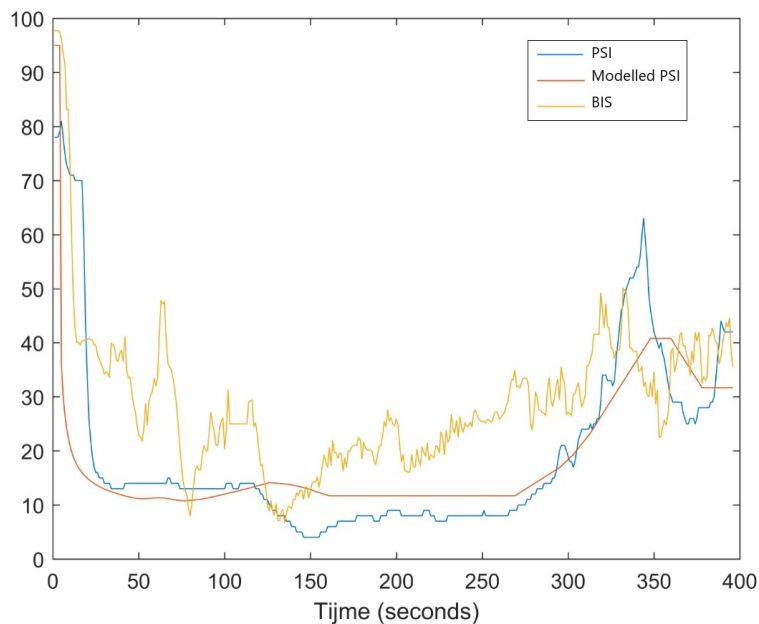


Figure A.21: Patient 21 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

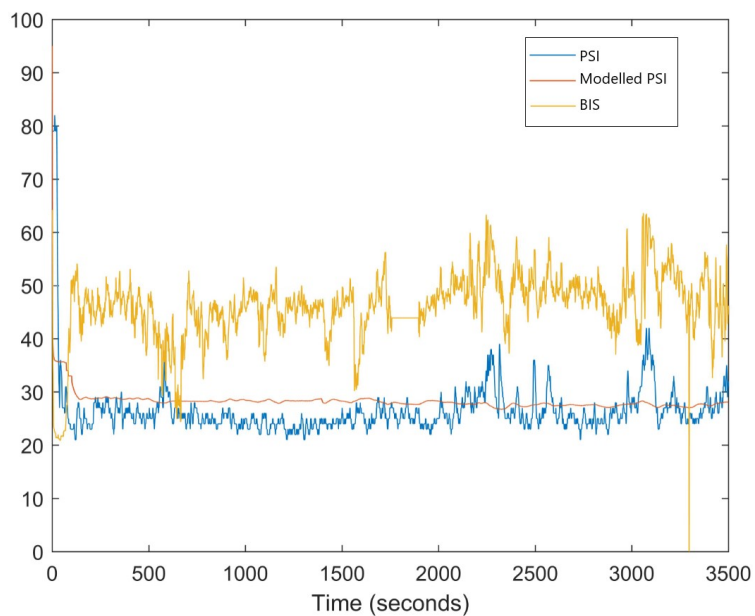


Figure A.22: Patient 22 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

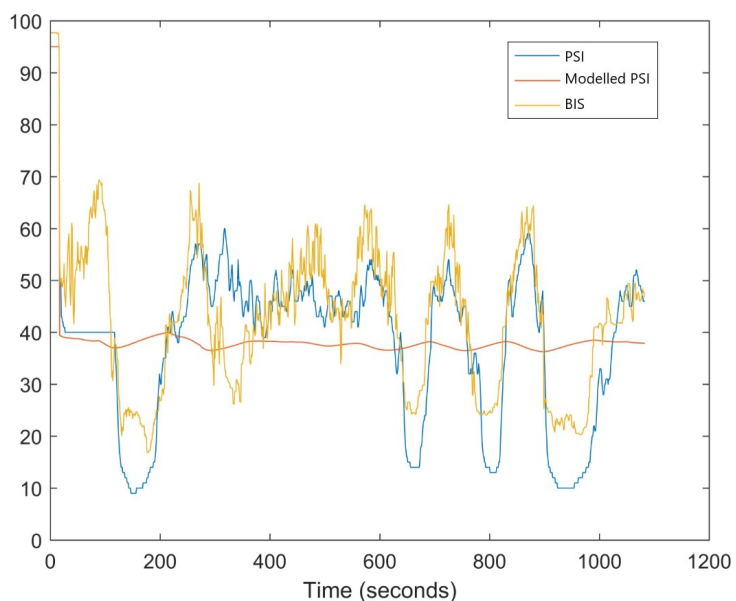


Figure A.23: Patient 23 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

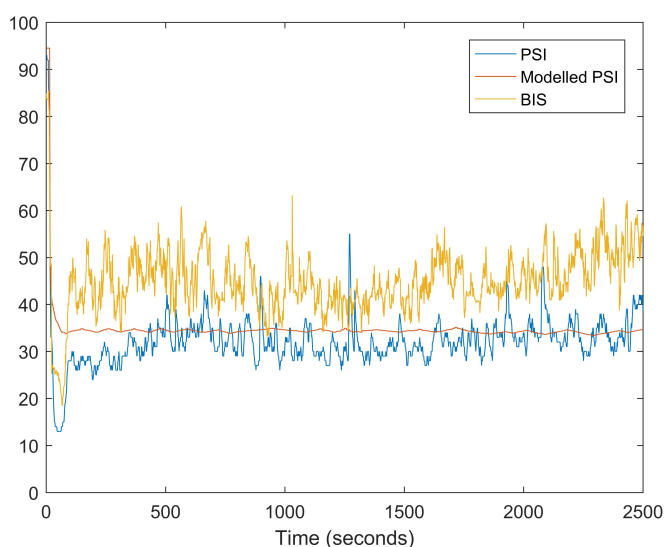


Figure A.24: Patient 24 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

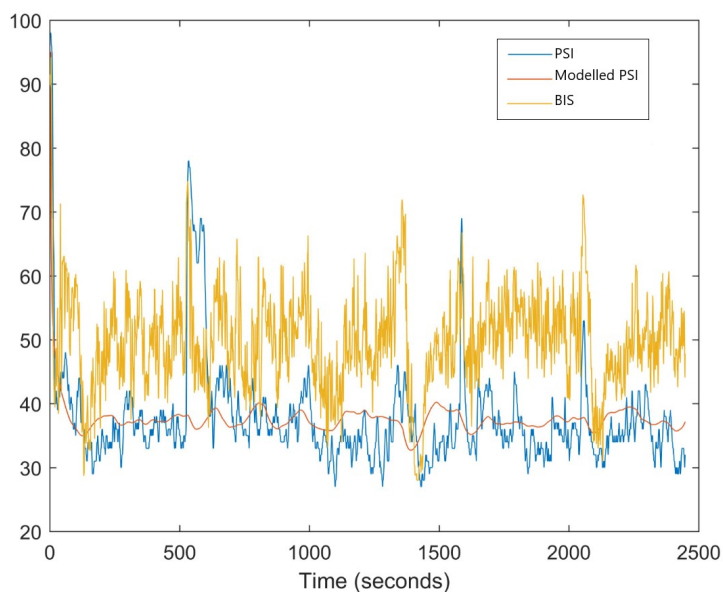


Figure A.25: Patient 25 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

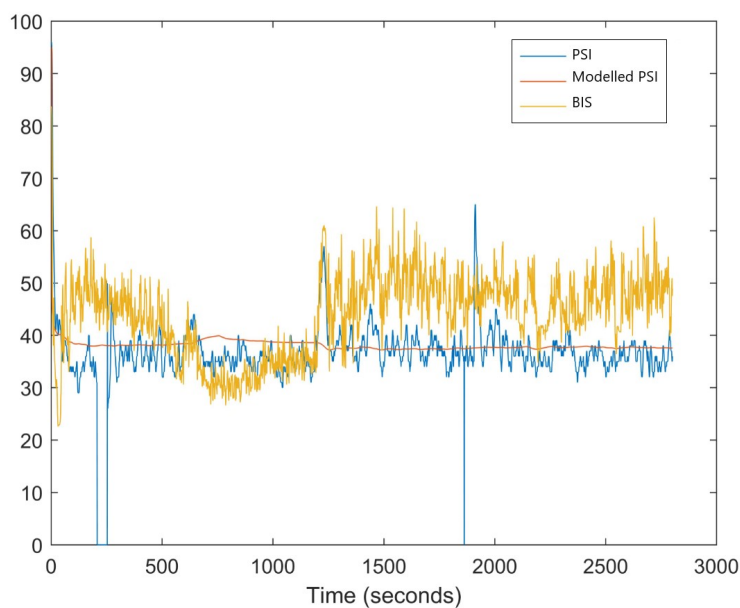


Figure A.26: Patient 26 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX A. MODELLED PSI: GRAPHIC RESULTS

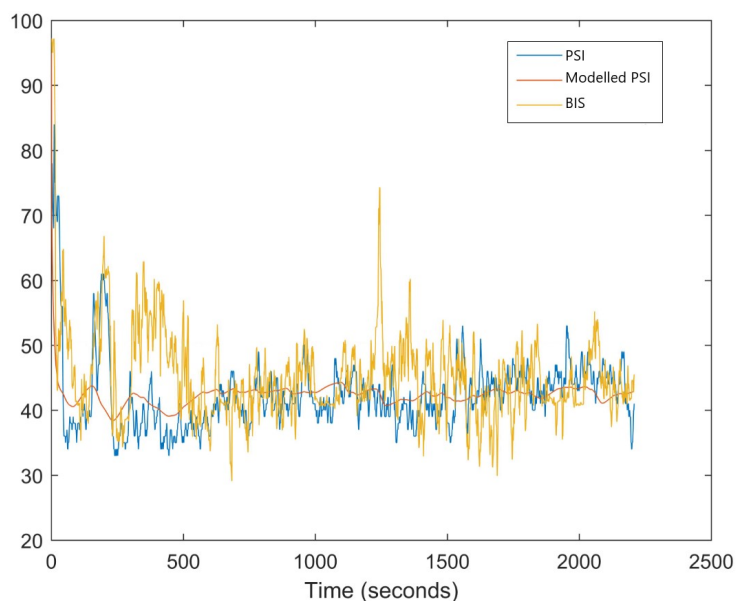


Figure A.27: Patient 27 - Modelled PSI vs. infusion rate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58



NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

The results for each of the patient, using neural networks as a modelling tool are shown below.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

