

ACTUALIZACIONES E INNOVACIONES TECNOLÓGICAS

# Desarrollo de una aplicación informática para la administración de anestesia intravenosa

Francisco Javier Gómez Oquendo, MD\*, Pedro Arango Castro, MD\*\*,  
Jorge Andrés Ruiz, MD\*\*\*, Juan Manuel Fernández, MD\*\*\*

## RESUMEN

**Objetivo:** Desarrollar una aplicación informática para la administración de anestesia intravenosa en modo de concentración sitio efectivo

**Métodos:** Para lograr esto se implementan diferentes subsistemas: un modelo multicompartimental de distribución de fármacos en el cuerpo humano, un algoritmo para determinar la curva de velocidades a las que debe infundirse el anestésico propofol, para obtener el efecto de anestesia general, un protocolo de comunicación para enviar el vector de velocidades a una bomba de infusión convencional y la simulación de un lazo de realimentación para controlar todo el sistema a partir del índice bi-espectral que se utiliza como indicador de la profundidad de anestesia.

**Resultado:** Se crea un instrumento versátil, con funciones similares a las de los equipos comerciales y con una interfaz interactiva, que facilita la operación por parte del anestesiólogo desde un computador convencional.

**Conclusiones:** Se ha implementado una herramienta informática dotada de un modelo farmacocinético multicompartimental de gran interés académico y clínico, que tal y como se ha demostrado de forma cuantitativa, proporciona idénticos resultados a los ofrecidos por equipos comerciales; con importantes ventajas adicionales como una interfaz de usuario interactiva y la posibilidad de administrar anestesia total intravenosa.

**Palabras claves:** Propofol, farmacocinética, farmacodinamia, anestesia total intravenosa.

## SUMMARY

**Objective:** To develop a software for the administration of intravenous anesthesia in the mode of effective site concentration.

**Methods:** In order to achieve this, different subsystems are implemented: First, multi-compartment drug distribution model in the human body, an algorithm to determine the curve of speeds at which the anesthetic Propofol must be infused to obtain the effect of general anesthesia. Second, a communication protocol for sending the vector of speeds to a conventional infusion pump and finally, the simulation of a re-feeding loop to control all the system starting with the bi-spectral index which is used as an indicator of the depth of the anesthesia.

**Results:** A versatile instrument is created, with similar services to those of the commercial equipments and with an interactive interface; same which makes the operation easier for the anesthesiologist from a conventional computer.

Tercer premio concurso Jorge Colmenares, XXVIII Congreso Colombiano de Anestesiología, marzo 2009, Bogotá

\* Profesor Asociado Servicio de Anestesia Universidad de Antioquia. Anestesiólogo IPS Universitaria, email: fajago@une.net.co

\*\* Anestesiólogo Universidad de Antioquia

\*\*\* Bioingeniero Universidad de Antioquia

Recibido para publicación 3 de febrero 2009. Aceptado para publicación abril 14 de 2009.

**Conclusions:** A software tool has been implemented and equipped with a multi-compartmental pharmacological model of great academic and clinical interest, which, as proved in a quantitative way, gives identical results as those offered by the commercial equipments. This brings important additional advantages as those of an interactive user interface as well as the possibility to administer total intravenous anesthesia.

**Key words:** Propofol, pharmacokinetic, pharmacodynamics, total intravenous anesthesia. (TIVA)

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La administración de TIVA se puede hacer de dos maneras diferentes: usando velocidades de infusión continuas que el anestesiólogo administra manualmente, o mediante bombas de infusión que pueden ser controladas por un computador mediante un algoritmo que basado en modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos calcula las velocidades de infusión requeridas para mantener estable la concentración de fármaco previamente establecida por el anestesiólogo. Esta última metodología ha sido denominada infusión controlada por concentración objetivo (TCI, acrónimo en inglés) y básicamente puede ser de dos tipos: TCI plasmática (TCIp) y TCI en sitio efectivo (TCIe). En TCIP el objetivo es mantener constante la concentración en plasma y en TCIe hacer lo propio con la concentración en el sitio efectivo<sub>5</sub>.

Hace aproximadamente 30 años se han venido desarrollando en las universidades y centros de investigación de Sudáfrica, Europa, Australia y Estados Unidos sistemas para la administración de fármacos asistidos por computador<sub>1</sub>, y a pesar de que la administración TCIe describe mejor el comportamiento del efecto del fármaco en el paciente<sub>5,6</sub>, al modificar la concentración objetivo, dispositivos comercialmente disponibles, tales como el Diprifusor (AztraZeneca), OTCI (B. Braun) y Base Primea (Fresenius) utilizan el método TCIP<sub>5</sub>.

Los sistemas mencionados anteriormente funcionan en lazo abierto, donde el anestesiólogo varía la concentración objetivo de acuerdo a los signos vitales del paciente. Con la aparición de procesadores más rápidos y la disponibilidad de monitores más confiables para medir el efecto de los fármacos, la automatización aplicada a la anestesiología ha ganado popularidad y recientemente se han publicado trabajos acerca de la aplicación de anestesia en lazo cerrado<sub>7</sub>.

Los sistemas en lazo cerrado son aquellos capaces de tomar decisiones para alcanzar y mantener estable la profundidad de anestesia (PDA) en el paciente con base en una señal de realimentación<sub>8</sub>. La señal de realimentación ideal, sería en este caso un indicador de la PDA del paciente, pero como el nivel de dicha variable no puede ser medido directamente,

se han desarrollado monitores que a partir del procesamiento digital de la señal electroencefalográfica (EEG) o los potenciales evocados, estiman el nivel de PDA del paciente. Dentro de estos sistemas los indicadores más comunes para conformar la realimentación son: el índice bi-espectral (BIS, Aspect Medical Systems Inc., Newton, MA, USA), la latencia media del potencial evocado auditivo (AEPindex, Kenny et al.)<sub>7</sub> y la entropía (Datex-Ohmeda ).

