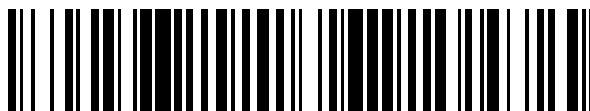


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 688**

51 Int. Cl.:

**A61M 31/00** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61M 5/172** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2002 E 02756776 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 1418976**

54 Título: **Aparatos y métodos para ajustar la entrega de fármacos**

30 Prioridad:

**31.07.2001 US 308591 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**15.11.2013**

73 Titular/es:

**SCOTT LABORATORIES, INC. (100.0%)  
2804 N. LOOP 289  
LUBBOCK, TX 79415, US**

72 Inventor/es:

**HICKLE, RANDALL S. y  
DEROUEN, JASON**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

**ES 2 429 688 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Aparatos y métodos para ajustar la entrega de fármacos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en general, a aparatos y métodos para alterar la tasa de entrega de fármacos, su perfil temporal y/o su concentración en el lugar de acción en un paciente, en respuesta a determinados acontecimientos. En particular, la invención integra electrónicamente, a través de un software conservador y orientado a la seguridad que forma parte de un modelo de estado de un fármaco, el ajuste de la dosis de uno o más fármacos (que pueden ser, por ejemplo, sedantes, analgésicos, o amnésicos) en respuesta a las señales electrónicas de monitorización de una o más condiciones fisiológicas del paciente y/o a la observación y aporte del paciente.

15 **Antecedentes de la invención**

Los facultativos normalmente utilizan el ajuste de la dosis de un fármaco para conseguir un efecto deseado. En general, es previsible la variabilidad en la respuesta del paciente a los fármacos ajustados dado que una cantidad idéntica de fármaco puede producir efectos ampliamente distintos en diferentes pacientes. Por lo tanto, durante un ajuste de la dosis normal, los facultativos pueden suministrar una dosis inicial de un fármaco y observar la reacción del paciente. Si no se consigue el efecto deseado dentro de un marco temporal previsto (por ejemplo, si la dosis es demasiado débil), pueden administrarse incrementos adicionales del fármaco. Cada administración adicional puede ir seguida de un periodo de observación hasta que finalmente se logre el efecto deseado. La variabilidad natural de la respuesta del paciente a los fármacos ha mantenido el ajuste de la dosis como un proceso consagrado en el arsenal terapéutico del facultativo. Sin embargo, el proceso tradicional de ajuste de la dosis requiere tiempo y es trabajoso, y puede ser vulnerable al error humano.

Cuando un facultativo lleva a cabo un procedimiento doloroso en un paciente, pueden ser necesarias la administración y la monitorización cuidadosa, o la supervisión de la administración, de agentes sedativos y/o analgésicos. Así, a menudo el facultativo puede tener que enfrentarse a múltiples tareas físicas y/o cognitivas, aumentando de esta manera el riesgo de errores.

El proceso tradicional de ajuste manual de la dosis puede tener múltiples etapas y, en general, puede resumirse tal como sigue: (a) seleccionar una dosis conservadora inicial de bolo de un fármaco concreto, en base a, entre otros, los datos demográficos del paciente tales como edad, género, peso, altura, a partir de, entre otros, la memoria personal, un manual y un prospecto de un fármaco, (b) entregar un bolo inicial de un fármaco concreto, (c) esperar un determinado periodo de tiempo antes de valorar un efecto o efectos del fármaco administrado, (d) valorar el efecto o efectos del fármaco (posiblemente en ausencia de un equipo para monitorizar objetiva y consistentemente los parámetros fisiológicos o clínicos del/los paciente/s afectado/s por el fármaco), (e) si es necesario, seleccionar el tamaño de un bolo suplementario a entregar, (f) entregar manualmente el bolo suplementario del fármaco específico, y (g) repetir las etapas (c) a (f) tal como se requiera.

Por otro lado, los sistemas de entrega de fármacos controlados por ordenador pueden esencialmente evitar a los facultativos el "bucle cognitivo" de toma de decisiones con respecto al suministro del fármaco. Este aspecto de "todo o nada" de los sistemas de entrega de fármacos totalmente controlados por ordenador ha supuesto la aceptación de estos sistemas por parte de los facultativos.

La infusión controlada por tasa (RCI) describe un modo de infusión por el cual los facultativos definen una infusión en términos de volumen o masa del fármaco por unidad de tiempo o, cuando se normaliza al peso del paciente, en términos de volumen o masa del fármaco por peso del paciente por unidad de tiempo. En general, al utilizar RCI, los facultativos suministrarán durante un corto periodo de tiempo una infusión de dosis de carga a una velocidad de infusión más elevada, para obtener rápidamente un nivel deseado del fármaco en el cuerpo del paciente, y luego disminuirán la velocidad de infusión de tal modo que se mantenga el nivel deseado del fármaco.

La infusión controlada por objetivo (TCI) permite al facultativo trabajar en términos de las concentraciones en el objetivo o lugar de acción (ESC), en vez de las propias tasas de infusión. Los algoritmos TCI utilizan un modelo farmacocinético (PK) para predecir las concentraciones en el objetivo o lugar de acción de un fármaco determinado en una zona determinada de un paciente con unos datos demográficos determinados, tales como peso, altura, edad y género. Por lo tanto, el perfil temporal o forma de onda de la tasa en una infusión TCI no es constante como en la RCI, sino que generalmente varía con el tiempo para obtener una concentración objetivo deseada.

El documento WO 99/62403 de la técnica anterior da a conocer un sistema que comprende un monitor de salud de un paciente que genera una señal que refleja al menos una condición fisiológica del paciente; un controlador de entrega de fármacos que suministra uno o más fármacos al paciente, un dispositivo de memoria que almacena un conjunto de datos de parámetros seguros e indeseables de al menos una condición fisiológica del paciente, y un controlador electrónico que gestiona la aplicación del fármaco de acuerdo con el conjunto de datos de seguridad.

## Sumario de la invención

5 La invención proporciona aparatos y métodos para proporcionar un ajuste asistido por ordenador del nivel de fármacos sedantes, amnésicos y/o analgésicos de manera controlada y transparente que permita un periodo de tiempo para la valoración manual y/o automática de la respuesta del paciente al cambio en los niveles del fármaco. La invención proporciona adicionalmente una reducción asistida por ordenador de la carga clínica de trabajo sin que los facultativos tengan que ceder el control de la administración de anestésicos potentes a un modelo informático y/o farmacocinético (FC). La invención adicionalmente proporciona un medio para aumentar la seguridad de la administración de fármacos sedantes, anestésicos o analgésicos a los pacientes, y para mejorar la efectividad del alivio del miedo y el dolor de los pacientes.

15 La presente invención proporciona un sistema que, entre otras cosas, proporciona un cambio gradual de la concentración en el lugar de acción (ESC) de un paciente para conseguir una particular ESC objetivo de tal manera que proporcione un medio seguro y efectivo para cambiar los niveles de un fármaco, al tiempo que se evalúa la respuesta del paciente a los cambios en la concentración del fármaco. La presente invención también proporciona un sistema que permite un periodo de tiempo para valorar el estado del paciente a medida que se aumenta gradualmente la ESC, en el cual, por ejemplo, en un modo por defecto podrá ralentizarse deliberadamente la tasa de cambio de la ESC durante un periodo de tiempo programable.

20 La presente invención comprende un dispositivo de entrega de fármaco que administra fármacos sedantes, amnésicos y/o analgésicos a un paciente. Un software de ordenador gestiona la tasa de administración del fármaco y puede utilizar, entre otras cosas, algoritmos que incorporan un modelo farmacocinético. La invención incluye aparatos y métodos para valorar la reacción fisiológica del paciente y la respuesta al cambio en los niveles del fármaco y para alterar, como una función de la reacción y respuesta fisiológica del paciente, al menos uno del grupo que incluye, entre otros, la tasa de cambio del nivel de fármaco, el nivel objetivo de fármaco, el perfil temporal de la velocidad de infusión, la tasa de cambio de la ESC, el perfil temporal del cambio de la ESC, la ESC objetivo y el volumen total a infundir durante un periodo de tiempo.

30 La invención adopta una filosofía de diseño del tipo “el facultativo sabe más”, dado que el transcurso de la acción de un fármaco sedante, amnésico y/o analgésico es en general complejo y está influenciado por muchos factores interrelacionados que pueden no ser previsible o preprogramables. Simultáneamente, la invención automatiza ciertas tareas tediosas, tales como el ajuste de la dosis de un fármaco para conseguir su efecto, permitiendo que los facultativos tengan más tiempo para llevar a cabo otras tareas tales como una monitorización más atenta de los pacientes.