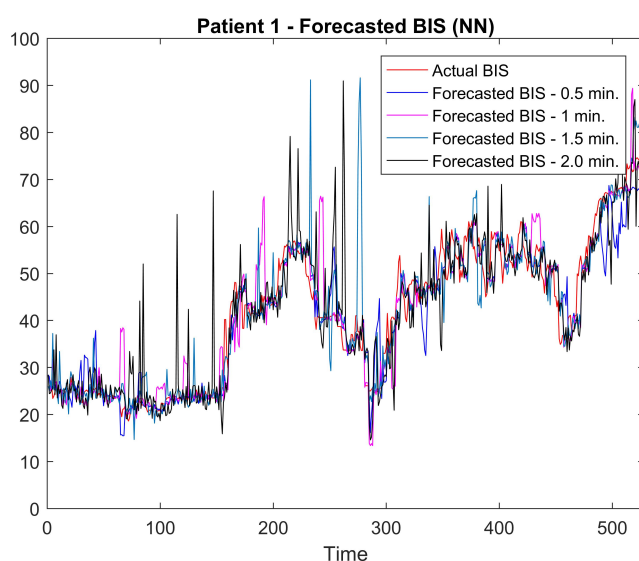


Figure B.1: Patient 1 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

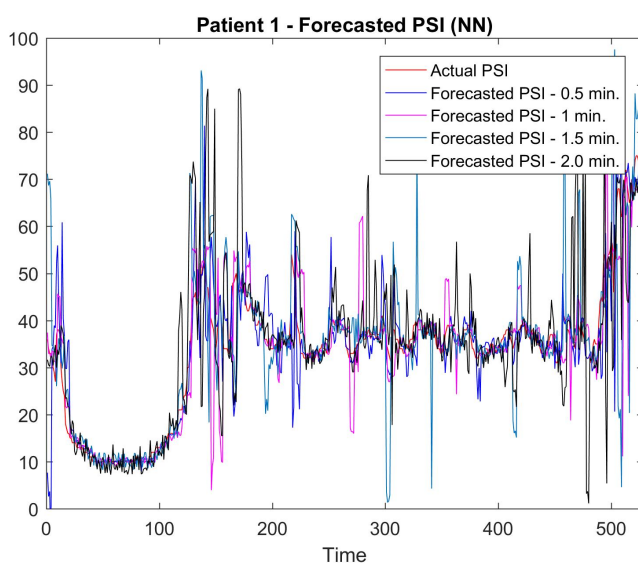


Figure B.2: Patient 1 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

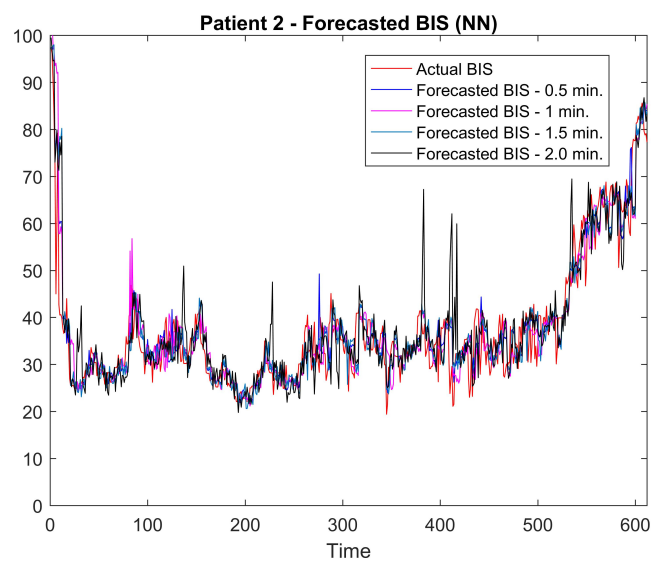


Figure B.3: Patient 2 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

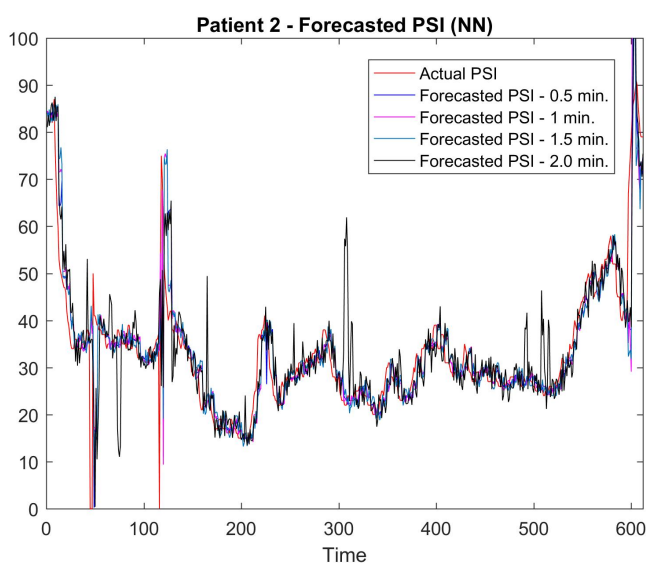


Figure B.4: Patient 2 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

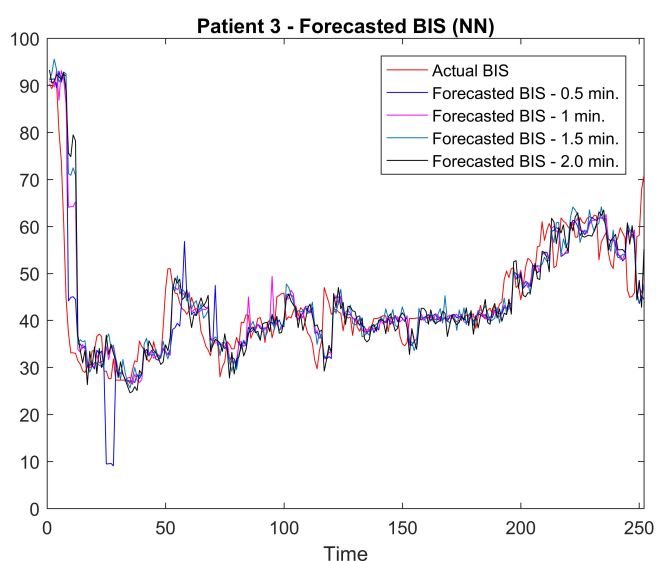


Figure B.5: Patient 3 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

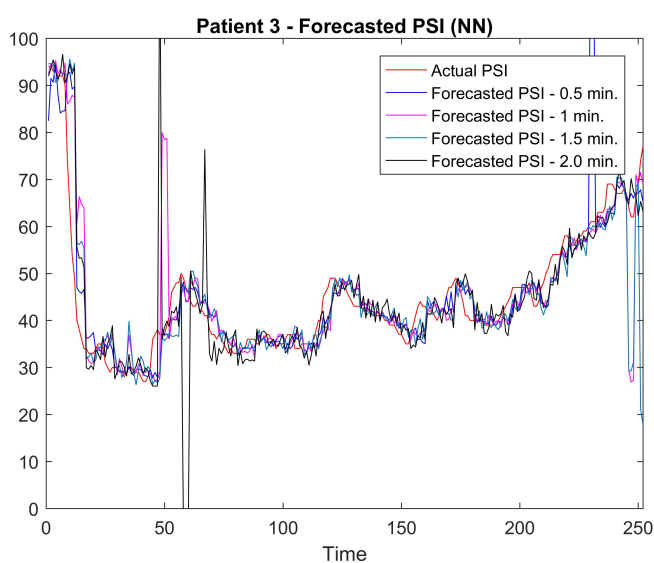


Figure B.6: Patient 3 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

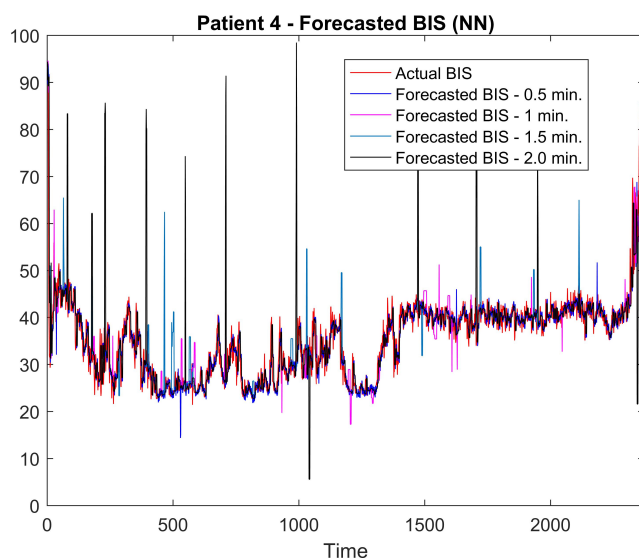


Figure B.7: Patient 4 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

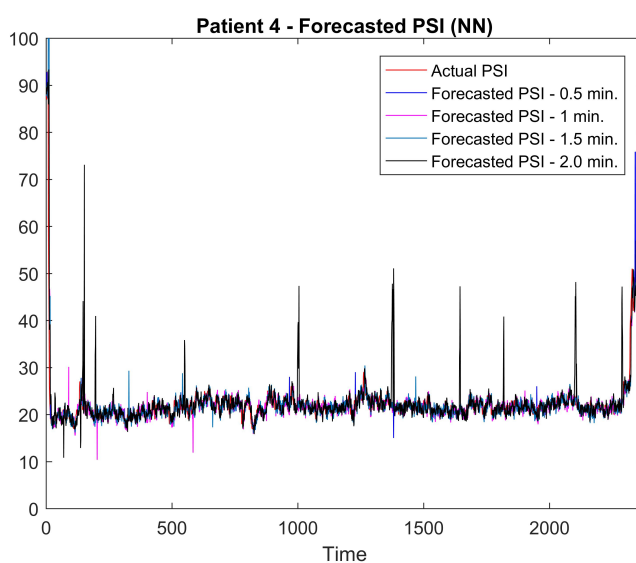


Figure B.8: Patient 4 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

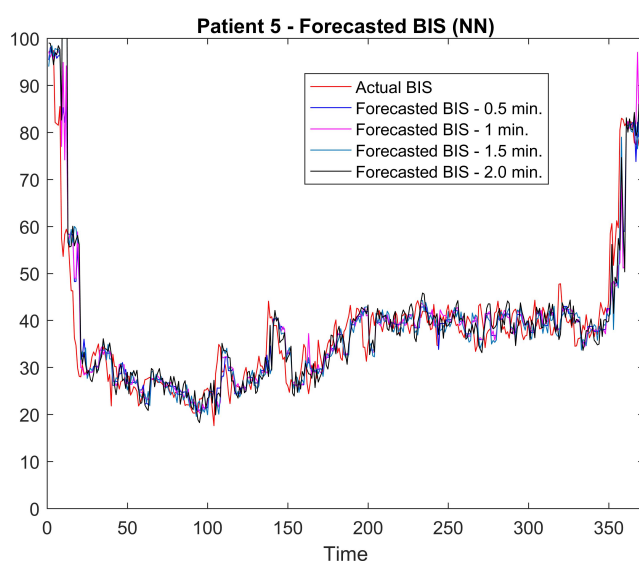


Figure B.9: Patient 5 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

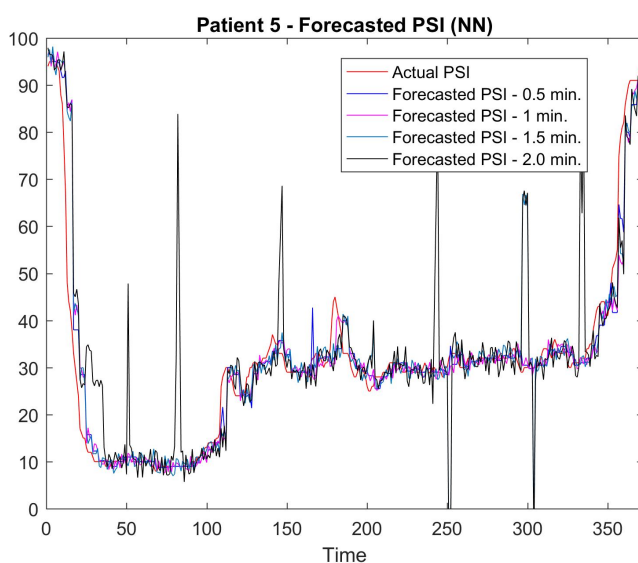


Figure B.10: Patient 5 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