El objetivo es desarrollar una aplicación informática para la administración de anestesia intravenosa en modo de concentración sitio efectivo y en modo de simulación un sistema en asa cerrada basado en la realimentación del monitoreo de la profundidad anestésica con el BIS.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Es un diseño experimental. El modelo farmacocinético empleado fue el de Marsh, que fue desarrollado para el propofol, un inductor de uso cotidiano en los quirófanos y del cual se deriva uno de los modelos farmacocinéticos más aceptados a nivel mundial, implementado en el Diprifusor®<sub>1</sub>. Utilizando este modelo se implementó en el programa de Matlab un algoritmo desarrollado por Shafer y colaboradores<sub>9</sub> para el cálculo de las velocidades de infusión con el fin de mantener constante la concentración de fármaco en el cerebro. Luego, analizando el protocolo de comunicación entre un programa para el control de bombas de infusión denominado Stanpump y la bomba de infusión Graseby 3400® se implementó en Labview un programa para la comunicación con la bomba de infusión. Por último se desarrolló un lazo de realimentación que simula valores del índice bi-espectral (BIS), una medida de la PDA, y se transformaron por medio de una regresión cuadrática los datos de PDA en datos de concentración en el cerebro. Esta concentración fue ingresada al algoritmo para el cálculo de las velocidades de infusión y de esta manera se obtuvo un sistema en lazo cerrado.

Los datos obtenidos mediante el simulador desarrollado fueron comparados con la información arrojada por Stanpump y se obtuvo una correlación del 99% para los perfiles de concentración en sitio efectivo y en plasma.

El programa desarrollado fue probado en una rinoplastia en la IPS de la Universidad de Antioquia, la anestesia general fue considerada exitosa por el grupo de anestesiología y el paciente reportó satisfacción con respecto a la técnica anestésica.

Para su elaboración el proyecto se dividió en las siguientes fases:

Fase 1: Desarrollo de un simulador multicompartimental.

Fase 2: Implementación de un algoritmo para el cálculo de la velocidad de infusión en modo TCIE.

Fase 3: Protocolo de comunicación con la bomba de infusión Graseby 3400.

Fase 4: Implementación a modo de simulación de un lazo de realimentación e integración de las fases anteriores para obtener un sistema en lazo cerrado.

## Modelo matemático

El comportamiento farmacocinético de la mayoría de fármacos es descrito mediante una función poli-exponencial, descrita por la ecuación 1.

$$C_p(t) = \sum_{i=1}^n C_i * e^{-\lambda_i * t} \quad (1)$$

Donde  $t$  es el tiempo,  $\lambda_i$  representa las constantes de velocidad y la suma de  $C_1, \dots, C_n$  es igual a la concentración presente en  $t = 0$  luego de aplicar un bolo. En la práctica usualmente  $n$  es fijado en 2 o 3.

Esta función poli-exponencial puede ser matemáticamente transformada en un modelo compartimental, el cual consiste en un número finito de subsistemas homogéneos, bien mezclados y agrupados, los cuales se denominan compartimentos, estos

intercambian materia entre sí y con el medio, de tal manera que su comportamiento puede ser descrito por ecuaciones diferenciales de primer orden<sup>10</sup>. En la figura 1 se muestra una representación del modelo implementado y en las ecuaciones 2 a 5 se presenta el modelado mediante ecuaciones diferenciales.

$$\frac{dA_1}{dt} = A_2(t) * k_{21} + A_3(t) * k_{31} + A_4(t) * k_{41} - A_1(t) * (k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{14}) + I \quad (2)$$

$$\frac{dA_2}{dt} = A_1(t) * k_{12} - A_2(t) * k_{21} \quad (3)$$

$$\frac{dA_3}{dt} = A_1(t) * k_{13} - A_3(t) * k_{31} \quad (4)$$

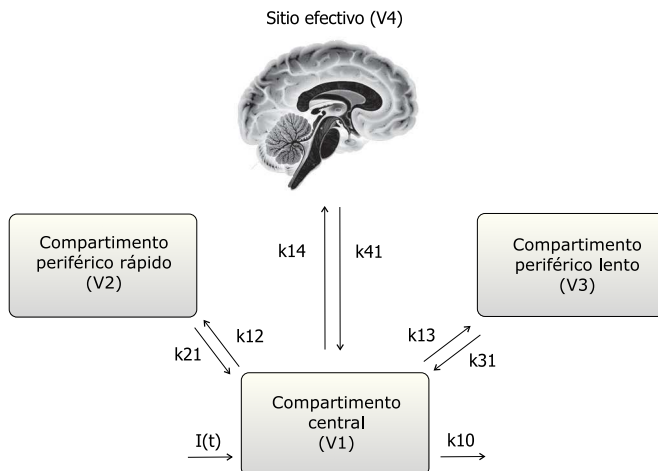
$$\frac{dA_4}{dt} = A_1(t) * k_{14} - A_4(t) * k_{41} \quad (5)$$

Donde  $A_1, A_2, A_3$  y  $A_4$  representan la concentración instantánea en cada uno de los compartimentos,  $K_{ij}$  son las constantes de transferencia del compartimento  $i$  al  $j$ ,  $t$  el tiempo e  $I$  es la velocidad de infusión.

El modelo presentado es lineal con respecto a la dosis e invariante en el tiempo con respecto a las constantes farmacocinéticas, por tanto si la dosis se dobla, la concentración en los compartimentos también y si se suministran múltiples dosis secuenciales, la respuesta es la superposición de la contribución de cada dosis desplazada en el tiempo<sup>11</sup>. Se considera una farmacocinética arterial debido a que la farmacocinética venosa presenta un retraso entre la aplicación del bolo y el pico máximo alcanzado en la concentración plasmática.

El cuarto compartimento o compartimento de sitio efectivo se implementa para correlacionar mejor la farmacocinética con la farmacodinámica, debido a que al adicionar este compartimento se predicen mejor los efectos de los fármacos con respecto al tiempo<sup>5,6</sup>.