40 La invención incorpora la entrada de datos desde múltiples sensores (de parámetros del paciente y/o del estado de la máquina) debido a que el uso de datos de entrada desde múltiples sensores redundantes puede ofrecer un diseño de sistema más robusto que si se depende de un único sensor. Sensores adecuados pueden incluir, pero no están necesariamente limitados a, monitores de la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno en las arterias y la presión arterial, y un monitor de la respuesta del paciente. Los sensores también pueden incluir monitores de estados de la máquina tales como un estado de alarma. Adicionalmente, la invención implementa, en general, un cambio gradual en las concentraciones objetivo del fármaco o en los perfiles temporales de la velocidad de infusión, de tal modo que haya tiempo para la valoración del efecto del fármaco, en términos objetivos y por parte del usuario, durante las transiciones entre un modo, régimen, perfil, bolo, estado del fármaco u objetivo y el siguiente. La invención evalúa directamente la respuesta de los pacientes (la capacidad de un paciente para responder a estímulos o a preguntas), sin precisar la constante interacción y/o interpretación de un facultativo. Adicionalmente, la invención altera opcionalmente la tasa de valoración de la respuesta cuando se están cambiando los modos, regímenes, perfiles, bolos, estados del fármaco u objetivos, o durante los casos en los que se deseen actualizaciones de respuestas más frecuentes tales como, entre otros, los parámetros fisiológicos degenerativos.

50 La invención también aplica un ajuste gradual de la dosis para aumentar la seguridad del paciente. Un objetivo adicional es el de “liberar” el tiempo de los facultativos al tiempo que los mismos siguen a cargo de la entrega del fármaco, conservando los beneficios de una administración segura, conservadora e incremental de fármacos potentes.

60 Los campos de utilización de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, tratamiento del miedo y/o dolor, administración de fármacos sedantes, analgésicos y/o amnésicos, anestesia, atención monitorizada de la anestesia, sedación profunda, y sedación y analgesia. Los usuarios pueden incluir facultativos, anestesistas, CRNAs, médicos no anestesistas, enfermeras, técnicos, y pacientes (autoadministración). El entorno de utilización incluye todos los entornos en los que se administran fármacos sedantes, analgésicos y/o amnésicos (incluyendo, pero sin estar limitados a, quirófanos, laboratorios de sondaje y plantas de hospitales), analgesia controlada del paciente en plantas para el dolor postoperatorio, y utilización en el domicilio para enfermedades con dolor crónico.

65 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un diagrama esquemático que representa la interacción de un modelo de estado de un fármaco, un algoritmo de interfaz, un software de control de la entrega de un fármaco con un paciente y un usuario, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

5 La figura 2 es una representación esquemática de una relación entre tres capas jerárquicas de algoritmos de administración de un fármaco.

La figura 3 es un gráfico de una tasa normal de infusión de propofol a lo largo del tiempo con una tasa particular de aumento de la ESC.

10 La figura 4 es un gráfico de tiempo de la ESC para un valor introducido de aumento brusco y un valor introducido de aumento gradual de la ESC, ambos con el mismo objetivo y ambos mostrando las respectivas trayectorias de la ESC cuando se interrumpe la infusión.

15 La figura 5 es un diagrama de bloques que representa una realización particular de un sistema de entrega de fármacos para su uso con el modelo de estado de fármaco de la presente invención.

La figura 6 muestra una representación esquemática de un modelo de estado de fármaco para un estado de AUMENTO GRADUAL del fármaco, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

20 La figura 7 muestra una representación esquemática de un modelo de estado de fármaco para un estado de DISMINUCIÓN GRADUAL del fármaco, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

25 La figura 8 muestra una representación esquemática de un modelo de estado de fármaco para un estado de AUMENTO INMEDIATO del fármaco, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

La figura 9 muestra una representación esquemática de un modelo de estado de fármaco para un estado DISMINUCIÓN INMEDIATA del fármaco, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

30 La figura 10 muestra una representación esquemática de un modelo de estado de fármaco para un estado de REDUCCIÓN del fármaco, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

La figura 11 muestra una representación esquemática de un modelo de estado de fármaco para un estado NIVELADO del fármaco, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

35 La figura 12 muestra una representación esquemática de un modelo de estado de fármaco para un estado SIN fármaco, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

40 La figura 13 muestra una representación esquemática de un modelo alternativo de estado de fármaco para un estado NIVELADO del fármaco, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

### Descripción detallada de la invención

45 Para lograr un paradigma del tipo “el facultativo sabe más” y por lo tanto permitir que los usuarios facultativos permanezcan siempre al cargo mientras que los ordenadores llevan a cabo tareas repetitivas y trabajosas, la presente invención utiliza la entrega de fármacos asistida por ordenador frente a la entrega de fármacos controlada por ordenador. Los sistemas y métodos para la entrega de fármacos asistida por ordenador de acuerdo con la presente invención pueden iniciar acciones bien definidas y preprogramadas, basadas en la heurística clínica, sin la acción del facultativo, cuando la acción automatizada (por ejemplo, la reducción del nivel del fármaco) produzca, en general, un efecto seguro. Estas acciones preprogramadas, basadas en la heurística clínica, pueden implementarse como un algoritmo transparente, de estado finito, en el cual ciertos acontecimientos bien definidos (tales como ciertas alarmas de precaución o de peligro (en base a la reacción fisiológica de un paciente o al estado del aparato de entrega de fármacos), la aportación de un usuario, o la pérdida inminente de la respuesta a la estimulación) activan el sistema para que efectúe una transición entre un estado de entrega del fármaco (o “estado del fármaco”) y otro estado de entrega del fármaco, proporcionando así un modelo completo del estado del fármaco. Las acciones automatizadas iniciadas por el ordenador y/o el software para disminuir la carga de trabajo de los facultativos están limitadas en general a acciones inherentemente “seguras”, tales como mantener o disminuir el nivel del fármaco. En realizaciones particulares de la presente invención, en general, el software de control del sistema no aumentará los niveles del fármaco automáticamente sin la solicitud explícita de un nivel más elevado del fármaco por parte de un usuario (facultativo, médico, enfermera, etc.) o un paciente. El sistema de entrega de fármaco asistida por ordenador de la presente invención permite adicionalmente que los usuarios anulen el software preprogramado y las acciones automatizadas, incluyendo las “acciones automatizadas seguras” descritas en lo que antecede, manteniendo así el médico el control de la entrega del fármaco.

65 La figura 1 es un diagrama esquemático de un sistema 122 de entrega de fármaco que muestra procesos utilizados por un usuario 113 de un sistema de entrega de fármaco, y el controlador del dispositivo 119 de entrega de fármaco

de tasa variable para gestionar la entrega de fármacos a un paciente 118 de acuerdo con la observación del aspecto del paciente por parte del usuario, y con los datos suministrados por al menos un monitor 115 de la salud del paciente y unos algoritmos de control jerárquicos 38, 40, y 42.

5 La figura 2 muestra tres capas jerárquicas de algoritmos de software que un sistema 122 de entrega de fármaco puede utilizar para controlar la entrega de fármacos a un paciente. Estas capas incluyen un algoritmo 42 de control del dispositivo de entrega o de control del flujo como capa central más básica, un modelo de estado de fármaco (DSM) 38 como la capa más elevada, y un algoritmo 40 de Interfaz o traducción como capa intermedia. Los algoritmos de software interactúan con sus capas de algoritmo colindantes para conseguir un resultado deseado tal como, entre otros, una concentración de un fármaco en un compartimento de un lugar de acción del paciente, es decir una concentración en el lugar de acción (ESC). Los algoritmos pueden mantener la ESC tan cerca de un valor actual como sea posible, la "ESC" actual, o pueden modular la ESC hacia un valor objetivo mediante una tasa variable de cambio.

15 En el nivel más bajo de esta jerarquía, un ordenador gestiona el sistema 122 de suministro con un algoritmo 42 de control del flujo de tal modo que el dispositivo suministre con precisión un fármaco con una velocidad de infusión solicitada. Por ejemplo, el algoritmo de control del flujo, al recibir una velocidad de infusión solicitada de 10 mg/kg/hr puede, por ejemplo, (a) factorizar el tamaño de una jeringa u otro medio de entrega de fármaco, la concentración del fármaco, y el peso del paciente, (b) llevar a cabo cálculos particulares en base a estos factores, y (c) controlar el mecanismo de entrega de tal modo que se entregue una velocidad de infusión lo más cercana posible a 10 mg/kg/h.

25 En el nivel medio de la jerarquía, un algoritmo 40 de interfaz o traducción monitoriza ciertas condiciones del proceso de entrega de fármaco, interpreta las solicitudes de la capa de alto nivel del modelo de estado 38 del fármaco, y el estado de la misma, y traduce estos comandos de alto nivel, generalmente clínicos, a perfiles temporales de velocidad de infusión o formas de onda que modulan en el tiempo la velocidad de infusión solicitada por el algoritmo de control del flujo. Este algoritmo 40 de interfaz o traducción puede ser, entre otras cosas, un algoritmo de infusión controlada por tasa (RCI), o un algoritmo de infusión controlada por objetivo (TCI) basado en un modelo farmacocinético. La invención también contempla unas capas 40 de traducción que no utilizan modelos ejecutándose a tiempo real sino que por el contrario pueden utilizar, entre otros, unas plantillas preprogramadas de velocidad de infusión que se ajustan mediante datos demográficos del paciente, el volumen total a infundir en un periodo de tiempo y las recomendaciones de etiquetado del fármaco. La capa de interfaz también puede utilizar otros procesos para modular la velocidad de infusión solicitada por el algoritmo de control del flujo.