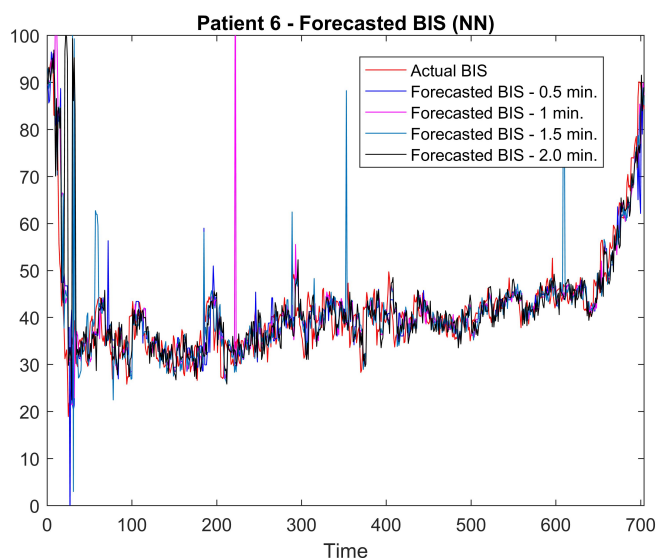


Figure B.11: Patient 6 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

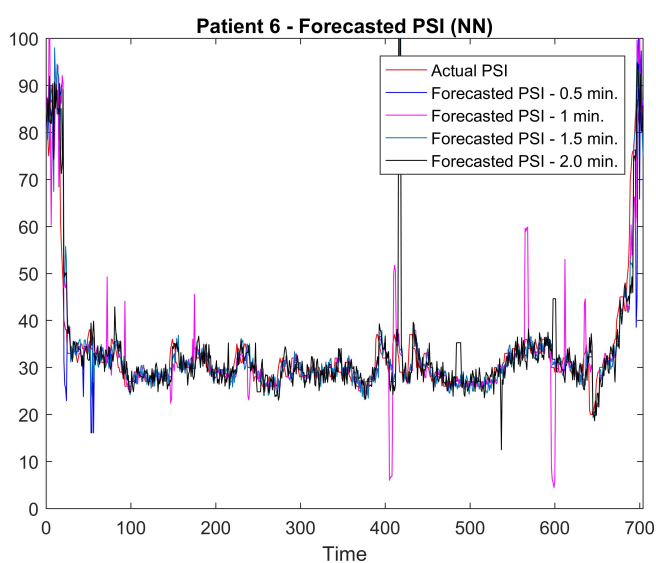


Figure B.12: Patient 6 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

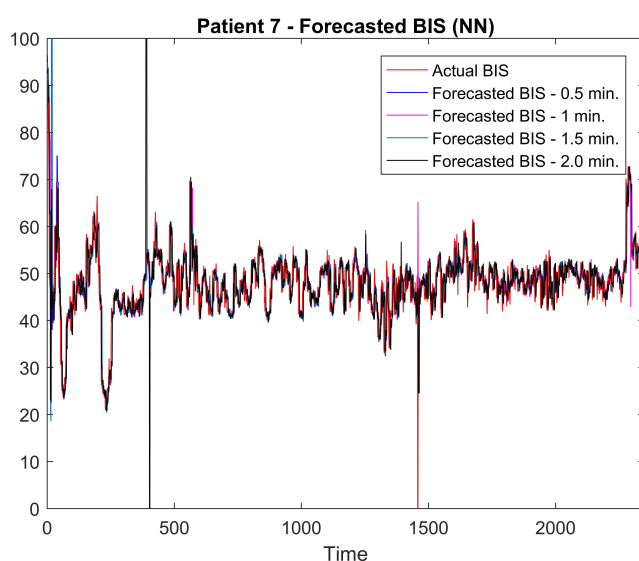


Figure B.13: Patient 7 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

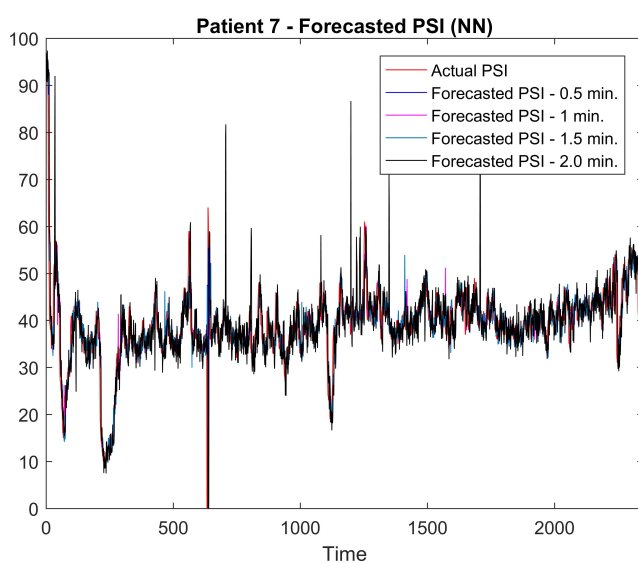


Figure B.14: Patient 7 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

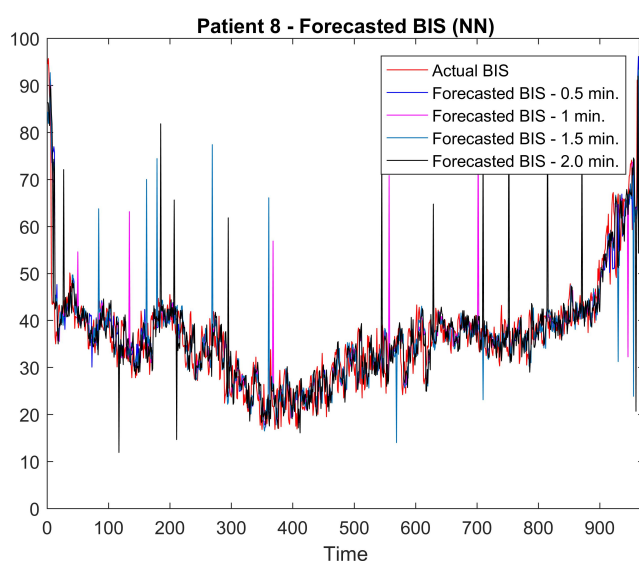


Figure B.15: Patient 8 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

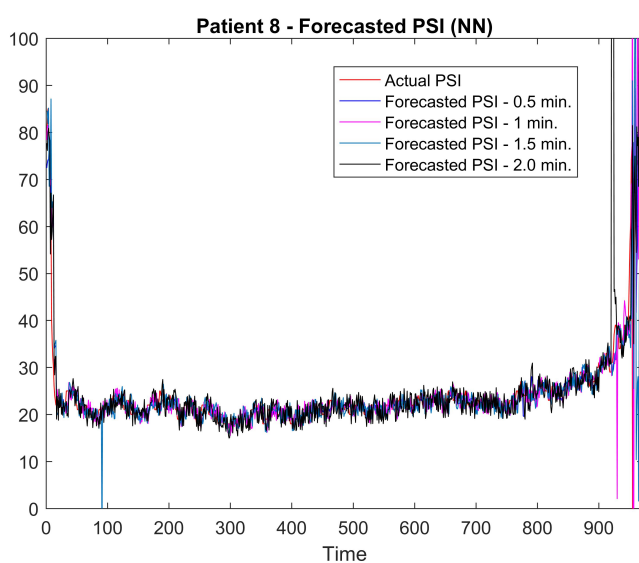


Figure B.16: Patient 8 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

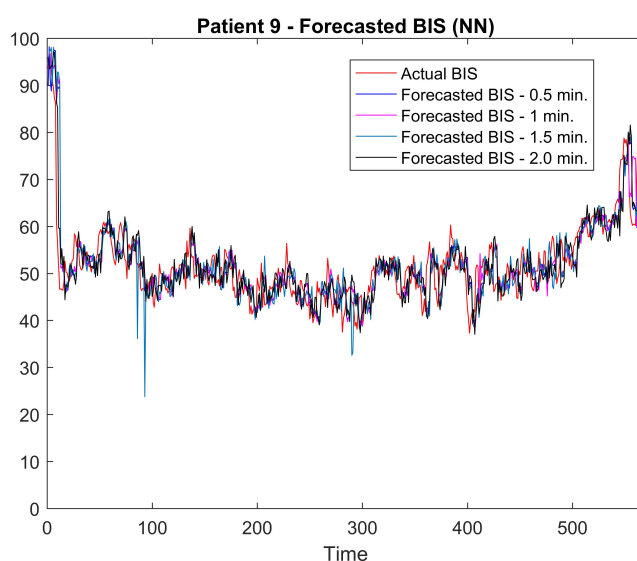


Figure B.17: Patient 9 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

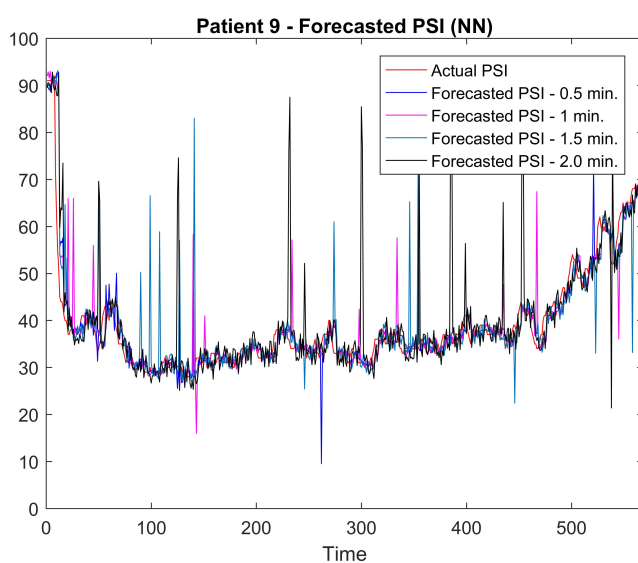


Figure B.18: Patient 9 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

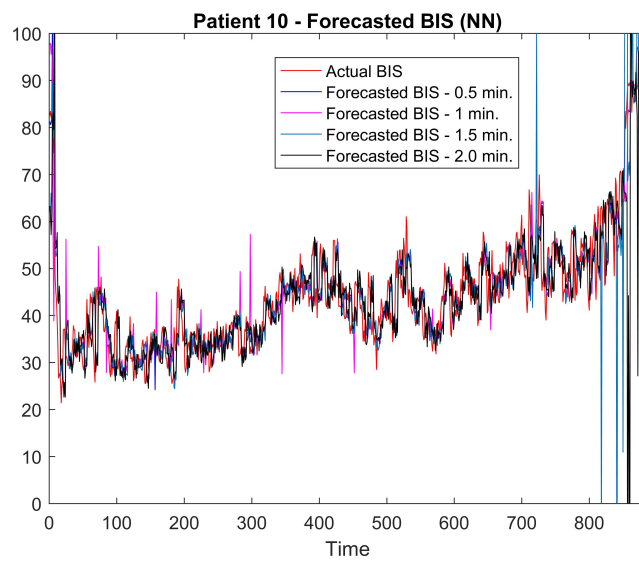


Figure B.19: Patient 10 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

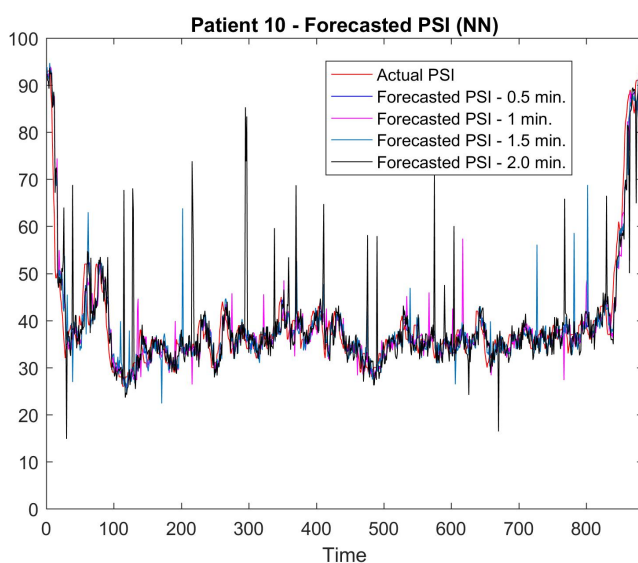


Figure B.20: Patient 10 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