El fármaco inicialmente se administra en el compartimento central V1 y luego se distribuye a los compartimentos periféricos (ver figura 1). V2 es el compartimento que entra en equilibrio de manera rápida con el compartimento central y comprende los órganos que presentan una mayor perfusión sanguínea, tales como el corazón, el cerebro, el hígado y los pulmones; este compartimento es llamado el compartimento periférico rápido y V3 comprende



**Figura 1:** Modelo farmacocinético de 4 compartimentos.

los órganos de baja perfusión y es denominado compartimento periférico lento. La suma de todos los volúmenes en los compartimentos es el volumen de distribución en estado estable.

### Cálculo de la velocidad de infusión

Para la implementación del algoritmo que permite calcular la velocidad de infusión se utiliza el algoritmo propuesto por Shafer y colaboradores<sup>9</sup>, que consiste en una discretización del modelo multicompartmental resuelto mediante métodos iterativos.

A continuación se describe la metodología utilizada para implementar el algoritmo de cálculo de velocidad de infusión.

#### Discretización

La discretización es fundamental para encontrar la velocidad de infusión mediante métodos computacionales. Se realiza aplicando el método de Euler a las ecuaciones 2 a 5, así:

$$\frac{\Delta A_1}{\Delta t} = A_2(\Delta t) * k_{21} + A_3(\Delta t) * k_{31} + A_4(\Delta t) * k_{41} - A_1(\Delta t) * (k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{14}) + I \quad (6)$$

$$\frac{\Delta A_2}{\Delta t} = A_1(\eta \Delta t) * k_{12} - A_2(\eta \Delta t) * k_{21} \quad (7)$$

$$\frac{\Delta A_3}{\Delta t} = A_1(\eta \Delta t) * k_{13} - A_3(\eta \Delta t) * k_{31} \quad (8)$$

$$\frac{\Delta A_4}{\Delta t} = A_1(\eta \Delta t) * k_{14} + 4(\eta \Delta t) * k_{41} \quad (9)$$

Donde  $A_1, A_2, A_3$  y  $A_4$  representan la concentración instantánea en cada uno de los compartimentos,  $k_{ij}$  son las constantes de transferencia del compartimento  $i$  al  $j$ ,  $n$  el contador de iteraciones,  $\Delta t$  el intervalo de tiempo, definido como 1 segundo, e  $I$  la velocidad de infusión.

#### Respuesta al escalón unitario

La evaluación de la respuesta ante un escalón unitario da una idea del comportamiento temporal del sistema cuando se aplica un bolo del fármaco. Este cálculo se realiza solo una vez y puede hacerse antes de comenzar la infusión. La curva de respuesta representa el comportamiento del sistema luego de infundir durante 10 segundos a una velocidad de 1 ug/s, dando como resultado la caracterización del sistema en términos de la concentración máxima y del tiempo pico (tpico), que corresponde al tiempo en el cual se alcanza dicha concentración. Estos

valores son necesarios para calcular la velocidad de infusión que consigue mantener constante la concentración del fármaco en el cerebro.

#### Cálculo de la cantidad remanente de fármaco

En la primera iteración del algoritmo la concentración remanente de fármaco es igual a cero. Luego, a partir de las ecuaciones 6 a 9 con  $I$  igual a cero, se calculan las concentraciones de fármaco remanentes, lo que se denomina respuesta de entrada cero (IZR), es decir la concentración residual en los compartimentos cuando no se infunde fármaco.

### Cálculo de la velocidad de infusión instantánea

Teniendo en cuenta que el modelo farmacocinético es lineal e invariante con el tiempo (LTI) se puede aplicar el teorema de superposición representado por la ecuación 1, donde la respuesta total del sistema es igual a la suma de la respuesta de entrada cero (IZR) y la respuesta de estado cero (SZR), siendo esta última la respuesta del sistema al escalón unitario multiplicada por la velocidad de infusión.

$$A_4 = B_4[j] + E[j] * I \quad (10)$$

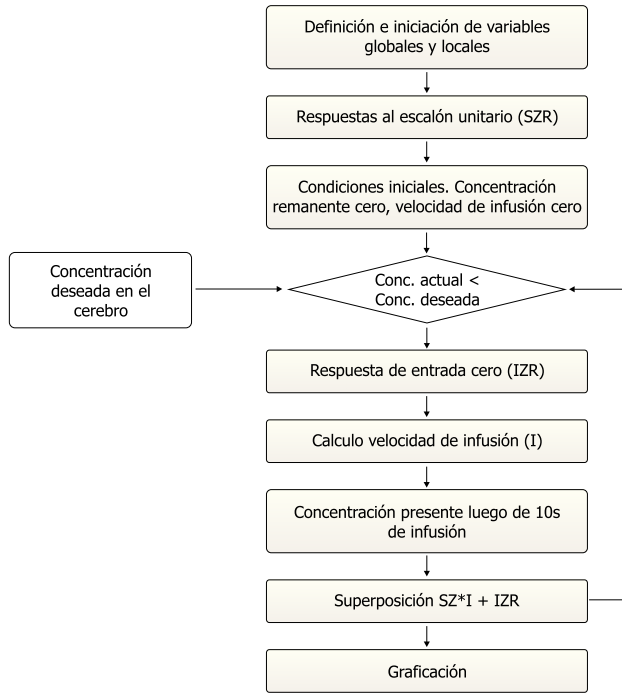
Donde  $A_4$  es la concentración en sitio efectivo o en el compartimento cuatro,  $B_4$  la concentración remanente en el mismo compartimento o IZR,  $E$  la respuesta al escalón unitario,  $I$  la velocidad de infusión y  $j$  el instante de tiempo discreto.