35 Un ejemplo de un algoritmo basado en RCI usa un controlador para convertir automáticamente las unidades seleccionadas por un usuario, para una dosis de carga introducida por el usuario y una velocidad de infusión de mantenimiento introducida por el usuario, en unidades que pueda utilizar el algoritmo 42 de control del flujo. Por ejemplo, un usuario puede introducir una dosis de carga de 5 mg de propofol, y la capa 40 de traducción que utiliza la RCI podrá calcular automáticamente dicha dosis o convertirla en unidades tales como cc o mg/kg, entre otras. El usuario también puede introducir el peso del paciente a través de la interfaz del usuario para que el modelo de RCI calcule la dosis de carga en mg/kg. Similarmente, el usuario puede introducir una tasa de mantenimiento de 10 mg/kg/hr, y la capa 40 de traducción que utiliza la RCI podrá calcular automáticamente dicha velocidad de infusión solicitada o convertirla a unidades tales como mg/hr o cc/hr, entre otras. Una vez que el usuario introduce la dosis de carga y la tasa de mantenimiento, y la capa 40 de traducción lleva a cabo su cálculo o su conversión, el sistema 122 de entrega de fármaco puede entregar entonces el fármaco consecuentemente para mantener la cuenta de la cantidad total de fármaco infundido entregado al paciente, incluida tanto la de la dosis de carga inicial como la de la infusión de mantenimiento.

50 Un ejemplo de algoritmo basado en TCI utiliza un modelo farmacocinético y un controlador, preferiblemente un controlador proporcional integral derivativo ("PID"), para controlar en bucle abierto, y en base al modelo, la bomba del sistema de entrega. Este controlador PID puede calcular un error en la tasa de entrega de fármaco y utilizar dicho error para controlar los niveles objetivo del fármaco. En base a las predicciones de un modelo farmacocinético seleccionado apropiadamente de entre uno o más de los numerosos modelos disponibles, o modificado a partir de los mismos, un algoritmo modula la velocidad de infusión deseada solicitada al dispositivo de entrega en un esfuerzo por conseguir una concentración objetivo deseada de un fármaco determinado en un objetivo o lugar de acción determinado dentro de unos tiempos o periodos de tiempo dados. Un algoritmo de software de TCI, como realización de una capa de interfaz o traducción, puede operar de manera efectiva directamente sobre el ordenador del dispositivo de entrega de fármaco o sobre un ordenador externo.

60 De acuerdo con una realización particular, un algoritmo de infusión controlada por objetivo (TCI) que comprende un controlador y un modelo farmacocinético que utilice, por ejemplo, el conjunto de parámetros Schnider para propofol, puede utilizarse para controlar las ESC de propofol en el cerebro, mediante la modulación de la velocidad de infusión de propofol. Pueden utilizarse diferentes algoritmos de control tales como, entre otros, proporcional (P), proporcional integral (PI), y proporcional integral derivativo (PID) en forma digital o analógica, y diversos modelos matemáticos tales como lógica difusa y/o redes neuronales. El algoritmo de TCI puede ser cualquier algoritmo de TCI que contenga un modelo farmacocinético apropiado, tal como el módulo de TCI Diprifusor®, disponible comercialmente.

La figura 3 muestra un ejemplo de una gráfica de tiempo de una velocidad de infusión real de propofol en una mujer de 18 años, 90 kg y 140 cm de altura, utilizando una bomba de infusión con un límite de bombeo de 200 mg/min ajustada para alcanzar un objetivo de ESC de 2,0 µg/ml/min, con un incremento gradual de la ESC de 0,5 µg/ml/min de acuerdo con uno de estos modelos. El algoritmo de software que predice la concentración del fármaco en un lugar objetivo y que define la tasa de administración del fármaco puede emplear muchos modelos farmacocinéticos diferentes (por ejemplo, 2, 3, 4 o n compartimentos) conocidos actualmente o aún por desarrollar. Los lugares objetivo y/o de monitorización incluyen el plasma sanguíneo, el cerebro, el sistema nervioso central, la unión neuromuscular, el espacio alveolar, el riñón, el hígado, el páncreas, el hipotálamo, el tejido cardíaco, los barorreceptores y cualquier otro lugar o espacio abundante en receptores del fármaco situado dentro del cuerpo o sobre el mismo. En ciertas realizaciones de la invención puede omitirse el algoritmo de software basado en el modelo PK que predice la concentración del fármaco en un objetivo o lugar de acción.

El algoritmo 40 de interfaz que controla la tasa de cambio de la concentración del fármaco puede producir diferentes perfiles temporales de la concentración objetivo del fármaco en diferentes lugares de acción. Los perfiles temporales pueden ser una rampa lineal entre las concentraciones objetivo A y B, o un aumento o forma de onda no lineal. Los aumentos de nivel no lineales del fármaco pueden controlarse mediante diversas variables incluyendo el punto de inicio (concentración objetivo A) y la respuesta inicial del paciente durante la iniciación de un cambio en el nivel del fármaco.

La figura 4 muestra curvas en el tiempo para las ESC en un paciente para, a modo de ejemplo, un valor introducido 10 de TCI, en escalón, de 2,0 µg/ml/min de fármaco, así como un valor introducido 14 de TCI, de aumento gradual, de 0,5 µg/ml/min del fármaco, con el objetivo de alcanzar una ESC de 2,0 µg/ml. Asumiendo que el paciente pierda la conciencia cuando la ESC sea 1,5 µg/ml y que el sistema de infusión de fármacos lo detecte inmediatamente y ajuste inmediatamente la velocidad de infusión a 0, la ESC real puede exceder el objetivo por 0,6 µg/ml para el valor 12 en escalón en comparación con el valor 16 de aumento gradual. Además, el paciente puede estar inconsciente (ESC > 1,5 µg/ml) durante 2,25 mins para el valor 12 en escalón en comparación con 1 min para el valor 16 de aumento gradual. En otras palabras, la pérdida de conciencia puede ser más profunda (es decir producirse con mayores niveles del fármaco) y durar más del doble para el valor en escalón en comparación con el valor de aumento gradual. De este modo, un medio de elevación en rampa u otro medio gradual de aumento de la entrega o la concentración de fármaco puede reducir el riesgo de una sobredosis o pérdida de la conciencia no intencionadas. Por consiguiente, el modelo 38 de estado del fármaco de la presente invención utiliza un estado de incremento gradual como modo por defecto para aumentar los niveles del fármaco en un paciente.

En el nivel más elevado de la jerarquía, el software que representa un modelo 38 de estado del fármaco modula la ESC objetivo en base a ciertos acontecimientos bien definidos, tales como la respuesta del paciente, los parámetros fisiológicos monitorizados, el estado de alarma, y la acción del usuario. En general, la capa de nivel más elevada puede aceptar intervenciones de naturaleza clínica, facilitando así el uso a los médicos.

La figura 5 es un diagrama de bloques que representa una realización particular de un sistema 122 de entrega de fármaco, de acuerdo con la presente invención, que tiene una interfaz 112 del usuario, un controlador 114, unos dispositivos periféricos 115, una fuente de alimentación 116, comunicaciones externas 110, una interfaz 117 del paciente, y un dispositivo 119 de entrega de fármaco operado por el usuario 113 para ofrecer sedación y/o analgesia al paciente 118. Al igual que el software 40 de algoritmo de interfaz, el software 38 de modelo de estado del fármaco puede operar sobre el dispositivo 119 de entrega de fármaco, sobre el controlador 114 de un sistema integrado que comprenda un dispositivo 119 de entrega de fármaco o sobre un ordenador externo. En realizaciones alternativas, la invención presenta otros sistemas jerárquicos de algoritmos de control, tales como uno con una jerarquía de sólo dos capas en el cual el modelo de estado del fármaco controle el flujo directamente, sin un algoritmo de interfaz.

El dispositivo 119 de entrega de fármaco puede ser una bomba de jeringa, una bomba volumétrica, una bomba peristáltica, una bomba de pistón, una bomba de desplazamiento positivo, una bomba de paletas, una bomba de engranajes, un vaporizador de gas y otros medios de control de la concentración de un gas o de la concentración de un fármaco IV. El fármaco administrado puede ser un sedante, un amnésico o un analgésico tal como propofol, remifentanilo, dexmetomidina, xenón intravenoso (xenón disuelto en una emulsión de lípidos) y otros narcóticos e hipnóticos. Adicionalmente, la velocidad de infusión del fármaco puede gestionarse mediante ordenador y/o mediante circuitos tanto digitales como analógicos. Un ejemplo de dicho sistema 122 de entrega de fármaco se da a conocer en la solicitud de patente de EE.UU. nº 09/324.759, presentada el 3 de junio de 1999.