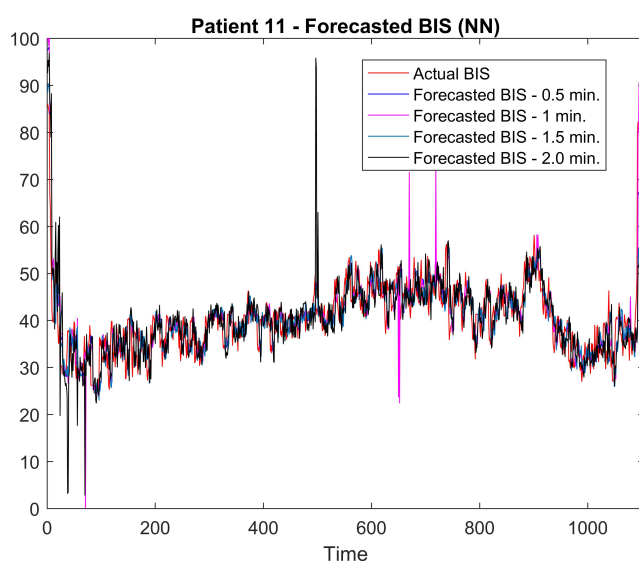


Figure B.21: Patient 11 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

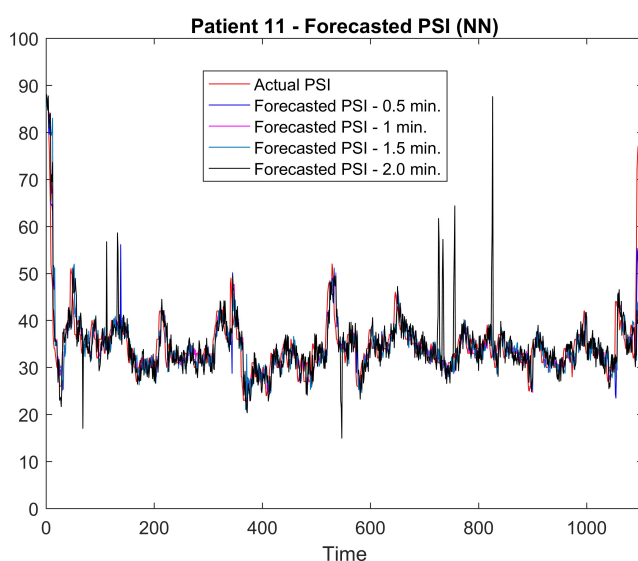


Figure B.22: Patient 11 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

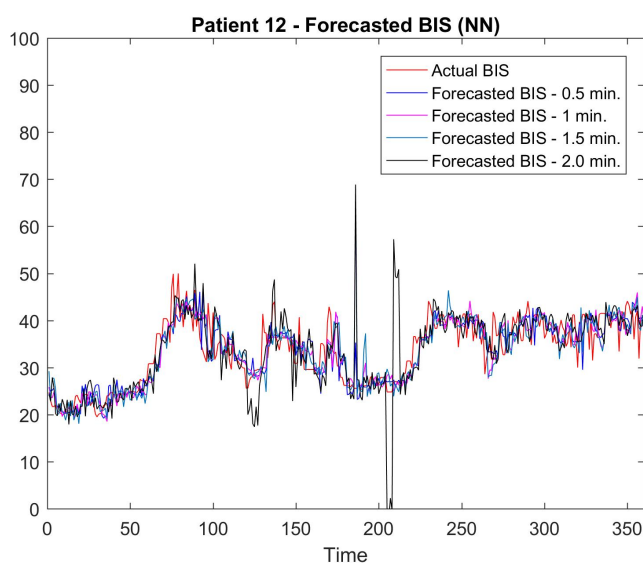


Figure B.23: Patient 12 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

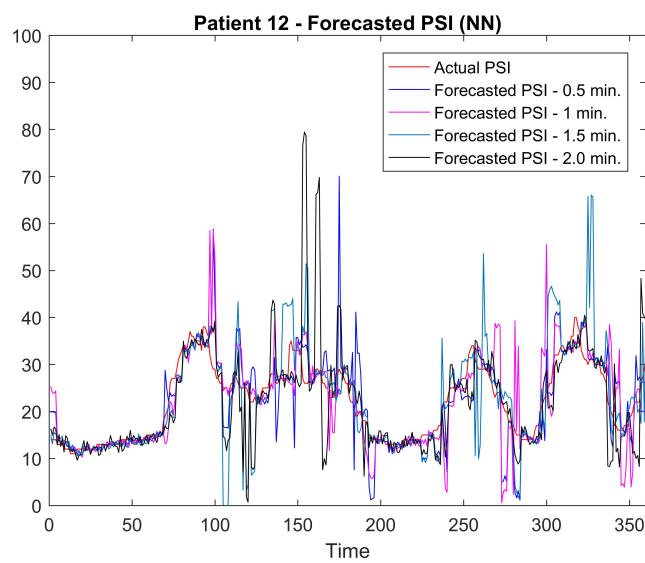


Figure B.24: Patient 12 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

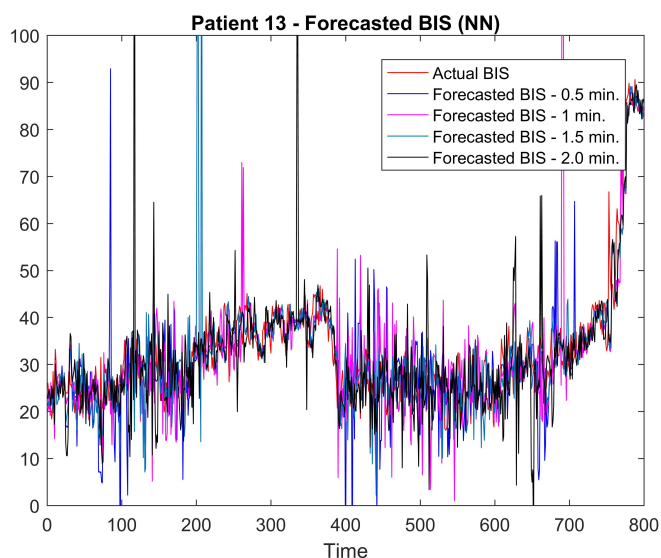


Figure B.25: Patient 13 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

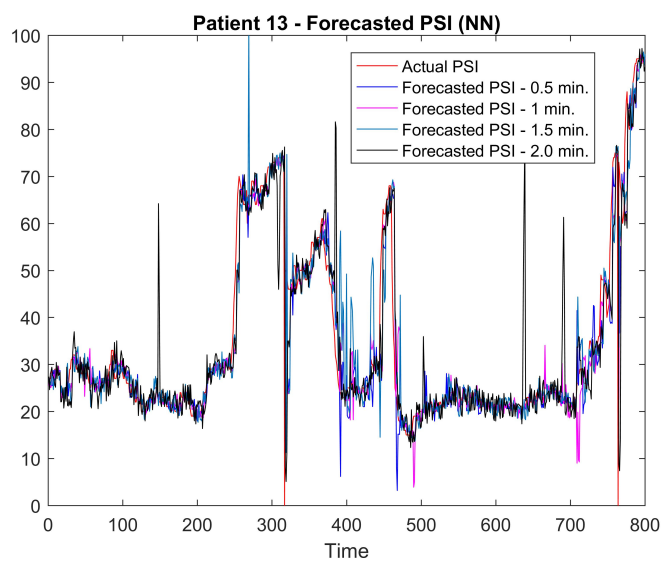


Figure B.26: Patient 13 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

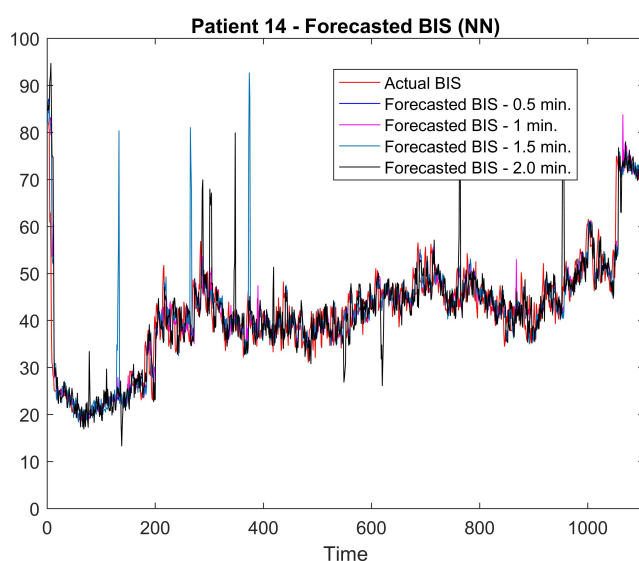


Figure B.27: Patient 14 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

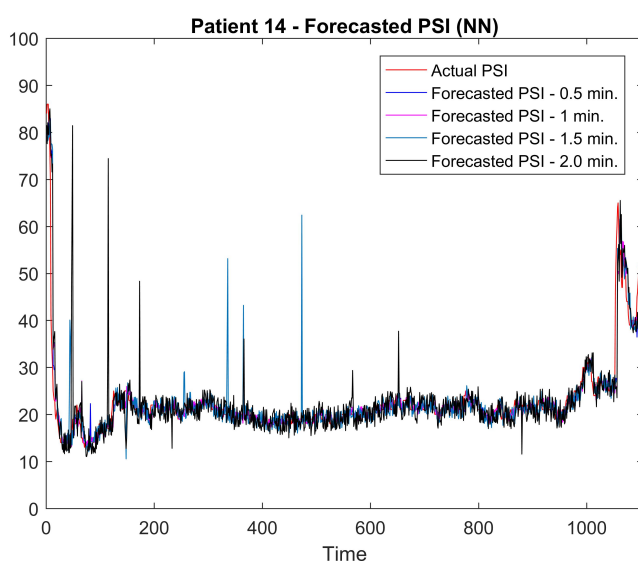


Figure B.28: Patient 14 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

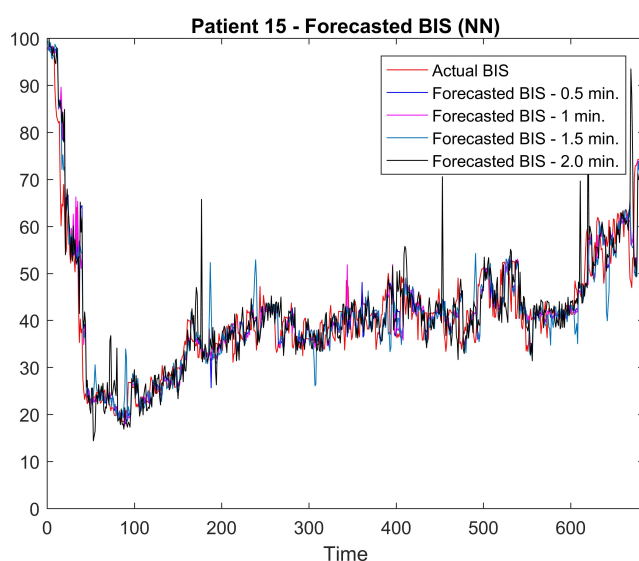


Figure B.29: Patient 15 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

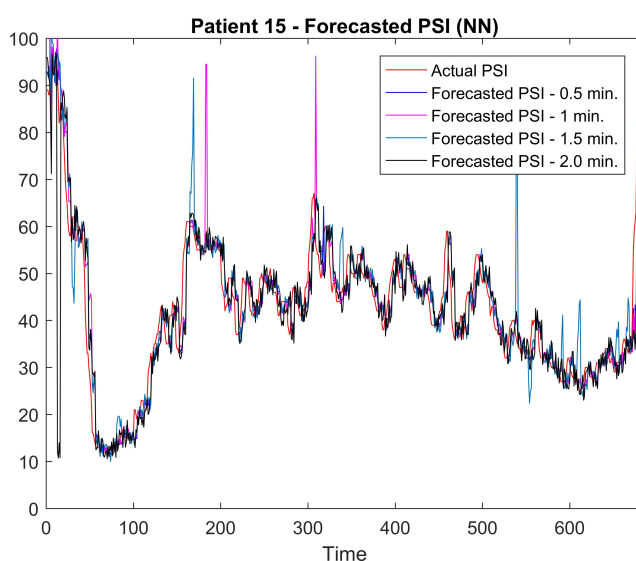


Figure B.30: Patient 15 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