Despejando  $I$  de la ecuación 10, reemplazando  $A_4$  por la concentración deseada en el sitio efectivo y a  $j$  por la muestra correspondiente al tiempo pico ( $j_{pico}$ ), que representa el tiempo en el cual la ecuación 10 alcanza su máximo, se obtiene la siguiente ecuación:

$$I = \frac{\text{Concentración objetivo} - B_4[j_{pico}]}{E[j_{pico}]} \quad (11)$$

Donde  $I$  es la velocidad de infusión necesaria para alcanzar la concentración deseada. El inconveniente con la ecuación 11 radica en que  $j_{pico}$ , varía con la concentración remanente de fármaco. Por tanto para resolver dicha ecuación es necesario considerar los siguientes aspectos que se exponen mediante un diagrama de flujo en la figura 2:

1. Suponer un valor para  $j_{pico}$  entre el tiempo actual y  $t_{pico}$ , denominado  $j_{po}$ .



**Figura 2.** Diagrama de flujo del algoritmo para calcular el perfil de velocidades de infusión.

- Reemplazar el valor anterior en la ecuación 10 y obtener  $I$ .
- Luego se reemplaza la  $I$  obtenida en el paso anterior en la ecuación 9 y se calcula el tiempo en el cual se obtiene la máxima concentración ( $j_{p1}$ ).
- Si el tiempo en  $j_{p1}$  corresponde con  $j_{po}$ , se ha encontrado el  $j_{pico}$  y por tanto la velocidad de infusión.
- Si  $j_{p1}$  y  $j_{po}$  no corresponden, se reemplaza  $j_{po}$  por  $j_{p1}$  y se repite el procedimiento a partir del numeral 2 hasta que el algoritmo converja.

*Actualización de los valores de concentración en los cuatro compartimentos*

A partir de la velocidad de infusión calculada mediante el procedimiento descrito en el apartado anterior y mediante las ecuaciones 6 a 9 y 12 a 15, se actualizan las concentraciones en los diferentes compartimentos.

$$A_1 = \Delta A_1 + A_1 \quad (12)$$

$$A_2 = \Delta A_2 + A_2 \quad (13)$$

$$A_3 = \Delta A_3 + A_3 \quad (14)$$

$$A_4 = \Delta A_4 + A_4 \quad (15)$$

Donde  $A_i$  es la concentración presente en el compartimento  $i$  y  $\Delta A_i$  el cambio en la concentración.

La figura 2 muestra el diagrama de bloques utilizado para la implementación del algoritmo en Matlab.

### Comunicación con la bomba de infusión

Para esta etapa se hizo uso de una bomba de infusión Graseby 3400 y de un computador ejecutando el programa Stanpump, el cual es de libre acceso y se puede descargar del sitio web <http://anesthesia.stanford.edu.co/pkpd/Target%20Control%20Drug%20Delivery/>, este programa fue desarrollado por Shafer y colaboradores como parte de su programa de investigación en control computarizado de bombas de infusión en la Universidad de Stanford (EU).

En un computador se ejecutó el programa Stanpump y en otro el programa Protocol analyzer, se estableció la comunicación entre el programa Stanpump y la bomba de infusión y al mismo tiempo se monitoreó la información que permitía el control de la bomba.

El aspecto de la información obtenida se muestra en la figura 3, en la columna izquierda de la pantalla están los comandos enviados y recibidos por la bomba de infusión en código hexadecimal y en la columna derecha se puede apreciar la traducción a formato ASCII.

41 0D 0A 3C 54 4F 54 4C 3E 42 44 0D 3C 4F 48 54	A.<TOTL>BD.<DKT
4F 54 4C 53 54 42 59 3D 3E 43 39 0D 0A 3C 43 48	OTLSTBYD>CG.<CH
47 52 3D 3E 43 45 0D 3C 4F 48 43 48 47 52 53 54	GRD>CE.<DKCHGRST
42 59 3D 3E 41 41 0D 0A 3C 54 4F 54 4C 3E 42 44	BYD>AA.<TOTL>BD
TXD	RXD

**Figura 3.** Protocolo de comunicación Graseby 3400

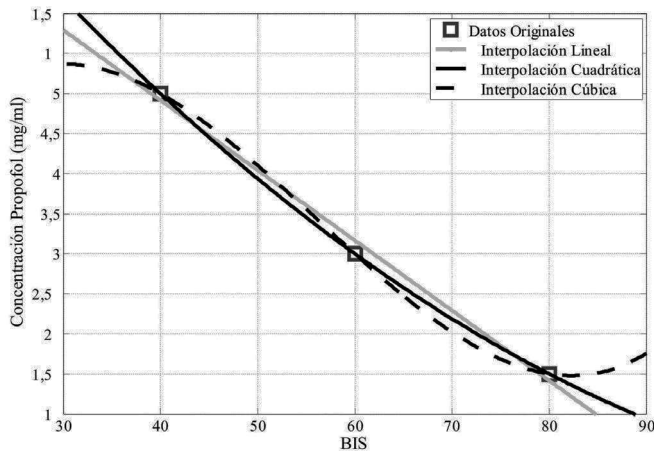
### Sistema en lazo cerrado

Para que una señal de realimentación pueda ser ingresada al calculador de velocidades de infusión explicado en la sección 2.2.4. es necesario hacer una transformación del dominio de la farmacodinámica al dominio de la farmacocinética, ya que los datos

de entrada al calculador son concentraciones de fármaco en el cerebro y la señal de realimentación está en términos de PDA.

Se estableció una correspondencia entre la concentración de fármaco y el índice BIS, la cual se presenta a continuación:

- La concentración de despertar es alrededor de 1.5 ug/ml
- Concentraciones de 3 a 5 ug/ml corresponden al rango apto para procedimientos quirúrgicos, correspondiente a un rango de BIS entre 60 y 40, respectivamente.
- El tiempo requerido para que el BIS, luego de la primera infusión de Propofol pase de un valor de 100 a uno de 40, es de 1 a 2 minutos.



**Figura 4.** Regresión BIS-concentración propofol.

Utilizando los valores de dicha correspondencia, se realizaron diferentes regresiones las cuales se presentan en la figura.