El sistema de sedación y analgesia de la solicitud nº 09/324.759 incluye al menos un dispositivo de monitorización de la salud de un paciente (que puede ser un oxímetro de pulso, un medidor de la NIBP, un capnómetro, un EEG, un ECG, y otros) adaptado para estar acoplado a un paciente y generar una señal que refleje al menos una condición fisiológica del paciente; un controlador de entrega de fármaco que suministra uno o más fármacos al paciente; un dispositivo de memoria que almacena un conjunto de datos de seguridad que reflejen parámetros seguros e indeseables de al menos una condición fisiológica del paciente monitorizada; y un controlador electrónico interconectado entre el monitor de salud del paciente, el controlador de entrega de fármaco, y el dispositivo de memoria que almacena el conjunto de datos de seguridad; en el cual dicho controlador electrónico recibe dichas

señales y en respuesta gestiona la aplicación de los fármacos de manera parcial, de acuerdo con el conjunto de datos de seguridad. Nuevamente, el dispositivo de monitorización de salud de un paciente puede incluir uno o más monitores para la NIBP, la línea arterial, monitorización respiratoria (entre otros, capnometría, pletismografía de impedancia transtorácica, pletismografía por oxímetro de pulso, el dispositivo Optovent, presión de la vía aérea, análisis acústico), valoración por ECG de la frecuencia cardiaca, valoración por oxímetro de pulso de la frecuencia cardiaca y la saturación de oxígeno y otras pruebas similares. Más de un monitor de respuesta del paciente puede ayudar a aumentar la sensibilidad y la especificidad de la valoración y la robustez del diseño.

Estos dispositivos de monitorización de la salud de un paciente o interfaz 117 del paciente pueden generar señales que reflejen las condiciones fisiológicas del paciente, que reflejen ciertos niveles de peligro o de precaución. Estos acontecimientos de peligro o precaución pueden ser comunicados al usuario en forma de alarmas (por ejemplo, peligro o precaución) a través de la interfaz 112 del usuario. En la solicitud de patente de EE.UU. con nº de serie 60/330.853, presentada el 1 de noviembre de 2001, se dan a conocer y se habilitan realizaciones de la interfaz 112 y de tales alarmas.

El sistema 122 de entrega de fármaco puede estar provisto de un monitor adicional del paciente para hacer un seguimiento de la respuesta del paciente durante la entrega de fármaco. Puede utilizarse un monitor de prueba de respuesta automatizada (ART) para proporcionar al paciente estímulos sensoriales tales como, entre otros, un estímulo auditivo y/o táctil. Los pacientes reciben instrucciones para responder antes tales estímulos iniciando un medio de respuesta, por ejemplo, presionando un botón electromecánico, cada vez que reciban el estímulo. El intervalo de tiempo entre los estímulos y la respuesta del paciente se denomina "latencia" o tiempo de respuesta latente. En una realización de ART, una latencia que exceda, por ejemplo, 14 segundos, puede considerarse como una ART "sin éxito". Un tiempo de respuesta entre, por ejemplo, 5,3 y 14 segundos puede considerarse una respuesta "tardía", y un tiempo de respuesta de menos de, por ejemplo, 5,3 s, puede considerarse "exitoso". La tasa con la que el monitor de ART consulta al paciente puede variarse según ajustes particulares, tales como NORMAL (un ciclo de consulta cada tres minutos, por ejemplo), RÁPIDO (un ciclo de consulta cada 15 segundos, por ejemplo), y BUSCANDO (por ejemplo, un ciclo de consulta cada 15 segundos hasta que se produzcan 3 tiempos de respuesta consecutivos cada menos de 14 segundos, momento en el que se cambia la tasa del ciclo de consulta a NORMAL). El ajuste NORMAL puede ser un ajuste por defecto y puede presentar un retardo seleccionable por el usuario entre los ciclos de consulta de, por ejemplo, 1 a 3 minutos con un valor por defecto de 3 minutos. El usuario puede interactuar con los ajustes de ART y la respuesta del paciente a la información de ART a través de la interfaz 112 del usuario, de manera descrita en la solicitud con nº de serie 60/330.853. En la solicitud de patente de EE.UU. con nº de serie 60/342.773, presentada el 28 de diciembre de 2001, se dan a conocer y se habilitan realizaciones particulares de ART de acuerdo con la anterior descripción, y determinadas realizaciones alternativas de las características de las ART. Los medios para evaluar la respuesta del paciente pueden incluir alternativamente uno cualquiera, o más de uno, de entre BIS, análisis por EEG, evaluación manual de la conciencia utilizando diferentes sistemas de puntuación (por ejemplo, OAA/S – Estado de Alerta y Sedación Evaluada por el Observador, Ramsay, escala de coma de Glasgow, etc.), u otros medios de evaluación de la conciencia o la respuesta (problemas matemáticos, juegos de dexteridad, videojuegos, tocar notas musicales, etc.).

El modelo 38 de estado de un fármaco de la presente invención es preferiblemente un algoritmo de estado finito que codifica, mediante heurística clínica, acciones predefinidas orientadas a la seguridad que resulten de, entre otros, la respuesta del paciente, datos monitorizados, condiciones de alarma y valores introducidos por el usuario. El modelo de estado de un fármaco de acuerdo con la presente invención puede incluir una pluralidad de estados individuales del fármaco que definan la heurística para administrar un fármaco a un paciente de manera segura en diversas situaciones, así como la heurística para hacer una transición entre los estados individuales de un fármaco en base a ciertos acontecimientos bien definidos. Estos acontecimientos pueden incluir, entre otros, la respuesta ART de un paciente, alarmas de Peligro o Precaución o (a partir de las reacciones fisiológicas de un paciente a la administración de un fármaco y/o a los estados de máquina del propio aparato de entrega), y peticiones del usuario. A continuación se describen siete estados de fármaco y sus heurísticas relacionadas, aunque pueden implementarse más dentro del modelo de estado de un fármaco de la presente invención.

Estos siete estados incluyen AUMENTO GRADUAL, DISMINUCIÓN GRADUAL, AUMENTO INMEDIATO, DISMINUCIÓN INMEDIATA, REDUCCIÓN, NIVELADO, y SIN FÁRMACO. Cuando el sistema inicia el estado "AUMENTO GRADUAL" del fármaco, genera un incremento gradual lineal de la ESC del fármaco a una tasa predeterminada (por ejemplo, 0,5 ó 1,0 µg/ml/min) para alcanzar una ESC objetivo particular. Cuando el sistema inicia el estado "DISMINUCIÓN GRADUAL" del fármaco, genera una disminución gradual y lineal de la ESC del fármaco a una tasa predeterminada (por ejemplo, -0,01 ó 0,3 µg/ml/min) para alcanzar una ESC objetivo particular. El estado "AUMENTO INMEDIATO" del fármaco genera un incremento en escalón lo más rápido posible hasta una ESC objetivo. En ciertas implementaciones, se aumenta la ESC rápidamente al tiempo que no se permite más de un determinado exceso (por ejemplo, el 15%) de la ESC objetivo. Cuando un sistema inicia el estado "DISMINUCIÓN INMEDIATA" del fármaco, detiene inmediata y completamente la administración del fármaco hasta que se alcance una nueva ESC objetivo, por ejemplo, a través de una curva de descenso exponencial que puede ser la disminución más rápida posible hasta una nueva ESC objetivo. Cuando el sistema inicia el estado "REDUCCIÓN" del fármaco, disminuye la actual ESC hasta un nuevo objetivo, que es una fracción (por ejemplo, el 80%) de dicho nivel inicial, lo más rápidamente posible a través de un descenso exponencial. Cuando el sistema inicia el estado "NIVELADO" de

un fármaco, mantiene la actual ESC lo más cerca posible de un valor constante. Cuando el sistema inicia el estado "SIN FÁRMACO", detiene inmediata y completamente la administración del fármaco y la ESC puede caer, por ejemplo, a través de una curva de descenso exponencial que pueda ser la disminución más rápida posible hasta una ESC nula. Estos estados de entrega de fármaco se explicarán en mayor detalle a continuación.

5 La figura 6 muestra una gráfica de las transiciones hasta, y desde, el estado AUMENTO GRADUAL del fármaco que el modelo de estado del fármaco puede iniciar en base a ciertos acontecimientos definidos. Cuando el sistema inicia el estado "AUMENTO GRADUAL" del fármaco, genera un incremento gradual lineal de la ESC del fármaco a una tasa predeterminada (por ejemplo, 0,5 ó 1,0 µg/ml/min) para alcanzar una ESC objetivo particular. Siempre que los usuarios introduzcan una nueva ESC objetivo que sea mayor que la actual ESC y no seleccionen el modo de entrega AUMENTO INMEDIATO, el sistema entrará en el estado AUMENTO GRADUAL del fármaco. Durante el estado AUMENTO GRADUAL del fármaco, se ajusta a RÁPIDA la frecuencia del ciclo de consulta de ART. Si durante el estado AUMENTO GRADUAL del fármaco, se producen tres respuestas consecutivas "tardías" de ART, el sistema efectúa una transición hasta el estado NIVELADO del fármaco y ajusta a NORMAL la frecuencia del ciclo de consulta de ART. Esta transición se basa en tendencias y/o en los síntomas de que la ESC objetivo en AUMENTO GRADUAL es superior al umbral de ESC en el que el paciente comienza a no responder. Si durante el estado AUMENTO GRADUAL del fármaco, la ESC actual alcanza un nivel que esté dentro del 95% de la ESC objetivo, el sistema efectúa una transición hasta el estado NIVELADO del fármaco y ajusta a BUSCANDO la frecuencia del ciclo de consulta de ART.