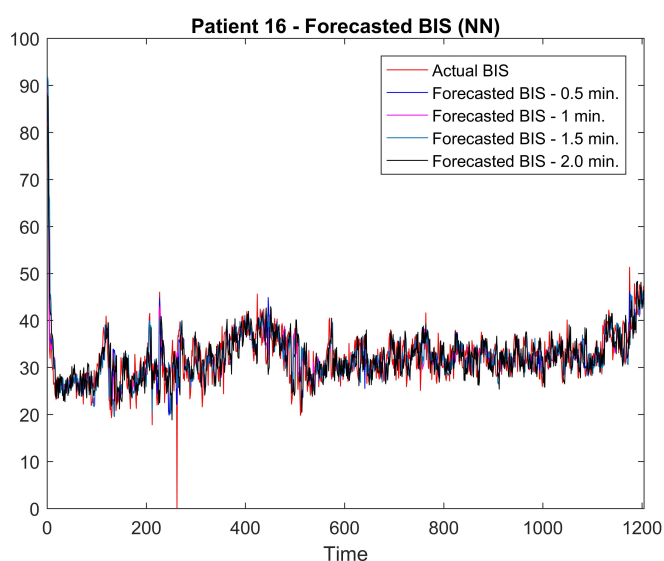


Figure B.31: Patient 16 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

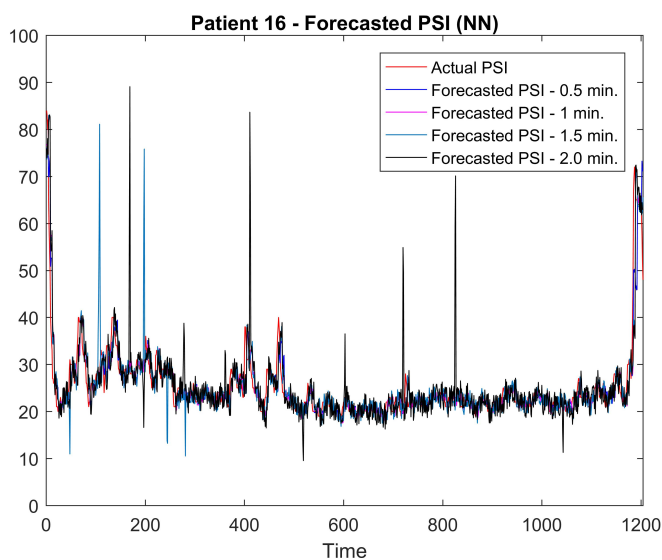


Figure B.32: Patient 16 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

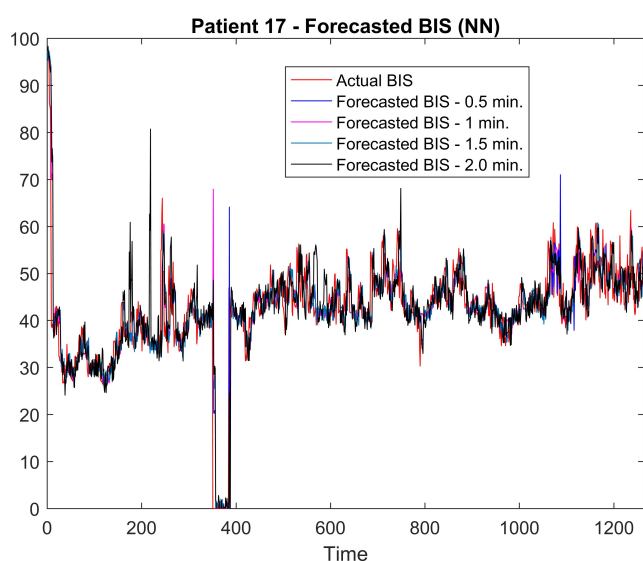


Figure B.33: Patient 17 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

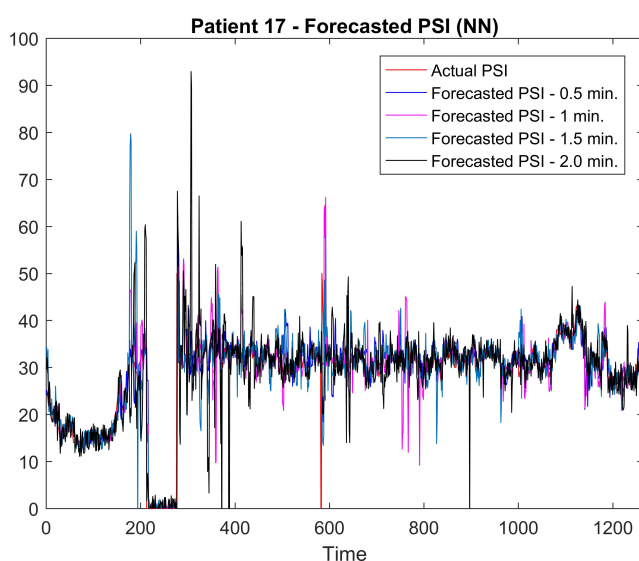


Figure B.34: Patient 17 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

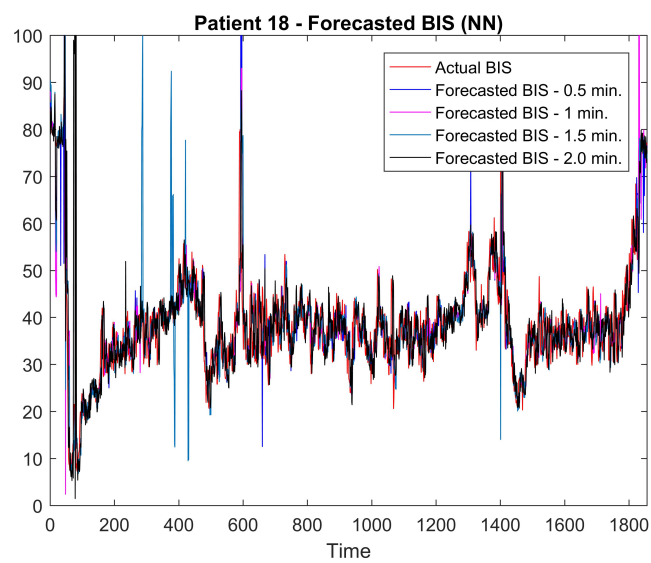


Figure B.35: Patient 18 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

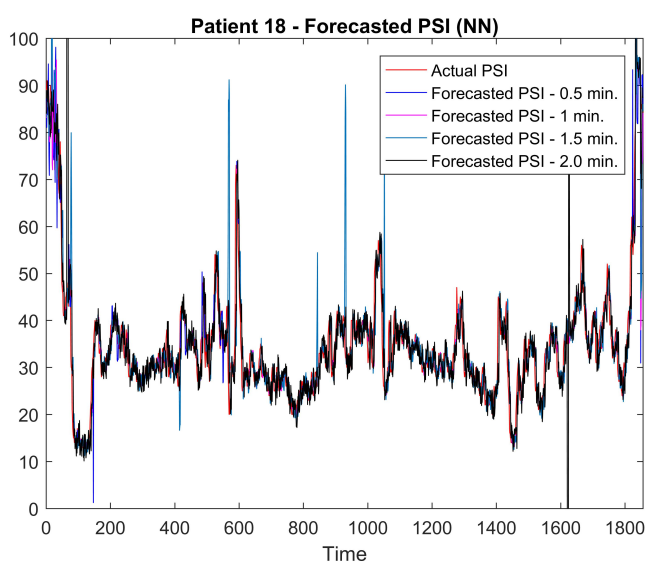


Figure B.36: Patient 18 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

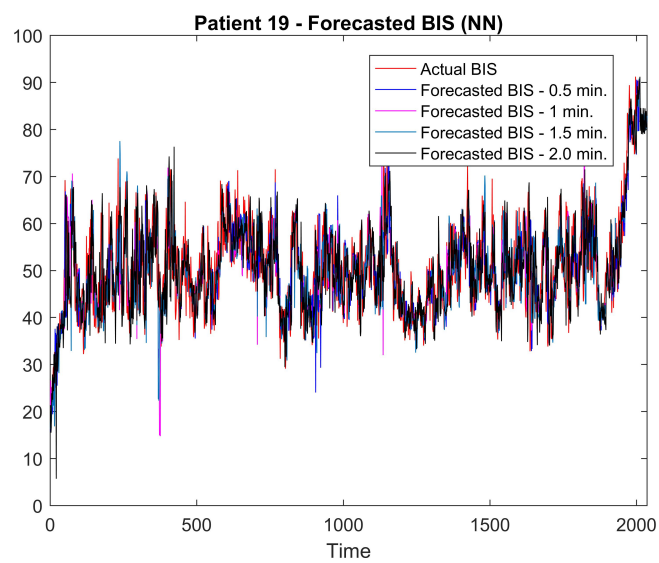


Figure B.37: Patient 19 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

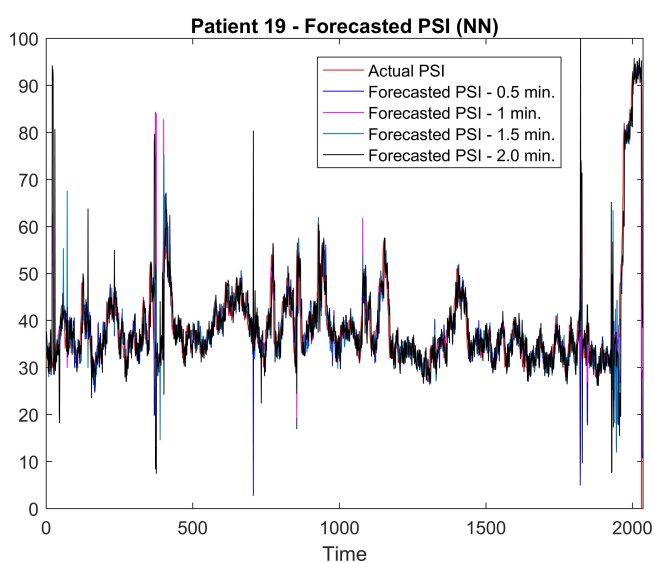


Figure B.38: Patient 19 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

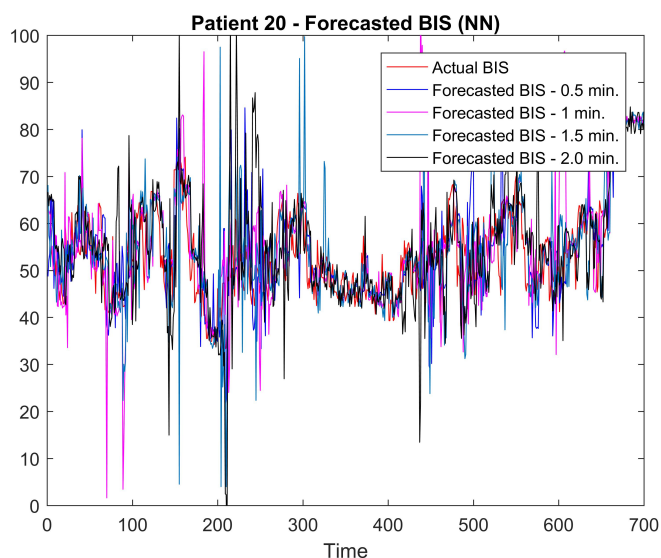


Figure B.39: Patient 20 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2864829	Código de verificación: VZdviOU2
Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