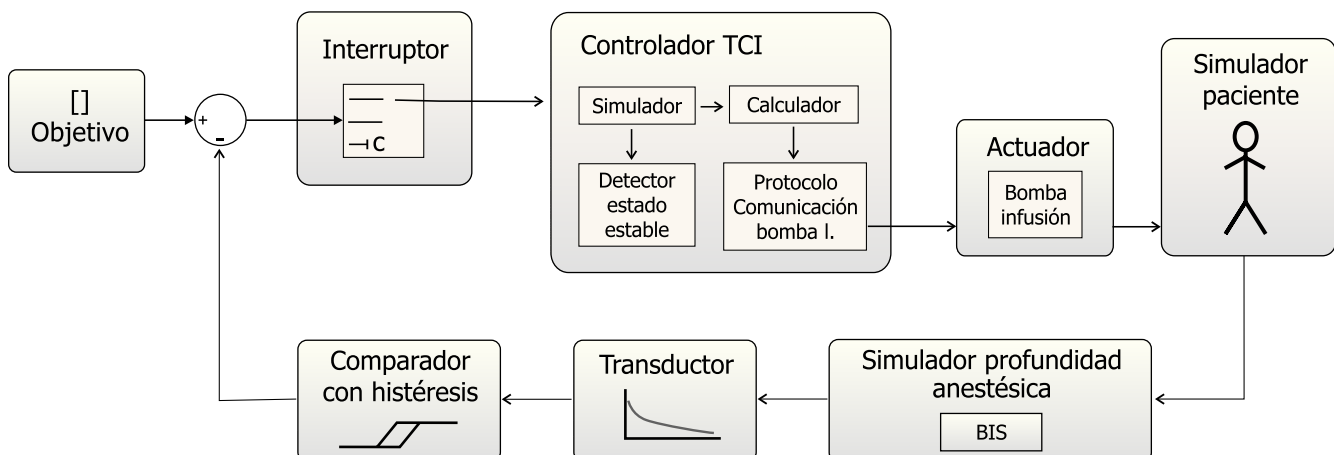
Como puede verse en la figura 4, la regresión que mejor se ajusta a los valores es la cuadrática, dado que presenta la menor norma residual. La ecuación obtenida mediante la regresión conforma lo que se denominó el transductor BIS-Concentración sitio efectivo.

Adicionalmente la anestesia IV presenta un rango terapéutico definido para un índice del BIS entre 60 y 40, lo cual corresponde a una concentración en sitio efectivo de 3 y 5 ug/ml respectivamente, cuando el paciente se encuentra en este rango presenta una PDA adecuada, pero si el índice de BIS es menor de 40 el paciente se encuentra en un estado demasiado profundo y si es mayor de 60 empieza a recuperar, la conciencia. Por tanto el lazo de realimentación debe implementar un comparador, el cual determina si la señal de realimentación se encuentra o no dentro del rango terapéutico y de acuerdo a esto tomar acciones de control.

De esta forma se ha diseñado un sistema de control TCI en lazo cerrado, en el cual el brazo de realimentación consiste de una lectura del BIS, un transductor BIS-concentración y un comparador en modo de simulación.

La última fase del proyecto consiste en tomar lo necesario de las fases anteriormente explicadas, para formar un sistema de lazo cerrado y así aplicar anestesia IV utilizando el fármaco Propofol.

Para integrar todas estas fases, se ha diseñado la configuración de control representada en la figura 5.



**Figura 5.** Diagrama de Bloques del sistema en lazo cerrado.



La filosofía general del diseño consiste en que inicialmente el usuario establece una concentración objetivo, el controlador calcula el vector de velocidades y utilizando el protocolo de comunicación controla la bomba para que infunda las velocidades calculadas, hasta este momento el control es en lazo abierto, pero una vez el controlador TCI por medio del detector de estado estable encuentra que la concentración objetivo ha sido alcanzada y el sistema se ha estabilizado, cambia de posición el interruptor y cierra el lazo de realimentación. A partir de este momento se lee el valor de BIS en el que se encuentra el paciente, se realiza la transducción correspondiente a un valor específico de concentración objetivo y a través de un comparador se aplica un nuevo valor objetivo al interruptor. Dicho nuevo valor objetivo corresponde a la diferencia entre el objetivo inicial y el actual medido mediante el índice BIS.

## RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos con el sistema de administración de anestesia IV diseñado. Se presenta primero una comparación del simulador farmacocinético implementado (FARMACOSIM) con el sistema comercial STANPUMP, posteriormente se simula la administración de anestesia a un paciente con tabaquismo y HTA controlada (ASA2), y finalmente se presentan los resultados obtenidos al utilizar el sistema en una cirugía bajo anestesia total intravenosa.

### Validación del simulador farmacocinético

Con el fin de validar el simulador farmacocinético desarrollado, se compara el FARMACOSIM con el programa STANPUMP. La información antropométrica y la configuración de la anestesia general se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1**

Parámetros ingresados para la validación

Peso (Kg)	Estatura (cm)	Edad	Dosis (ml)	Concentración propofol (ug/ml)	Modelo
60	1,70	22	1,2	10	Marsh

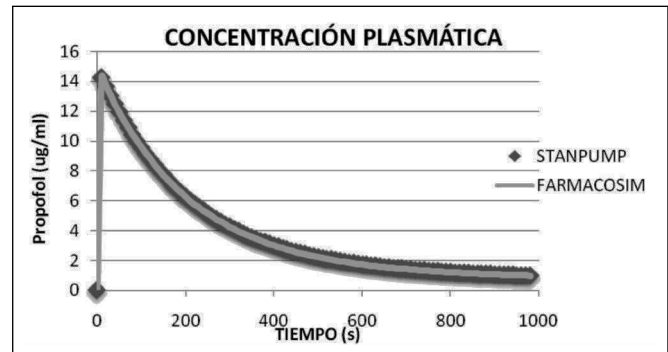
Los resultados de las simulaciones con los dos sistemas se presentan en la figura 6 y los índices de correlación obtenidos entre las dos simulaciones se presentan en la tabla 2.

Se puede observar en la figura 6 que las dos gráficas tienen un comportamiento idéntico, como lo demuestra el elevado índice de correlación en la tabla 2.

**Tabla 2**

Comparación de concentraciones en plasma a partir de un bolo de 12mg. FARMACOSIM se refiere a la simulación realizada en Matlab en este proyecto y STANPUMP es el modelo comercial.