20 La tabla 1a muestra las posibles transiciones desde un estado actual AUMENTO GRADUAL de un fármaco que son posibles de acuerdo con el modelo de estado de un fármaco de la presente invención, en base a la ocurrencia de ciertos acontecimientos bien definidos. Las transiciones representadas son las del estado actual AUMENTO GRADUAL del fármaco hasta un nuevo estado del fármaco, y desde la frecuencia actual del ciclo de consulta de ART hasta una nueva frecuencia. La tabla 1b muestra posibles transiciones hasta el estado AUMENTO GRADUAL del fármaco desde el resto de los diversos estados de fármaco, y los acontecimientos que conducirán a dichas transiciones de acuerdo con el modelo de estado de un fármaco de la presente invención.

**Tabla 1a.** Transiciones desde AUMENTO GRADUAL hasta otros estados del fármaco

Acontecimiento	Nuevo estado del fármaco	Nueva frecuencia de ART
Objetivo alcanzado (ESC dentro del 95% del objetivo)	NIVELADO en objetivo	BUSCANDO
Usuario introduce nuevo objetivo:		
> ESC actual y selecciona Variación Inmediata	AUMENTO INMEDIATO hasta nuevo objetivo	Sin cambios
-- que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata	AUMENTO GRADUAL hasta nuevo objetivo	Sin cambios
-- que es < ESC actual pero > 0	DISMINUCIÓN INMEDIATA hasta nuevo objetivo	NORMAL
-- que es = 0	SIN FÁRMACO	NORMAL
3 ARTs "tardías" consecutivas	NIVELADO en la ESC* actual	NORMAL
ART "sin éxito"	DISMINUCIÓN GRADUAL hasta 0	BUSCANDO
Alarma de Precaución	REDUCCIÓN hasta 80% de la ESC actual; iniciar temporizador de 4 min.	BUSCANDO
Alarma de Peligro	SIN FÁRMACO	BUSCANDO

30 \*Transición 22 (figura 6) del ejemplo descrito debajo de la tabla 1b. Transiciones que conducen a AUMENTO GRADUAL desde otros estados del fármaco

Estado previo del fármaco	Acontecimiento
	Usuario introduce objetivo que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata
AUMENTO INMEDIATO	Usuario introduce objetivo que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata
AUMENTO GRADUAL	Usuario introduce objetivo que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata
NIVELADO	Usuario introduce objetivo que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata
NIVELADO	Objetivo Perdido (ESC cae por debajo del 95% de ESC objetivo)



DISMINUCIÓN INMEDIATA	Usuario introduce objetivo que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata
DISMINUCIÓN INMEDIATA	Objetivo Perdido (ESC cae por debajo del 95% de ESC objetivo)
DISMINUCIÓN GRADUAL	Usuario introduce objetivo que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata
REDUCCIÓN	Usuario introduce objetivo que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata

La figura 7 muestra una gráfica de las transiciones hasta, y desde, el estado DISMINUCIÓN GRADUAL del fármaco que el sistema puede iniciar en base a ciertos acontecimientos definidos. Cuando el sistema inicia el estado "DISMINUCIÓN GRADUAL" del fármaco, genera una disminución gradual lineal de la ESC del fármaco a una tasa predeterminada (por ejemplo, -0,01 ó -0,3 µg/ml/min) para alcanzar una ESC objetivo particular. Siempre que los usuarios introduzcan una nueva ESC objetivo que sea menor que la actual ESC y no seleccionen el modo de entrega DISMINUCIÓN INMEDIATA, el sistema entrará en el estado AUMENTO GRADUAL del fármaco. Si durante el estado DISMINUCIÓN GRADUAL del fármaco, se producen tres respuestas consecutivas "exitosas" de ART, el sistema efectúa una transición hasta el estado NIVELADO del fármaco y ajusta a NORMAL la frecuencia del ciclo de consulta de ART. Si el objetivo DISMINUCIÓN GRADUAL es cero y se alcanza dicho objetivo durante el modo DISMINUCIÓN GRADUAL, el sistema efectúa una transición hasta el estado SIN FÁRMACO. Si el paciente deja de responder, tal como indica una ART fallida, ya sea durante el estado NIVELADO o el estado AUMENTO GRADUAL del fármaco, el sistema puede efectuar una transición hasta el estado DISMINUCIÓN GRADUAL del fármaco, con una ESC objetivo de cero y un ajuste de la frecuencia de ART a BUSCANDO, de tal modo que si la respuesta del paciente resurgiera durante la DISMINUCIÓN GRADUAL, indicada por una ART exitosa, el sistema efectuaría una transición de la ESC actual hasta NIVELADO, desde el momento en el que regresara la respuesta.

La tabla 2a muestra las posibles transiciones desde un estado actual DISMINUCIÓN GRADUAL de un fármaco que son posibles de acuerdo con el modelo de estado de un fármaco de la presente invención, en base a la ocurrencia de ciertos acontecimientos bien definidos. Las transiciones representadas son aquellas que van desde el estado actual DISMINUCIÓN GRADUAL del fármaco hasta un nuevo estado del fármaco, y desde la frecuencia actual del ciclo de consulta de ART hasta una nueva frecuencia. La tabla 2b muestra posibles transiciones hasta el estado DISMINUCIÓN GRADUAL del fármaco desde el resto de diversos estados del fármaco, y los acontecimientos que conducirán a dichas transiciones de acuerdo con el modelo de estado de un fármaco de la presente invención.

**Tabla 2a.** Transiciones desde DISMINUCIÓN GRADUAL hasta otros estados del fármaco

Acontecimiento	Nuevo estado del fármaco	Nueva frecuencia de ART
Objetivo alcanzado (cuando objetivo = 0)	SIN FÁRMACO	sin cambios
Usuario introduce nuevo objetivo:		
-- que es > ESC actual y selecciona Variación Inmediata	AUMENTO INMEDIATO hasta nuevo objetivo	RÁPIDA
-- que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata	AUMENTO GRADUAL hasta nuevo objetivo	RÁPIDA
-- que es < ESC actual pero > 0	DISMINUCIÓN INMEDIATA hasta nuevo objetivo	sin cambios
-- que es = 0	SIN FÁRMACO	sin cambios
Alarma de precaución	REDUCCIÓN hasta 80% de ESC actual; iniciar temporizador de 4 min	BUSCANDO
Alarma de peligro	SIN FÁRMACO	BUSCANDO
ART Exitosa (3 respuestas consecutivas < 14 s)	NIVELADO en ESC actual*	NORMAL

\*Transición 26 (figura 7) del ejemplo descrito debajo de la tabla 2b. Transiciones que conducen a DISMINUCIÓN GRADUAL desde otros estados del fármaco

Estado previo del fármaco	Acontecimiento
AUMENTO GRADUAL	ART Fallida
NIVELADO	ART Fallida

La figura 8 muestra una gráfica de las transiciones hasta, y desde, el estado AUMENTO INMEDIATO del fármaco que el sistema puede iniciar en base a ciertos acontecimientos definidos. El estado "AUMENTO INMEDIATO" del

fármaco genera un incremento en escalón hasta una ESC objetivo lo más rápido posible. En ciertas implementaciones, se aumenta la ESC rápidamente al tiempo que no se permite más de un determinado exceso (por ejemplo, el 15%) de la ESC objetivo. Cuando un usuario introduce una ESC objetivo que sea mayor que la ESC actual y selecciona entrega INMEDIATO a través de la interfaz del usuario, el sistema iniciará el estado AUMENTO INMEDIATO del fármaco. Si el estado actual es SIN FÁRMACO y el usuario introduce cualquier ESC objetivo que sea mayor de 0, y elige entrega INMEDIATO a través de la interfaz del usuario, el sistema iniciará el estado AUMENTO INMEDIATO del fármaco para conseguir rápidamente la ESC objetivo. En ambos casos, si el usuario no elige el modo de entrega INMEDIATO, el sistema entrará en el estado de AUMENTO GRADUAL del fármaco. Durante el estado de AUMENTO INMEDIATO del fármaco, la frecuencia de ciclos de consulta de ART se ajusta a RÁPIDA. Si durante el estado de AUMENTO INMEDIATO del fármaco la ESC actual alcanza un nivel que esté dentro del 95% de la ESC objetivo de AUMENTO INMEDIATO, el sistema efectúa una transición al estado NIVELADO del fármaco y ajusta la frecuencia de ART a BUSCANDO.