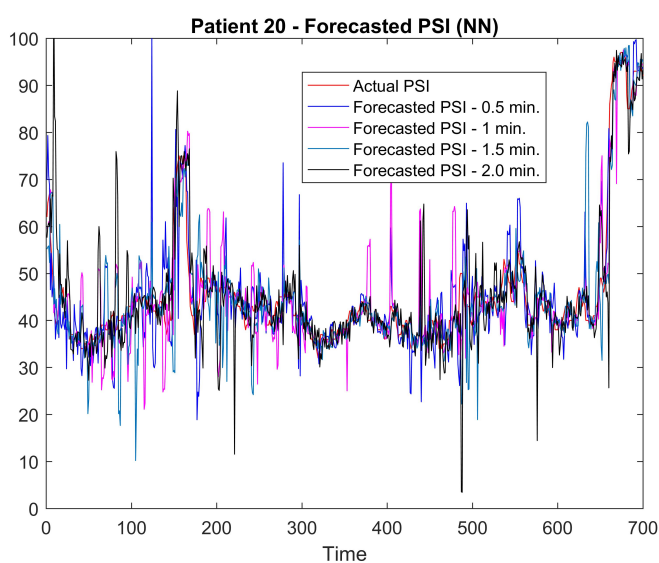


Figure B.40: Patient 20 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

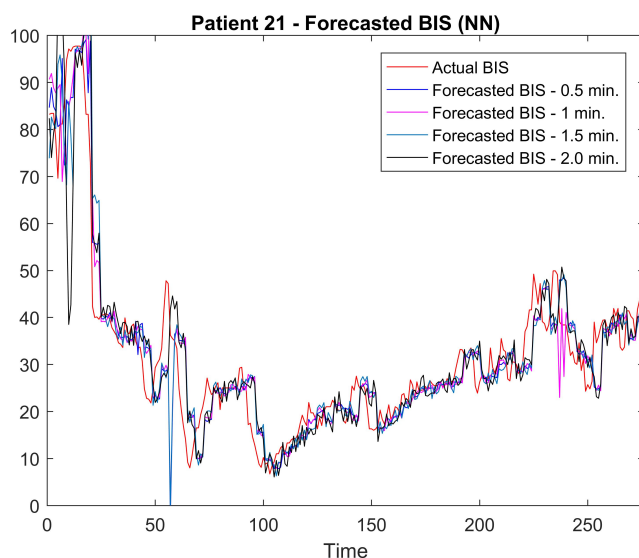


Figure B.41: Patient 21 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

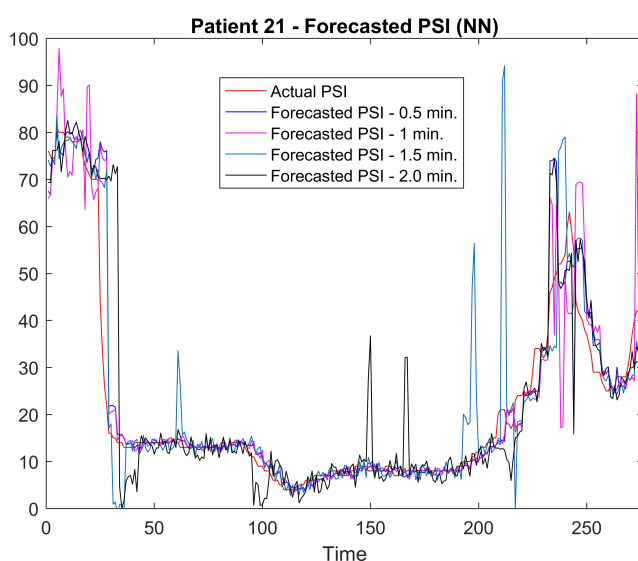


Figure B.42: Patient 21 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

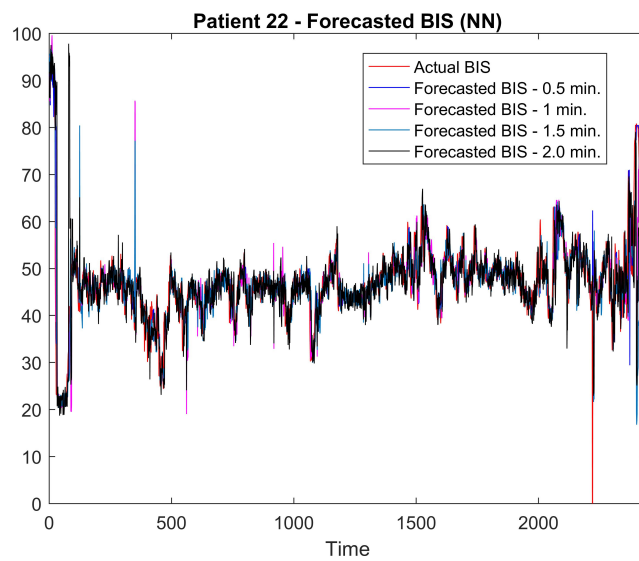


Figure B.43: Patient 22 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

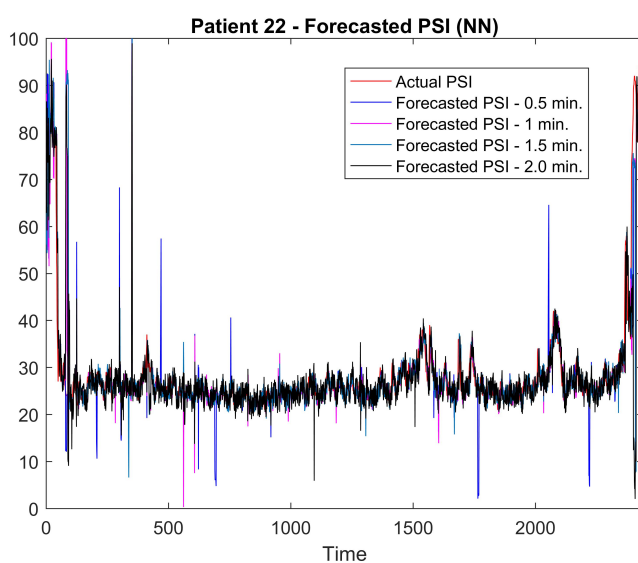


Figure B.44: Patient 22 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

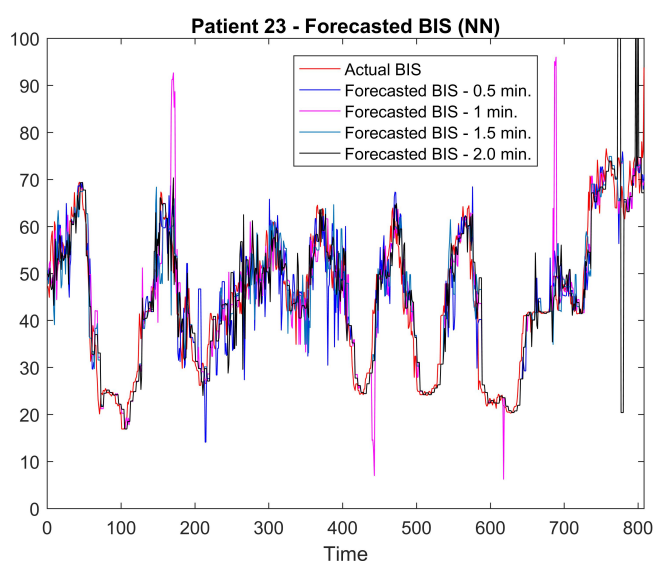


Figure B.45: Patient 23 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

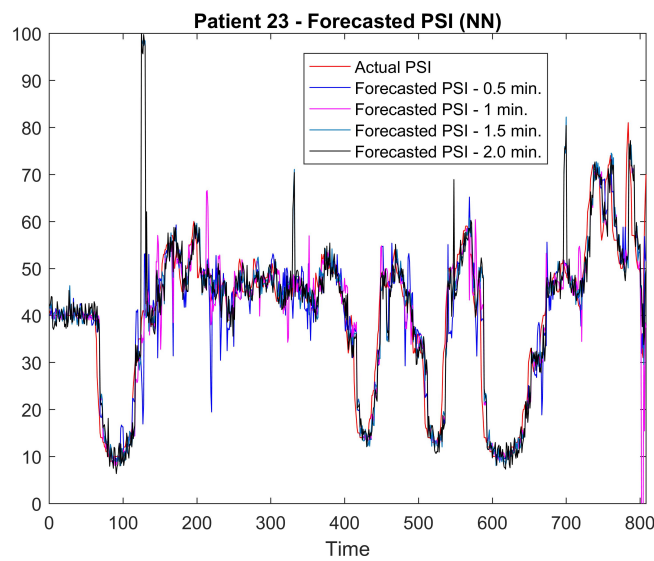


Figure B.46: Patient 23 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

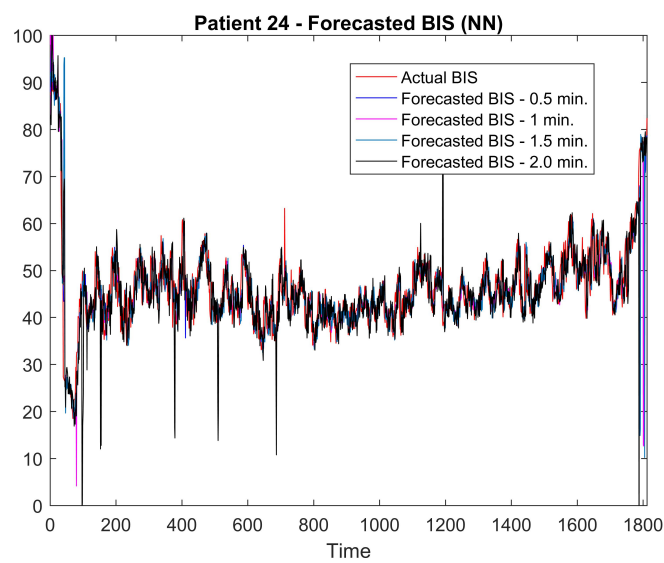


Figure B.47: Patient 24 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

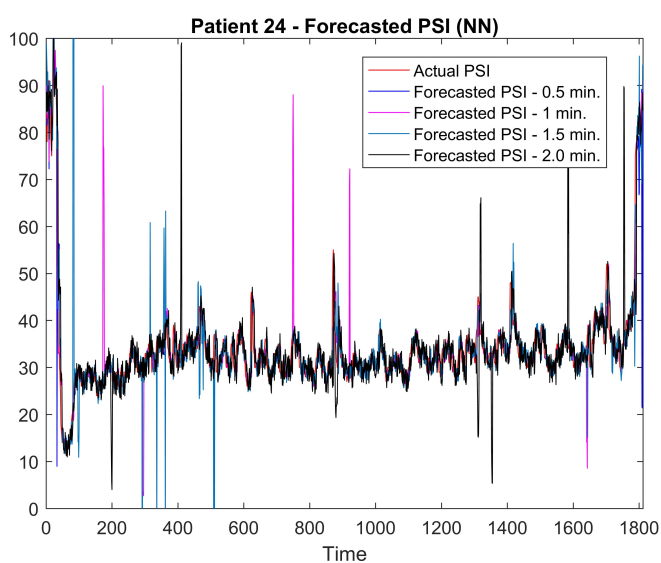


Figure B.48: Patient 24 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

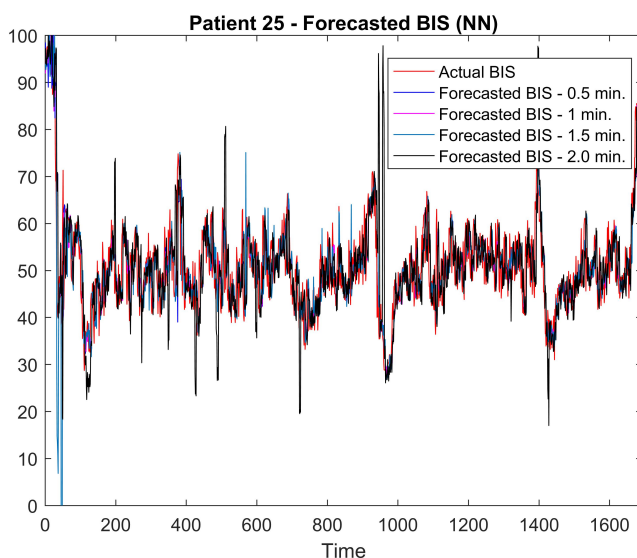


Figure B.49: Patient 25 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

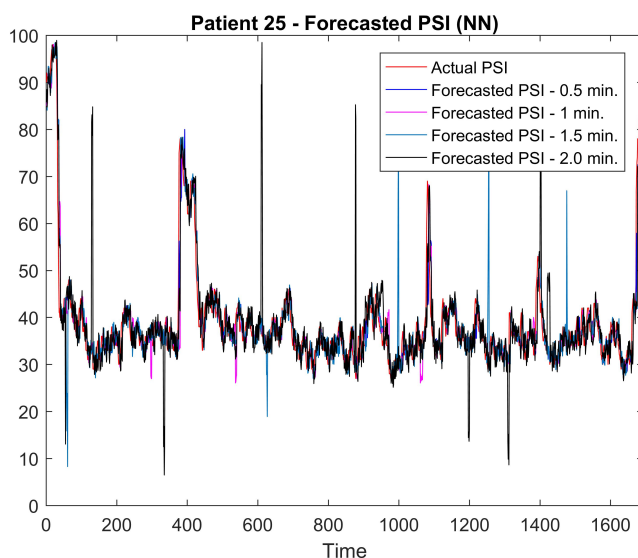


Figure B.50: Patient 25 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

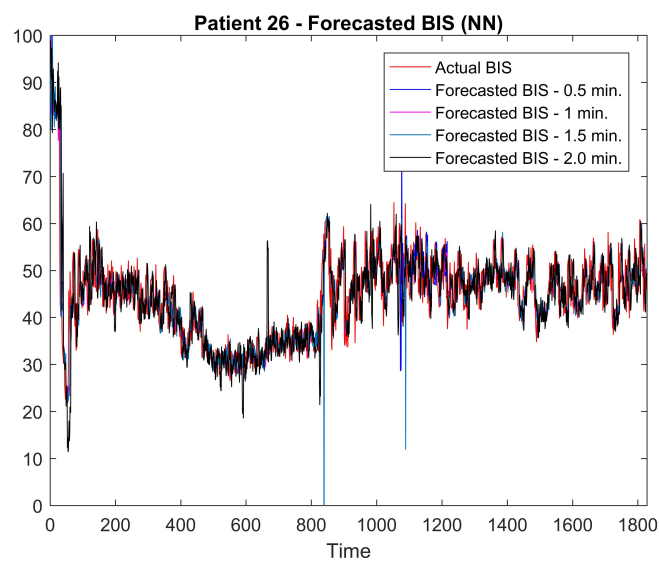


Figure B.51: Patient 26 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

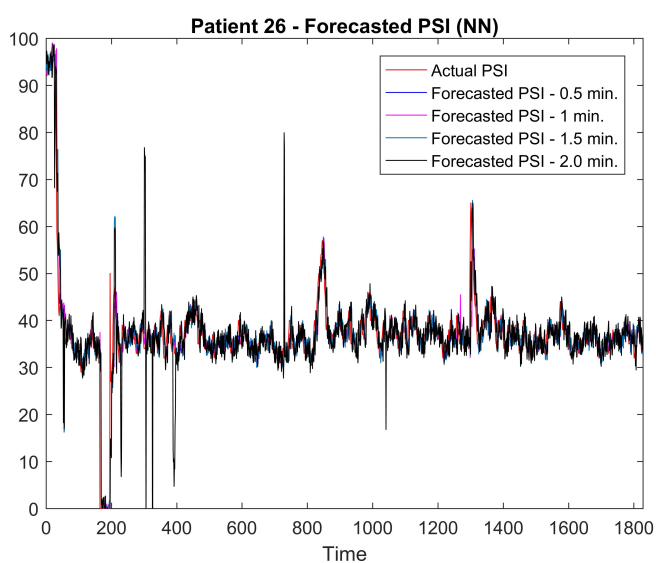


Figure B.52: Patient 26 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

APPENDIX B. NEURAL NETWORK: GRAPHIC RESULTS

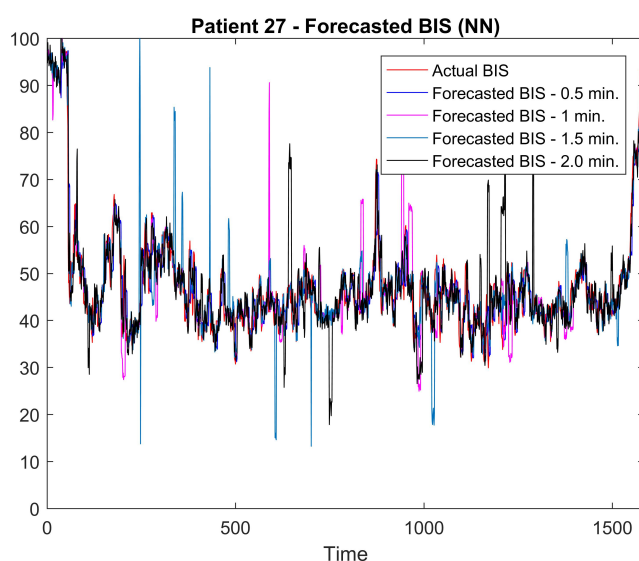


Figure B.53: Patient 27 - Forecasted BIS (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

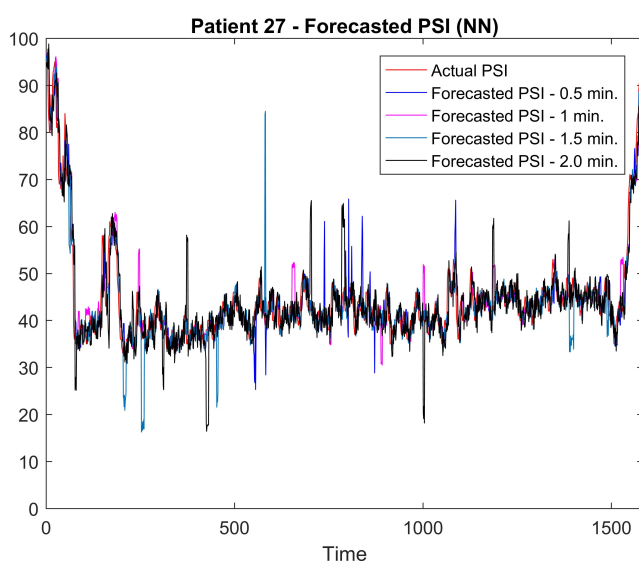


Figure B.54: Patient 27 - Forecasted PSI (NN)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

BIBLIOGRAPHY

- [1] S. ABID, A. MOUELHI, AND F. FNAIECH, *The 2006 iee international joint conference on neural network proceedings*, San Jose State University, (2006).
- [2] A. ADLER, *Propofol: Review of potential risks during administration*, AANA Journal, 85 (2017), pp. 105–107.
- [3] T. ALSTON, *Chloroform anaesthesia*, Anaesthesia, 23 (1968), pp. 552–557. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1968.tb00118.x>.
- [4] —, *Noteworthy chemistry of chloroform*, Journal of anesthesia history, 2 (2016), pp. 85–88. <https://doi.org/10.1016/j.janh.2016.04.008>.
- [5] H. ARCHER, *Who discovered general anesthesia?*, Journal of the American Dental Society of Anesthesiology, 5 (1958), pp. 1081–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2067330/pdf/jadsa00147-0005.pdf>.
- [6] D. BECKER AND M. ROSENGERB, *Nitrous oxide and the inhalation anesthetic*, Anesthesia progress, 55 (2008), pp. 124–131. 10.2344/0003-3006-55.4.124.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