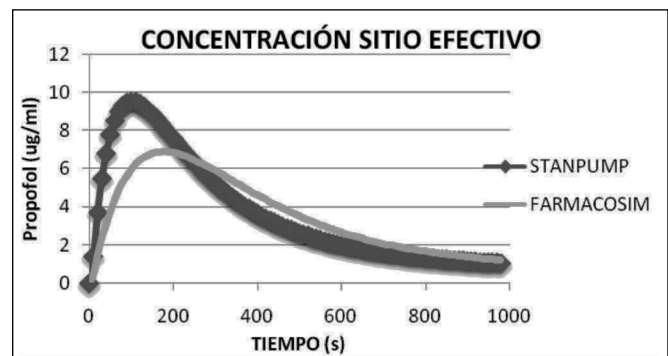
	FARMACOSIM	STANPUMP
Concentración máxima alcanzada (ug/ml)	0,85760	0,85946
Tiempo pico (s)	<10s	<10s
Índice de correlación entre las curvas	0,99	



**Figura 6.** Comparación del perfil de concentración en plasma, usando el simulador desarrollado (FARMACOSIM) y STANPUMP.

De los resultados anteriores se puede inferir que la respuesta del compartimento central es casi instantánea si se parte de condiciones iniciales iguales a cero. Es decir, al comienzo de la inducción de anestesia se podría llegar casi instantáneamente a la concentración deseada en plasma si fuera posible administrar el fármaco a una velocidad muy alta.

Otro resultado interesante en la comparación es la respuesta obtenida para el cuarto compartimento (sitio efectivo – figura 7), dados los mismos parámetros de infusión expuestos en la tabla 1.



**Figura 7.** Comparación del perfil de concentración en sitio efectivo, usando FARMACOSIM y STANPUMP.

La concentración máxima, el tiempo pico y el índice de correlación correspondientes al sitio efectivo se presentan en la tabla 3.

**Tabla 3**

Comparación de concentraciones en sitio efectivo a partir de un bolo de 12mg.

	STANPUMPFARMACOSIM
Concentración máxima alcanzada (µg/ml)	0,57180,41371
Tiempo pico (s)	1 min 40 s3 min 0 s
Índice de correlación entre las curvas	0,87

Los resultados anteriores muestran que hay diferencia entre los dos simuladores. Estos resultados han exigido una revisión más completa de la versión utilizada de STANPUMP, tras la cual se ha encontrado una inconsistencia en la selección del modelo, pues aunque se escoja una simulación con el modelo de Marsh, el programa siempre simula con el modelo de Schnider, el cual predice un tiempo

menor para alcanzar la concentración objetivo<sub>12</sub>. Con el fin de corroborar el error detectado, se modifican las constantes  $K_{41}$  y  $K_{14}$  relacionadas con la transferencia desde y hacia el sitio efectivo según el modelo de Schnider<sub>13</sub> y se obtienen los resultados presentados en la figura 8 y la tabla 4.

A modo de verificación adicional se realizaron más pruebas con diferentes dosis, obteniendo resultados semejantes, por lo cual se puede inferir que dados los coeficientes de correlación expuestos, los dos simuladores entregan perfiles farmacocinéticos equivalentes. Aun cuando ésta prueba no valida el valor de las concentraciones expresadas, resulta ser una alternativa viable ya que el STANPUMP ha sido validado y aceptado a lo largo de las últimas décadas.

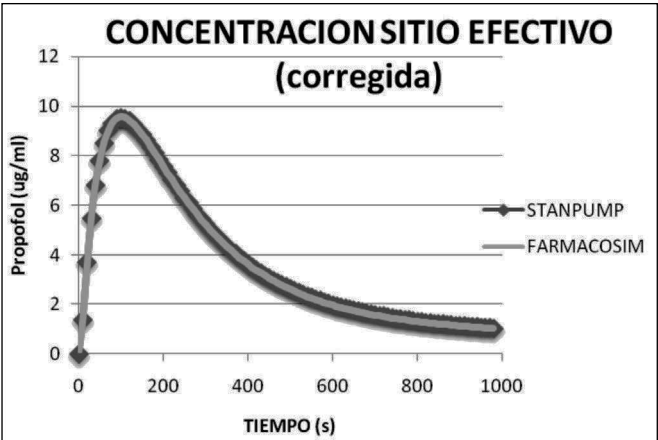
**Simulación paciente clasificado como ASA II**

Con el fin de verificar la eficiencia del sistema de administración de anestesia IV en lazo cerrado, se ha simulado en un paciente clasificado como ASA-II con antecedentes de tabaquismo y presión arterial alta, debido a que este tipo de pacientes pueden presentar una mayor resistencia enzimática a los fármacos y por tanto para una concentración objetivo de 3 ug/ml no alcanza el rango terapéutico. Con el fin de simular estas condiciones se escogen valores del BIS que estén por encima de 60 y paulatinamente vayan disminuyendo debido al aumento en la concentración objetivo provocada por los cambios inducidos por la realimentación. Los valores de la simulación del BIS se presentan en la tabla 5.

**Tabla 5**

BIS simulado para pacientes tipo ASA-II

BIS	70	65	60	60	60	60	50	40	40	45
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----



**Figura 8.** Curvas de concentración del sitio efectivo, con  $k_{41}$  y  $k_{14}$  corregidas.

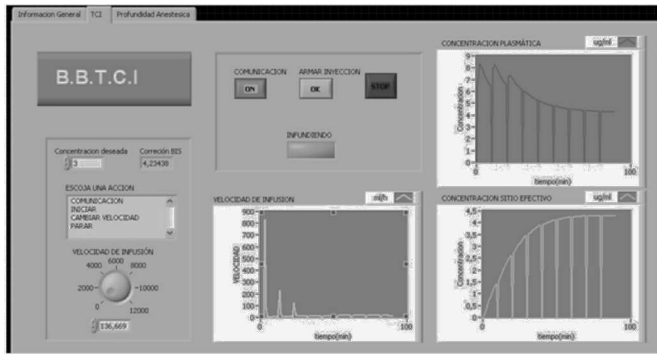
**Tabla 4**

Comparación de concentraciones en sitio efectivo a partir de un bolo de 12mg, con las constantes corregidas.