La invención contempla que los facultativos elijan deliberadamente “aumento inmediato” para condiciones clínicas apropiadas que no deberían ser anuladas por el sistema automatizado. Por lo tanto, en realizaciones particulares de la presente invención, el sistema no iniciará una transición al estado “sin fármaco”, o ajustará la frecuencia ART a “buscando”, ante una alarma de Peligro si está en el estado de AUMENTO INMEDIATO del fármaco.

La tabla 3a muestra las posibles transiciones desde un estado actual de AUMENTO INMEDIATO de un fármaco que son posibles de acuerdo con el modelo del estado de un fármaco de la presente invención, en base a la ocurrencia de ciertos acontecimientos bien definidos. Las transiciones representadas son aquellas que van desde el estado actual AUMENTO INMEDIATO del fármaco hasta un nuevo estado del fármaco, y desde la frecuencia actual del ciclo de consulta de ART hasta una nueva frecuencia. La tabla 3b muestra posibles transiciones hasta el estado AUMENTO INMEDIATO del fármaco desde el resto de diversos estados del fármaco, y los acontecimientos que conducirán a dichas transiciones de acuerdo con el modelo del estado de un fármaco de la presente invención.

**Tabla 3a.** Transiciones desde AUMENTO INMEDIATO hasta otros estados del fármaco

Acontecimiento	Nuevo estado del fármaco	Nueva frecuencia de ART
Objetivo alcanzado (ESC dentro del 95% del objetivo)	NIVELADO en objetivo*	BUSCANDO
Usuario introduce nuevo objetivo:		
-- que es > ESC actual y selecciona Variación Inmediata	AUMENTO INMEDIATO hasta nuevo objetivo	Sin cambios
-- que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata	AUMENTO GRADUAL hasta nuevo objetivo	Sin cambios
-- que es < ESC actual pero > 0	DISMINUCIÓN INMEDIATA hasta nuevo objetivo	BUSCANDO
-- que es = 0	SIN FÁRMACO	BUSCANDO

\*Transición 29 (figura 8) del ejemplo descrito a continuación

**Tabla 3b.** Transiciones que llevan hasta AUMENTO INMEDIATO desde otros estados del fármaco

Estado previo del fármaco	Acontecimiento
SIN FÁRMACO	Usuario introduce objetivo que es > ESC actual y selecciona Variación Inmediata
AUMENTO INMEDIATO	Usuario introduce nuevo objetivo que es > ESC actual y selecciona Variación Inmediata
AUMENTO GRADUAL	Usuario introduce nuevo objetivo que es > ESC actual y selecciona Variación Inmediata
NIVELADO	Usuario introduce nuevo objetivo que es > ESC actual y selecciona Variación Inmediata
DISMINUCIÓN INMEDIATA	Usuario introduce nuevo objetivo que es > ESC actual y selecciona Variación Inmediata
DISMINUCIÓN GRADUAL	Usuario introduce nuevo objetivo que es > ESC actual y selecciona Variación Inmediata
REDUCCIÓN	Usuario introduce nuevo objetivo que es > ESC actual y selecciona Variación Inmediata

La figura 9 muestra una gráfica de las transiciones hasta, y desde, el estado DISMINUCIÓN INMEDIATA del fármaco que el sistema puede iniciar en base a ciertos acontecimientos bien definidos. Cuando el sistema inicia el estado "DISMINUCIÓN INMEDIATA" del fármaco, detiene inmediata y completamente la administración del fármaco hasta que se alcance una nueva ESC objetivo, por ejemplo, a través de una curva de descenso exponencial que puede ser la disminución más rápida posible hasta una nueva ESC objetivo. Siempre que los usuarios introducen una ESC objetivo que sea menor que la ESC actual y sea mayor de 0 mientras se está en cualquiera de los estados del fármaco restantes, el sistema puede iniciar el estado de DISMINUCIÓN INMEDIATA del fármaco. Si los usuarios introducen una nueva ESC objetivo que sea menor que un objetivo actual de DISMINUCIÓN INMEDIATA y sea mayor de 0, entonces el sistema puede continuar en el estado de DISMINUCIÓN INMEDIATA del fármaco hacia la nueva ESC objetivo. Si durante el estado de DISMINUCIÓN INMEDIATA del fármaco la ESC actual alcanza un nivel que esté dentro del 95% de la ESC objetivo de DISMINUCIÓN INMEDIATA, el sistema efectúa una transición al estado NIVELADO del fármaco. Si la ESC objetivo se "pierde" (es decir, la ESC actual cae por debajo del 95% de la ESC objetivo; esto puede producirse, por ejemplo, durante una interrupción de la entrega de fármaco para cambiar un recipiente del fármaco) durante el estado de DISMINUCIÓN INMEDIATA del fármaco, el sistema efectúa una transición hasta el estado de AUMENTO INMEDIATO del fármaco para volver a adquirir la ESC objetivo, y se ajusta la frecuencia del ciclo de consulta a RÁPIDA.

La tabla 4a muestra posibles transiciones desde un estado actual de DISMINUCIÓN GRADUAL de un fármaco que son posibles de acuerdo con el modelo de estado de un fármaco de la presente invención, en base a la ocurrencia de ciertos acontecimientos bien definidos. Las transiciones representadas son aquellas que van desde el estado actual DISMINUCIÓN GRADUAL del fármaco hasta un nuevo estado del fármaco, y desde la frecuencia actual del ciclo de consulta de ART hasta una nueva frecuencia. La tabla 4b muestra posibles transiciones hasta el estado DISMINUCIÓN GRADUAL del fármaco desde el resto de los diversos estados del fármaco, y los acontecimientos que conducirán a dichas transiciones de acuerdo con el modelo de estado de un fármaco de la presente invención.

**Tabla 4a.** Transiciones desde DISMINUCIÓN INMEDIATA hasta otros estados del fármaco

Acontecimiento	Nuevo estado del fármaco	Nueva frecuencia de ART
Objetivo alcanzado (ESC dentro del 95% del objetivo)	NIVELADO en objetivo*	Sin cambios
Usuario introduce nuevo objetivo:		
-- que es > ESC actual y selecciona Variación Inmediata	AUMENTO INMEDIATO hasta nuevo objetivo	RÁPIDA
-- que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata	AUMENTO GRADUAL hasta nuevo objetivo	RÁPIDA
-- que es < objetivo actual de disminución inmediata pero > 0	DISMINUCIÓN INMEDIATA hasta nuevo objetivo	sin cambios
-- que es = 0	SIN FÁRMACO	sin cambios
Objetivo perdido (ESC cae por debajo del 95% de ESC objetivo)	AUMENTO GRADUAL hasta nuevo objetivo	RÁPIDA
Alarma de Precaución	REDUCCIÓN del objetivo hasta menos del objetivo actual de disminución inmediata, o el 80% de ESC actual; iniciar temporizador de 4 min.	BUSCANDO
Alarma de peligro	SIN FÁRMACO	BUSCANDO

\*Transición 32 (figura 9) del ejemplo descrito a continuación

**Tabla 4b.** Transiciones que llevan hasta DISMINUCIÓN INMEDIATA desde otros estados del fármaco

Estado previo del fármaco	Acontecimiento
AUMENTO INMEDIATO	Usuario introduce nuevo objetivo que es < ESC actual pero > 0
AUMENTO GRADUAL	Usuario introduce nuevo objetivo que es < ESC actual pero > 0
NIVELADO	Usuario introduce nuevo objetivo que es < ESC actual pero > 0
DISMINUCIÓN INMEDIATA	Usuario introduce nuevo objetivo que es < objetivo actual de disminución inmediata pero > 0

DISMINUCIÓN GRADUAL	Usuario introduce nuevo objetivo que es < ESC actual pero > 0
REDUCCIÓN	Usuario introduce nuevo objetivo que es < ESC actual pero > 0
REDUCCIÓN	Temporizador de 4 minutos asociado con un estado de Reducción del fármaco expira y no existen precauciones

La figura 10 muestra una gráfica de las transiciones hasta, y desde, el estado DISMINUCIÓN INMEDIATA del fármaco que el sistema puede iniciar en base a ciertos acontecimientos definidos. Cuando el sistema inicia el estado "REDUCCIÓN" del fármaco, disminuye la actual ESC hasta un nuevo objetivo, que es una fracción (por ejemplo, el 80%) de dicho nivel inicial, lo más rápidamente posible a través de un descenso exponencial. El sistema puede llevar a cabo lo anterior dejando de suministrar fármaco al paciente hasta que se alcance la nueva ESC objetivo de REDUCCIÓN. El sistema generalmente efectúa una transición hasta el estado de REDUCCIÓN del fármaco desde otro estado del fármaco ante una alarma de Precaución. Al iniciar el estado de REDUCCIÓN del fármaco, generalmente se ajusta la frecuencia del ciclo de consulta de ART a BUSCANDO.