BIBLIOGRAPHY

- [7] K. BEVERLY, P. SCUDERI, AND F. CHUNG, *Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia*, *Anesth Analg*, 84 (1997), pp. 515–521.
- [8] F. BILOTTA, L. FIORANI, I. ROSA, AND F. SPINELLI, *Cardiovascular effects of intravenous propofol administered at two infusion rates: a transthoracic echocardiographic study*, *Anaesthesia*, 56 (2008), pp. 438–444. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.01717-5.x>.
- [9] S. C SILVA, A AND R. TAVARES, *An automatic facial expression recognition system evaluated by different classifiers*, X Workshop de Visão Computacional (WVC 2014), Uberlandia, Minas Gerais, Brazil, (2014).
- [10] T. CAPUTO AND T. RAMSAY, *Evaluation of the sedline to improve the safety and efficiency of conscious sedation*, *Baylor University Medical Center Proceedings*, 24 (2011), pp. 200–204. <https://doi.org/10.1080/08998280.2011.11928715>.
- [11] C.CHEN, *Artificial neural network for location estimation in wireless communication systems*, *Sensors*, 12 (2012), pp. 2798–2817. [10.3390/s120302798](https://doi.org/10.3390/s120302798).
- [12] T. CECIL AND G. REES, *The role of apnea in anesthesia for major surgery*, *British medical journal*, 2 (1952), pp. 891–892. [10.1136/bmj.2.4790.891](https://doi.org/10.1136/bmj.2.4790.891).
- [13] M. CHAN, B. CHENG, T. LEE, AND T. GIN, *Coda trial group. bis-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cog-*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

BIBLIOGRAPHY

- nitive decline*, J Neurosurg Anesthesiol, 25 (2013), pp. 33–42.
<https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3182712fba>.
- [14] F. CHENEY, K. POSNER, L. LEE, R. CAPLAN, AND K. DOMINO, *Trends in anesthesia-related death and brain damage*, Anesthesiology, 105 (2006), pp. 1081–6.
- [15] M. COPPENS, D. ELEVELD, AND J. PROOST, *An evaluation of using pharmacokinetic models to estimate pharmacodynamic parameters for propofol and bispectral index in children*, The American society of anesthesiology, (2011), pp. 83–93.
- [16] P. DAVIS, *Pharmacology of pediatric anesthesia*, Smith’s anesthesia for infants and Children, (2011).
- [17] E. EDGER, *The clinical use of desflurane*, Yale journal of biology and medicine, 66 (1993), pp. 491–500.
- [18] T. EGAN AND C. PINTO, *Remifentanil versus alfentanil: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers*, Anesthesiology, 84 (1996), pp. 821–833.
- [19] J. EICHHORN, *Renal failure following enflurane anesthesia*, Anesthesiology, 11 (1976).
- [20] J. FLOREZ, *Farmacologia humana*, Elsevier Masson, (2008).
- [21] C. FRALEY, *Bayesian regularization for normal mixture estimation and model-based clustering*, Journal of classification, 24 (2007).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VzdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