	FARMACOSIM	STANPUMP
Concentración máxima alcanzada (µg/ml)	0,57413	0,5718
Tiempo pico (s)	1 min 40 s	1 min 40 s
Índice de correlación entre las curvas	0,99	

En la figura 9 se presenta la interfaz gráfica del sistema de administración de anestesia compuesto por una serie de selectores utilizados para realizar la configuración de la anestesia IV (sector izquierdo), unos botones de control principal (sector central superior) y tres gráficas para monitorear el comportamiento de la velocidad de infusión, la concentración plasmática y la concentración en sitio efectivo con respecto al tiempo. En el panel de control puede verse como la realimentación del BIS induce cambios en la concentración objetivo (se seleccionan 3 ug/ml y a partir del BIS registrado en el instante ilustrado, se está infundiendo 4.23 ug/ml). En las gráficas puede verse como el controlador recalcula a través del tiempo el vector de velocidades de infusión (sector central inferior), suministrando





**Figura 9.** Interface del sistema de administración de anestesia en lazo cerrado aplicado a un paciente simulado tipo ASA2.

pequeños bolos proporcionales a la concentración corregida y remanente que adicionalmente pueden verse reflejados en la gráfica de concentración en plasma (sector superior derecho).

Finalmente, en la gráfica de concentración en sitio efectivo (sector inferior derecho), se observa la evolución de la concentración correspondiente al BIS simulado. Los puntos de inflexión en las gráficas representan los instantes en los que el monitor BIS proporciona información y el sistema de control actúa calculando la velocidad de infusión requerida.

### Validación clínica aplicando anestesia intravenosa a un paciente

El sistema fue utilizado en quirófano dadas las simulaciones exitosas que fueron realizadas previamente. En la tabla 6 se presenta la información del paciente.

**Tabla 6**  
Datos del paciente

Peso	65 kg
Edad	58 años
Estatura	1,68 m
Procedimiento	Rinoplastia
Clinica	IPS Universitaria
Locación	Medellín – Antioquia – Colombia
Fecha	19 de mayo de 2008

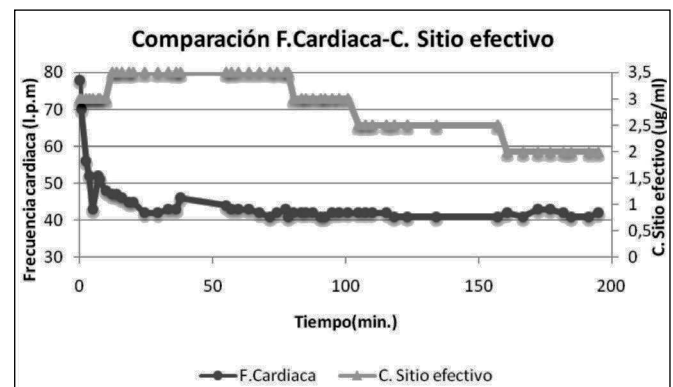
El paciente se premedica con midazolam 3 mg por vía endovenosa. Se instaló monitoreo ASA básico (Monitor Poet Plus 8100, Criticare Systems Inc.) que incluye oximetría de pulso, cardioscopio, monitor de presión no invasiva, capnografía y analizador de gases, y para la medición de la profundidad anestésica, el monitor Bis Vista (Bispectral Index System).

En la inducción se administraron por vía endovenosa 100 microgramos de fentanilo, 100 mili-

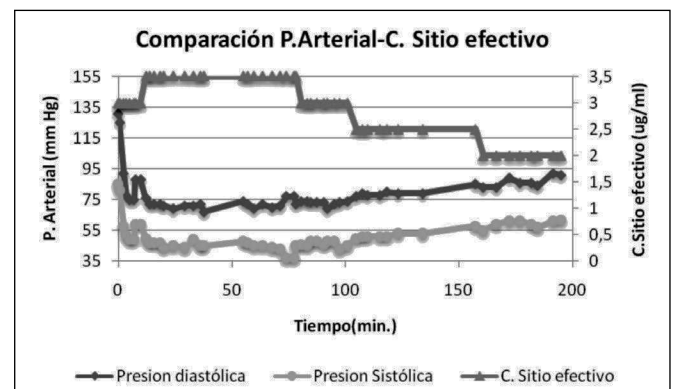
gramos de lidocaína y se programo el computador al cual estaba conectada la jeringa con propofol a una concentración objetivo de  $3\mu\text{g/ml}$ , pero se aumento a  $3,5\mu\text{g/ml}$ , para la fase de intubación. Se administro rocuronio por vía endovenosa a una dosis de  $0.6\text{ mg/kg}$ , 8 mg de dexametasona y una infusión inicial de remifentanil a una dosis de  $0.3\text{ microgramos/kg/min}$ .

Se maneja la vía aérea mediante intubación endotraqueal con tubo de diámetro interno de 7.5 mm. Se conecta a la máquina de anestesia y se inicia ventilación mecánica con una mezcla de gases (50% aire y 50% oxígeno). El mantenimiento se hizo con técnica endovenosa basada en propofol y remifentanilo.

Durante el procedimiento, se registraron los signos vitales del paciente, los valores de estas variables durante la cirugía se presentan en las figuras 10, 11 y 12. Además de eso, se registró el volumen aplicado registrado en el programa y el volumen observado en la graduación de la jeringa, dando una correspondencia exacta.