Para evitar la acumulación de estados de REDUCCIÓN del fármaco debido a excesivas alarmas de Precaución y para permitir un periodo de tiempo para que la reducción del fármaco haga efecto tras iniciar el estado del fármaco, el sistema puede iniciar un temporizador al hacer la transición al estado de REDUCCIÓN del fármaco para establecer un intervalo de tiempo durante el cual no se iniciará una reducción adicional del fármaco debido a una alarma de Precaución. El intervalo de tiempo puede tener cualquier duración adecuada, por ejemplo 4 minutos. En caso de producirse una alarma de Peligro durante el intervalo de tiempo, el sistema puede efectuar inmediatamente una transición hasta el estado SIN FÁRMACO, independientemente del tiempo restante. La transición automática hasta un estado de REDUCCIÓN del fármaco es consistente con el principio de diseño de que la automatización de la entrega de fármaco sólo se aplica cuando está orientada hacia la seguridad. Como medida de seguridad redundante, el sistema efectúa una transición desde REDUCCIÓN hasta DISMINUCIÓN INMEDIATA si finaliza el intervalo de tiempo y no existen alarmas de Precaución, para lograr la ESC objetivo de REDUCCIÓN en aquellos casos en los que no se haya logrado ese nuevo objetivo durante el intervalo de tiempo. Si al final del intervalo de tiempo no existen alarmas de Precaución y se ha alcanzado la ESC objetivo de REDUCCIÓN (o la ESC actual está dentro del 95% de ese nuevo objetivo), el sistema conmutará desde REDUCCIÓN a DISMINUCIÓN INMEDIATA y luego inmediatamente a NIVELADO. Si al final del intervalo de tiempo aún existe cualquier alarma de Precaución (nueva o antigua), el sistema ajusta la ESC objetivo a la menor de la ESC objetivo de REDUCCIÓN, o al 80% de la ESC actual, al finalizar el intervalo de tiempo (es decir, una segunda reducción). El intervalo de tiempo puede reiniciarse si se ajusta la ESC objetivo a un segundo nivel de reducción.

El sistema puede seguir el anterior procedimiento general cuando efectúa una transición desde los estados NIVELADO, AUMENTO GRADUAL, o DISMINUCIÓN GRADUAL del fármaco hasta el estado de REDUCCIÓN. Sin embargo, cuando el sistema efectúa una transición desde DISMINUCIÓN INMEDIATA a REDUCCIÓN ante una alarma de Precaución, puede utilizar un procedimiento alternativo de transición por el cual se ajusta la ESC objetivo reducida a la menor ESC objetivo de DISMINUCIÓN INMEDIATA o a alguna fracción (por ejemplo, el 80%) de la ESC actual (es decir, la ESC cuando se inicia el estado de REDUCCIÓN). Este procedimiento de transición alternativo asegura que si la ESC objetivo ajustada por los usuarios al seleccionar el estado de DISMINUCIÓN INMEDIATA del fármaco es menor que la fracción de la ESC que prevalece tras la transición a REDUCCIÓN, entonces la reducción automatizada no anulará el juicio del usuario. Esto es consistente con la filosofía de que "el médico sabe más". Si la ESC objetivo se "pierde" (es decir, la ESC actual cae por debajo del 95% de la ESC objetivo; esto puede producirse, por ejemplo, durante una interrupción de la entrega de fármaco para cambiar un recipiente del fármaco) durante el estado de REDUCCIÓN del fármaco, el sistema reajusta la ESC objetivo a la ESC actual.

Preferiblemente, el sistema no efectúa automáticamente una transición desde AUMENTO INMEDIATO hasta REDUCCIÓN ante una alarma de Precaución. Esto también es consistente con la filosofía de diseño de que "el médico sabe más" y con el objetivo deliberado de confiar y otorgar poderes a los facultativos. La invención contempla que los facultativos elijan deliberadamente "aumento inmediato" para indicaciones clínicas apropiadas que no deberían ser anuladas por el sistema automatizado.

La tabla 5a muestra las posibles transiciones desde un estado actual de REDUCCIÓN de un fármaco que son posibles de acuerdo con el modelo del estado de un fármaco de la presente invención, en base a la ocurrencia de ciertos acontecimientos bien definidos. Las transiciones representadas son aquellas que van desde el estado actual de REDUCCIÓN del fármaco hasta un nuevo estado del fármaco, y desde la frecuencia actual del ciclo de consulta de ART hasta una nueva frecuencia. La tabla 5b muestra las posibles transiciones hasta el estado REDUCCIÓN del fármaco desde el resto de diversos estados del fármaco, y los acontecimientos que conducirán a dichas transiciones de acuerdo con el modelo de estado de un fármaco de la presente invención.

**Tabla 5a.** Transiciones desde REDUCCIÓN hasta otros estados del fármaco

Acontecimiento	Nuevo estado del fármaco	Nueva frecuencia de ART
Usuario introduce nuevo objetivo:		
-- que es > ESC actual y selecciona Variación Inmediata	AUMENTO INMEDIATO hasta nuevo objetivo	RÁPIDA
-- que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata	AUMENTO GRADUAL hasta nuevo objetivo	RÁPIDA
-- que es < ESC actual pero > 0	DISMINUCIÓN INMEDIATA hasta nuevo objetivo	sin cambios
-- que es = 0	SIN FÁRMACO*	sin cambios
Objetivo perdido (ESC cae por debajo del 95% del objetivo)	REDUCCIÓN del objetivo hasta ESC actual	sin cambios
Cuando se inicia la reducción con un temporizador de 4 min y:		
-- Expira el temporizador de 4 minutos y no existen precauciones	DISMINUCIÓN INMEDIATA	sin cambios
-- Expira el temporizador de 4 minutos y existen precauciones	REDUCCIÓN del objetivo hasta el menor objetivo actual o el 80% de la ESC actual; reiniciar temporizador de 4 minutos	sin cambios
-- No ha expirado aún el temporizador de 4 minutos pero existen precauciones	No hacer nada	sin cambios
Alarma de Peligro	SIN FÁRMACO	BUSCANDO

\*Transición 36 (figura 10) del ejemplo descrito a continuación

**Tabla 5b.** Transiciones que llevan hasta REDUCCIÓN desde otros estados del fármaco

Estado Previo del Fármaco	Acontecimiento
AUMENTO GRADUAL	Alarma de Precaución
NIVELADO	Alarma de Precaución
DISMINUCIÓN INMEDIATA	Alarma de Precaución
DISMINUCIÓN GRADUAL	Alarma de Precaución
REDUCCIÓN	Objetivo perdido (ESC cae por debajo del 95% del objetivo)
REDUCCIÓN	Se inicia la Reducción con un temporizador de 4 min que expira y existen precauciones

- 5 La figura 11 muestra una gráfica de las transiciones hasta, y desde, el estado NIVELADO del fármaco que el sistema puede iniciar en base a ciertos acontecimientos definidos. Cuando el sistema inicia el estado "NIVELADO" del fármaco, mantiene la ESC actual lo más cerca posible de un valor constante. El sistema puede efectuar una transición hasta NIVELADO desde otro estado del fármaco cuando se alcance una ESC objetivo. El sistema puede considerar que ha alcanzado una ESC objetivo cuando la ESC actual esté dentro del 95%, u otro valor, de la ESC objetivo. La frecuencia del ciclo de consulta de ART puede ajustarse a BUSCANDO cuando el sistema efectúe una transición hasta NIVELADO desde otro estado del fármaco en base a una ESC objetivo alcanzada, y a NORMAL cuando el sistema efectúe una transición hasta NIVELADO en base a una ART "tardía" (es decir, tres respuestas tardías consecutivas) durante el AUMENTO GRADUAL, o en base a una ART "exitosa" durante la DISMINUCIÓN GRADUAL. Si se "pierde" la ESC actual (es decir, la ESC actual cae por debajo del 95% de la ESC objetivo; esto puede producirse, por ejemplo, durante una interrupción de la entrega de fármaco para cambiar un recipiente del fármaco) durante el estado NIVELADO del fármaco, el sistema efectúa una transición hasta el estado de AUMENTO GRADUAL del fármaco para volver a adquirir la ESC objetivo, y se ajusta la frecuencia del ciclo de consulta a RÁPIDA.
- 10
- 15
- 20 La tabla 6a muestra las posibles transiciones desde un estado actual NIVELADO de un fármaco que son posibles de acuerdo con el modelo del estado de un fármaco de la presente invención, en base a la ocurrencia de ciertos acontecimientos bien definidos. Las transiciones representadas son aquellas que van desde el estado actual

NIVELADO del fármaco hasta un nuevo estado del fármaco, y desde la actual frecuencia del ciclo de consulta de ART hasta una nueva frecuencia. La tabla 6b muestra posibles transiciones hasta el estado NIVELADO del fármaco desde el resto de diversos estados del fármaco, y los acontecimientos que conducirán a dichas transiciones de acuerdo con el modelo del estado de un fármaco de la presente invención.