BIBLIOGRAPHY

- [22] A. GALENO, *Schnider model - propofol, modeling and control for personalized drug administration*, Portugal, (2012).
- [23] E. GARCIA, N. ARANGO, P. BABIANO, A. LLORENTE, C. CHIRROSA, L. MARTIN, L. GUARDO, J. CRESPO, L. RONCERO, AND J. VECINO, *Is it effective to monitor intraoperative awareness?*, *J Biomed Imag Bioeng*, 1 (2017), pp. 31–34. <https://www.alliedacademies.org/biomedical-imaging-and-bioengineering/current-issue.php>.
- [24] J. GAYNOR AND J. ANSERMINO, *Paediatric total intravenous anaesthesia*, *BJA Education*, 16 (2016), pp. 369–373. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw019>.
- [25] P. GLASS AND M. BLOOM, *Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers*, *Anesthesiology*, 86 (1997), pp. 836–847. <https://doi.org/10.1097/00000542-199704000-00014>.
- [26] L. GOLDMAN AND A. SCHAFER, *Internal Medicine*, Elsevier, 2015.
- [27] W. M. HADDAD, J. M. BAILEY, T. HAYAKAWA, AND N. HOVAKIMYAN, *Neural network adaptive output feedback control for intensive care unit sedation and intraoperative anesthesia*, *IEEE Transactions on Neural Networks*, 18 (2007), pp. 1049–1066.
- [28] T. HAWKLEY, *Isoflurane*, StatPearls Publishing, (2019).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

BIBLIOGRAPHY

- [29] A. HUDSON, *Pharmacology of inhaled anesthetics*, Pharmacology and Physiology for Anesthesia, (2019).
- [30] J. R. I MARTIN-MATEOS, JA MENDEZ AND A. LEON, *Modelling propofol pharmacodynamics using bis guided anaesthesia*, Anaesthesia, 68 (2013), pp. 1132–1140. <https://doi.org/10.1111/anae.12384>.
- [31] P. JOO AND P. JUN-BEOM, *History and application of artificial neural networks in dentistry*, European journal of dentistry, 12 (2018), pp. 594–601.
- [32] L. KEARSE AND C. ROSOW, *Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis*, Anesthesiology, 88 (1997), pp. 25–34. <https://doi.org/10.1097/00000542-199801000-00007>.
- [33] H. KELLY, *History and application of artificial neural networks in dentistry*, ARS journal, 30 (1960), pp. 947–954.
- [34] M. KERTAI AND E. WHITLOCK, *Brain monitoring with electroencephalography and the electroencephalogram bispectral index during cardiac surgery*, Anesthesia Analgesia, 114 (2012), pp. 533–546. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31823ee030>.
- [35] N. KORTTILA, M. ABDALLA, AND H. KERGER, *A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting*, The New England Journal of Medicine, 350 (2004), pp. 2441–2445. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032196>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdvIU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

BIBLIOGRAPHY

- [36] H. LAI AND M. LEE, *Propofol-based intravenous anesthesia is associated with better survival than desflurane anesthesia in pancreatic cancer surgery*, PLoS One, 15 (2020), p. 10.1371/journal.pone.0233598.
- [37] G. LANDONI, V. LOMIVOROTOV, AND C. NETO, *Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia for cardiac surgery*, The New England Journal of Medicine, 380 (2019), pp. 1214–1225. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816476>.
- [38] G. LI, M. WARNER, B. LANG, L. HUANG, AND L. SUN, *Epidemiology of anesthesia-related mortality in the united states, 199-2005*, Anesthesiology, 110 (2009), pp. 759–765. 10.1097/aln.0b013e31819b5bdc.
- [39] J. LIU AND H. SINGH, *Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedations*, Anesthesiology, 84 (1996), pp. 200–204. <https://doi.org/10.1097/00000542-199601000-00007>.
- [40] M. LOURAKIS, *A brief description of the levenberg-marquardt algorithm implemented*, Foundation for Research and Technology - Hellas (FORTH), 26 (2005).
- [41] D. MACKAY, *Bayesian interpolation*, Neural Computation, 4 (1992), pp. 415–447.
- [42] S. MAHMOOD AND A. PARCHANI, *Utility of bispectral index in the management of multiple trauma patients*, Anesthesiology, 5 (2014), pp. 141–142. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.141890>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

BIBLIOGRAPHY

- [43] S. MALAMED, *A Guide to Patient Management*, Saunders, 2010.
- [44] A. MARRERO, J. MENDEZ, J. REBOSO, I. MARTIN, AND J. CALVO, *Adaptive fuzzy modeling of the hypnotic process in anesthesia*, *Journal of clinical monitoring and computing*, 31 (2017), pp. 319–330.
<https://doi.org/10.1007/s10877-016-9868-y>.
- [45] I. MARTIN-MATEOS, J. M. PEREZ, J. R. MORALES, AND J. GOMEZ-GONZALEZ, *Adaptive pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling to predict propofol effect using bis-guided anesthesia*, *Computers in Biology and Medicine*, 75 (2016), pp. 173–180.
<https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2016.06.007>.
- [46] MASIMO, *Sedline' sedation monitor – quick reference guide*, Masimo, (2018).
- [47] MATLAB, *Matlab*, MathWorks, 6 (2013).
- [48] W. MCCULLOCH AND W. PITTS, *A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity*, *Bulletin of mathematical biophysics*, 5 (1943), pp. 115–133.
- [49] J. MENDEZ, A. LEON, A. MARRERO, J. GONZALEZ-CAVA, J. REBOSO, J. ESTEVEZ, AND J. G.-G. JF., *Artificial intelligence in medicine*, *Improving the anesthetic process by a fuzzy rule based medical decision system*, 84 (2018), pp. 159–170.
<https://doi.org/10.1016/j.artmed.2017.12.005>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

BIBLIOGRAPHY

- [50] J. MENDEZ, S. TORRES, AND H. REBOSO, *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, *Computers in Biology and Medicine*, 12 (2009), pp. 727–734.
- [51] J. MIRENDA, *Propofol as used for sedation in the icu*, *CHEST Journal*, 108 (1995), pp. 539–548. <https://doi.org/10.1378/chest.108.2.539>.
- [52] M. MOLLER, *A scaled conjugate gradient algorithm for fast supervised learning*, *Neural Networks*, 6 (1991), pp. 525–533.
- [53] —, *A new neural network approach for face recognition based on conjugate gradient algorithms and principal component analysis*, *Journal of mathematics and computer science*, 6 (2013), pp. 166–175.
- [54] D. MORLEY AND P. MAINLAND, *Closed loop control of anesthesia: as assessment of bispectral index as the target control*, (2000), p. .
- [55] W. MORTON, *Collection of william t. g. morton materials*, *Wellesley historical society*, (1847), pp. <https://www.woodlibrarymuseum.org/history-of-anesthesia/>.
- [56] G. NASIRA AND T. BALAJI., *Multifacility location problem using scaled conjugate gradient algorithm under triangular area constraints*, *International Journal of Computer Applications*, (2010).
- [57] A. NIMMO, A. ABSALOM, O. BAGSHAW, A. BISWAS, T. COOK, A. COSTELLO, S. GRIMES, D. MULVEY, S. SHINDE, T. WHITEHOUSE, AND M. WILES, *Guidelines for the safe practice of total*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

BIBLIOGRAPHY

- intravenous anaesthesia (tiva): Joint guidelines from the association of anaesthetists and the society for intravenous anaesthesia*, *Anaesthesia*, 74 (2019), pp. 211–224. <https://doi.org/10.1111/anae.14428>.
- [58] F. NOGUEIRA, T. MENDONCA, AND P. ROCHA, *Positive state observer for the automatic control of the depth of anesthesia—clinical results*, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2019 *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 171 (2019), pp. 99–108.
- [59] G. PATRICK, *Introduction to medical chemical*, Oxford University Press, (2012).
- [60] A. PERSKY, *Foundations in Pharmacokinetics*, UNC Press, 2013.
- [61] L. PRICHEP, L. GUGINO, J. CHABOT, B. HOWARD, H. MERKIN, AND L. TOM, *The patient state index as an indicator of the level of hypnosis under general anaesthesia*, *British Journal of Anaesthesia*, 92 (2004), pp. 393–399. <https://doi.org/10.1093/bja/ae082>.
- [62] J. REBOSO, J. MENDEZ, H. REBOSO, AND A. LEON, *Design and implementation of a closed-loop control system for infusion of propofol guided by bispectral index (bis)*, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 56 (2012), pp. 1032–1041. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02738.x><https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2016.08.019>.
- [63] A. RIGOUZZO, F. SERVIN, AND I. CONSTANT, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of propofol in children*, *Anesthesiology*, 113 (2010), pp. 343–352. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e4f4ca>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VzdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

BIBLIOGRAPHY

- [64] M. A. S. AYAT, H. FARAHANI, *A comparison of artificial neural networks learning algorithms in predicting tendency for suicide*, *Neural computation and applications*, 23 (2012), pp. 1381–1386.
- [65] G. SCHNIDER AND S. HEGLMEIER, *Patient state index (psi) measures depth sedation in intensive care patient*, *Intensive Care Medicine*, 30 (2004), pp. 213–216. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2092-5>.
- [66] T. SCHNIDER, C. MINTO, AND P. GAMBUS, *The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers*, *Anaesthesia*, 88 (1998), pp. 1170–1182. <https://doi.org/10.1097/00000542-199805000-00006>.
- [67] N. SHUKLA, *Random forest v/s scaled conjugate gradient to predict diabetes mellitus*, *International Journal of Computational Intelligence Research*, 12 (2016).
- [68] M. SOEHLE, R. ELLERKMAN, AND M. MATTHIAS, *Comparison between bispectral index and patient state index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane*, *Perioperative Medicine*, 109 (2008), pp. 799–805. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181895fd0>.
- [69] D. SORAYA AND G. KIREN, *Clinical Pharmacokinetics*, Pharmaceutical Press, 2006.
- [70] J. TANG, M. ECKENHOFF, AND R. ECKENHOFF, *Anesthesia and the old brain*, *Anesthesia and Analgesia*, 110 (2010), pp. 421–426. <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181b80939>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829

Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58

BIBLIOGRAPHY

- [71] A. TEALAB, H. HEFNY, AND A. BADR, *Forecasting of nonlinear time series using ann*, Future Computing and Informatics Journal, 2 (2017), pp. 39–47.
- [72] M. TWITE, J. ZUCK, J. GRALLA, AND R. FRIESSEN, *Pediatric critical care medicine*, Perioperative Medicine, 6 (2005), pp. 684–53.
- [73] L. WADE, *Organic chemistry*, Pearson education, 7 (2010).
- [74] P. WARPECHOWSKI AND A. SANTOS, *Effects of propofol on the cardiac conduction system*, Rev Bras Anesthesiol, 60 (2010), pp. 438–444.
- [75] R. WESTHOUSE AND B. CAR, *Cancer Immunotherapy*, Academic Press, 2007.
- [76] W. WONG AND E. CHEE, *Recurrent neural network-based model predictive control for continuous pharmaceutical manufacturing*, Mathematics, 6 (2018), p. <https://doi.org/10.3390/math6110242>.
- [77] WOOD, *History of anesthesia*, Wood library and museum., (2010).
- [78] S. L. X. FU AND M. FAIRBANK, *Training recurrent neural networks with the levenbetg-marquardt algorithm for optimal control of a grid connected converter*, IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems, 26 (2014).
- [79] H. YU, *Advances learning algorithms of neural networks*, Auburn University, (2011).
- [80] R. ZIEGLER, *Levenberg-marquardt filter for orbit estimation*, San Jose State University, (2019).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdviOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2864829 Código de verificación: VZdViOU2

Firmado por: Gerardo Alfonso Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/09/2020 10:24:39
Santiago Torres Álvarez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:00:32
Juan Albino Méndez Pérez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/09/2020 11:46:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/10/2020 15:26:58