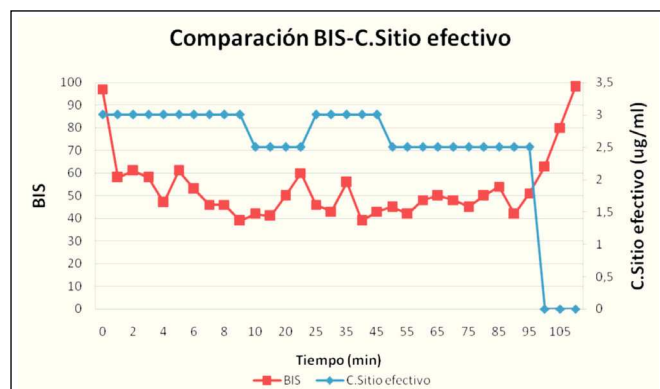


**Figura 10.** Comparación de la frecuencia cardíaca con la concentración en sitio efectivo.



**Figura 11.** Comparación de la presión arterial con la concentración en sitio efectivo.

Se puede observar en la figura 11 los intervalos donde la presión tuvo los valores más bajos fueron los mismos en los que la concentración en sitio efectivo tuvo los valores más altos. Situación similar ocurre con el BIS como lo muestra la figura 12.



**Figura 12.** Comparación del BIS con la concentración en sitio efectivo.

Durante todo el procedimiento fueron infundidos 108 ml de propofol, el paciente estuvo hemodinámicamente estable. Al terminar la cirugía se suspendió la infusión y el programa desarrollado se siguió ejecutando para identificar la concentración estimada a la que el paciente se despertó. Esta concentración fue de 1,2 µg/ml, lo cual es coherente con lo reportado en la literatura. Con estos niveles el paciente se encontraba consciente y atendiendo comandos sencillos. Es llevado a recuperación y posteriormente se dio de alta sin complicaciones.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El algoritmo que inicialmente utilizó el Diprifusor®, conocido como BET (bolo transfer elimination), ha sido perfeccionado y los modelos farmacocinéticos ampliados a diferentes tipos de población, como adultos mayores y niños. Lamentablemente estos estudios no han sido desarrollados en pobla-

ción latinoamericana, y aunque en varias clínicas y hospitales de nuestro país se utiliza el Diprifusor® y otros dispositivos que incorporan modelos farmacocinéticos, aún no se ha encontrado ninguna investigación que evalúe el comportamiento de estos modelos en la población Latinoamericana; aunque es bien sabido entre los expertos en anestesia intravenosa en el país, que la población latina, tiene una tendencia a requerir menor cantidad de algunos fármacos que la reportada en la bibliografía, nunca se ha documentado formalmente, dejando así una inquietud para futuras investigaciones.

Finalmente se ha implementado una herramienta informática dotada de un modelo farmacocinético multicompartimental de gran interés académico y clínico, que tal y como se ha demostrado de forma cuantitativa, proporciona idénticos resultados a los ofrecidos por equipos comerciales; con importantes ventajas adicionales como una interfaz de usuario interactiva y la posibilidad de simular anestesia en lazo cerrado y en un futuro realimentar el equipo con un monitor de profundidad anestésica con el fin de dar anestesia total intravenosa en lazo cerrado.

Si bien desde el punto de vista de la ingeniería de control, el sistema implementado no representa una innovación importante, su aporte radica en la utilización de un concepto simple como el control proporcional en la redefinición de la concentración objetivo en sitio efectivo durante el proceso quirúrgico, de forma análoga al ajuste que realiza el anestesiólogo en sistemas convencionales con base en su experiencia.

Los resultados obtenidos en la utilización del sistema durante una cirugía han sido calificados como satisfactorios por el grupo de anestesiólogos encargados de la preparación, intervención y recuperación del paciente; lo cual constituye un primer paso en el desarrollo de estos sistemas, que se pueden extrapolar para la utilización de otros anestésicos diferentes al propofol con una simple estimación de parámetros.

## REFERENCIAS

---

1. S. Schraag. "Theoretical basis of target controlled anaesthesia: history, concept and clinical perspectives". *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Vol. 15. No 1. 2001. pp. 1-17.
2. S. Milne and G. Kenny. "Target controlled infusions". *Current Anaesthesia and Critical Care* Vol. 9. 1998. pp. 74-179.
3. X. Vivian. M. Leone. "Induction and maintenance of intravenous anaesthesia using target-controlled infusion systems". *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Vol. 15. No 1. 2001. pp. 19-33.
4. [http://es.encyarta.msn.com/encyclopedia\\_761562865/Anesthesia.html](http://es.encyarta.msn.com/encyclopedia_761562865/Anesthesia.html)
5. G. Van Poucke, L. Brandon, S. Shafer. "Target Controlled Infusions: Targeting the Effect Site While Limiting Peak Plasma Concentration". *IEEE transactions on biomedical engineering*, Vol. 51. No. 11. 2004. pp 1869-1875.
6. M. van den Nieuwenhuyze, F. Engbers, J. Vuyk, A. Burn. "Target-controlled infusion systems, role in anesthesia and analgesia". *Clinical pharmacokinetics*. Vol. 38 No. 2. 2000. pp 181-190.
7. M. Struys. P. Mortier. T. Smet. "Closed loops in anaesthesia". *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* Vol 20. No. 1. 2006. pp. 211-220.
8. E. Mortier. M. Struys. "Monitoring the depth of anaesthesia using bispectral analysis and closed-loop controlled administration of Propofol". *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Vol. 15. No. 1. 2001. pp. 83-96.
9. S. Shafer. K. Gregg. "Algorithm to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump". *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. Vol. 20. 1992. pp. 147-169.
10. R. Karba. D. Matko. B. Zupan. A. Mrhar. S. Primof. E. F. Kozjek. "Usage of analog-hybrid and digital simulation in pharmacokinetics". *Electrotechnical conference*. Vol 1. 1991. pp.763-766.
11. C. Hu. D. Horstman. S. Shafer. "Variability of Target-controlled Infusion Is Less Than the Variability after Bolus Injection". *Anesthesiology*. Vol 102. No3. 2005. pp. 639-645.
12. A. Barakat. N. Sutcliffe. M. Schwab. "Effect site concentration during propofol TCI sedation a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models". *Anaesthesia*. Vol 62. 2007. pp. 661-666.
13. T. Schnider. C. Mint. S. Shafer. "The influence of age on propofol pharmacodynamics". *Anesthesiology*. Vol. 90. No. 6. 1999. pp.1502-15
14. Jimenez Leon D, et al. "Cirugia: Anestesiología ". *Medellin. Universidad de Antioquia*, 1995.