5

**Tabla 6a.** Transiciones desde NIVELADO hasta otros estados del fármaco

Acontecimiento	Nuevo estado del fármaco	Nueva frecuencia de ART
Usuario introduce nuevo objetivo:		
-- que es > ESC actual y selecciona Variación Inmediata	AUMENTO INMEDIATO hasta nuevo objetivo*	RÁPIDA
-- que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata	AUMENTO GRADUAL hasta nuevo objetivo	RÁPIDA
-- que es < ESC actual pero > 0	DISMINUCIÓN INMEDIATA hasta nuevo objetivo**	sin cambios
-- que es = 0	SIN FÁRMACO	sin cambios
Objetivo perdido (ESC cae por debajo del 95% de ESC objetivo)	AUMENTO GRADUAL hasta objetivo original	RÁPIDA
ART fallida	DISMINUCIÓN INMEDIATA hasta 0***	BUSCANDO
Alarma de Precaución	REDUCCIÓN hasta 80% de ESC actual; iniciar temporizador de 4 min.****	BUSCANDO
Alarma de Peligro	SIN FÁRMACO	BUSCANDO

\*Transición 28 (figura 11) del ejemplo descrito a continuación

\*\*Transición 30 (figura 11) del ejemplo descrito a continuación

\*\*\*Transición 24 (figura 11) del ejemplo descrito a continuación

\*\*\*\*Transición 34 (figura 11) del ejemplo descrito a continuación

10

**Tabla 6b.** Transiciones que llevan hasta NIVELADO desde otros estados del fármaco

Estado previo del fármaco	Acontecimiento
AUMENTO INMEDIATO	Objetivo Alcanzado (cuando la ESC actual está dentro del 95% del objetivo; ESC actual puede exceder el objetivo antes de descender y quedarse dentro del 95% del objetivo)
AUMENTO GRADUAL	3 ARTs "tardíos" consecutivos
AUMENTO GRADUAL	Objetivo Alcanzado (cuando la ESC actual está dentro del 95% del objetivo)
DISMINUCIÓN GRADUAL	ART "exitosa"
DISMINUCIÓN INMEDIATA	Objetivo Alcanzado (cuando la ESC actual está dentro del 95% del objetivo)

15

La figura 13 muestra una gráfica de las transiciones hasta, y desde, el estado NIVELADO del fármaco que el sistema puede iniciar en base a ciertos acontecimientos definidos. De manera similar, el resto de estados de fármaco de la presente invención pueden modificarse para proporcionar heurísticas alternativas para lograr sus funciones. Las transiciones 44 y 46 son ejemplos de acercamientos heurísticos alternativos que puede emplear el modelo del estado de un fármaco de la presente invención.

20

La figura 12 muestra una gráfica de las transiciones hasta, y desde, el estado SIN FÁRMACO que el sistema puede iniciar en base a ciertos acontecimientos definidos. Cuando el sistema inicia el estado "SIN FÁRMACO" del fármaco, detiene inmediata y completamente la administración del fármaco la ESC puede caer, por ejemplo, a través de una curva de descenso exponencial que puede ser la disminución más rápida posible hasta una ESC nula. El estado SIN FÁRMACO generalmente se activa mediante una alarma de Peligro, pero si el usuario introduce una ESC objetivo nula durante cualquiera del resto de estados del fármaco, el sistema puede efectuar una transición hasta el estado SIN FÁRMACO. El estado SIN FÁRMACO también puede activarse cuando un usuario presione un botón de "Detener Propofol", o similar, en la interfaz de usuario del sistema. La frecuencia del ciclo de consulta de ART puede ajustarse a BUSCANDO o a NORMAL cuando el sistema efectúa una transición a SIN FÁRMACO.

25

La tabla 7a muestra las posibles transiciones desde un estado actual SIN FÁRMACO que son posibles de acuerdo con el modelo del estado de un fármaco de la presente invención, en base a la ocurrencia de ciertos acontecimientos bien definidos. Las transiciones representadas son aquellas que van desde el estado actual SIN FÁRMACO hasta un nuevo estado del fármaco, y desde la frecuencia actual del ciclo de consulta de ART hasta una nueva frecuencia. La tabla 7b muestra las posibles transiciones hasta el estado SIN FÁRMACO desde el resto de los diversos estados del fármaco, y los acontecimientos que conducirán a dichas transiciones de acuerdo con el modelo de estado de un fármaco de la presente invención.

10 **Tabla 7a.** Transiciones desde SIN FÁRMACO hasta otros estados del fármaco

Acontecimiento	Nuevo estado del fármaco	Nueva frecuencia de ART
Usuario introduce objetivo que es > ESC actual y selecciona Variación Inmediata	AUMENTO INMEDIATO hasta objetivo	RÁPIDA
Usuario introduce objetivo que es > ESC actual pero no selecciona Variación Inmediata	AUMENTO GRADUAL hasta objetivo*	RÁPIDA
Usuario introduce objetivo < ESC actual y > 0	DISMINUCIÓN INMEDIATA hasta objetivo	sin cambios

\*Transición 20 (figura 12) del ejemplo descrito a continuación

**Tabla 7b.** Transiciones que llevan hasta SIN FÁRMACO desde otros estados del fármaco

Estado previo del fármaco	Acontecimiento
AUMENTO INMEDIATO	Usuario introduce nuevo objetivo que es = 0
AUMENTO GRADUAL	Usuario introduce nuevo objetivo que es = 0
AUMENTO GRADUAL	Alarma de Peligro
NIVELADO	Usuario introduce nuevo objetivo que es = 0
NIVELADO	Alarma de Peligro
DISMINUCIÓN INMEDIATA	Usuario introduce nuevo objetivo que es = 0
DISMINUCIÓN INMEDIATA	Alarma de Peligro
DISMINUCIÓN GRADUAL	Usuario introduce nuevo objetivo que es = 0
DISMINUCIÓN GRADUAL	Alarma de Peligro
DISMINUCIÓN GRADUAL	Objetivo alcanzado cuando el objetivo era = 0
REDUCCIÓN	Usuario introduce nuevo objetivo que es = 0
REDUCCIÓN	Alarma de Peligro

15 A continuación se describirá una ejecución de ejemplo de entrega de fármaco para ilustrar ciertas realizaciones de las transiciones de estado del fármaco que son posibles de acuerdo con la presente invención. Cada una de las características particulares del sistema de entrega de fármaco, la interfaz del usuario (UI), la prueba de respuesta automatizada (ART), y el modelo de estado de un fármaco que se describen en este ejemplo son meramente ejemplares y pueden trabajarse muchas alternativas a dichas características como parte de la presente invención.

20 Inicialmente, un usuario facultativo introduce los datos demográficos del paciente tales como, entre otros, peso, altura, edad, género, y etnicidad a través de una UI del sistema. Luego el usuario introduce una ESC objetivo de propofol conservadora apretando un botón de "Nivel de Propofol" o similar en la UI. Tras una indicación subsiguiente, el usuario presiona el botón etiquetado "2,0" y luego el botón "OK" para de hecho administrar el propofol. Luego el modelo de estado del fármaco (DSM) inicia una transición 20 desde el estado SIN FÁRMACO hasta el estado AUMENTO GRADUAL del fármaco (véanse la figura 12 y la tabla 7a anteriores). El algoritmo 40 de interfaz modula en el tiempo la velocidad de infusión en  $\mu\text{g}/\text{min}$  de propofol, para conseguir un aumento gradual de la ESC a una tasa constante de  $0,5 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{min}$ . Esta tasa la determina el sistema de entrega de acuerdo con un algoritmo en base a los datos demográficos del paciente introducidos. Durante el aumento gradual de la ESC, se ajusta la frecuencia de consulta de la prueba de respuesta automatizada (ART) a RÁPIDA, y se inician las consultas cada 15 segundos.

En este ejemplo, el paciente es hipersensible al propofol y comienza a perder la reactividad, tal como indican los tres tiempos de respuesta tardíos consecutivos de las consultas de la ART, con una ESC de  $1,5 \mu\text{g}/\text{ml}$ . El DSM inicia automáticamente la transición 22 desde el estado de AUMENTO GRADUAL del fármaco hasta el estado NIVELADO

del fármaco (véanse la figura 6 y la tabla 1a anteriores). El DSM ajusta la frecuencia de consulta de la ART a NORMAL. En este momento, comienza el procedimiento. Debido a que el sistema estaba previamente en el modo AUMENTO GRADUAL con su ESC de 2,0 µg/ml ajustada por el usuario, la concentración ESC excede ligeramente la ESC de 1,5 µg/ml que estaba en efecto cuando el sistema efectuó la transición hasta el modo NIVELADO. Durante este exceso temporal, el paciente falla la ART.

La ART fallida activa la transición 24 desde el estado NIVELADO hasta el estado de DISMINUCIÓN GRADUAL (véanse la figura 11 y la tabla 6a anteriores). Luego se disminuye la ESC a una tasa constante de -0,01 µg/ml/min hacia una nueva ESC objetivo de cero µg/ml. La frecuencia de la ART se ajusta a BUSCANDO. A medida que la ESC desciende gradualmente, el paciente recupera la respuesta.

Ante el “éxito” de las ARTs del paciente, el DSM activa la transición 26 desde el estado DISMINUCIÓN GRADUAL del fármaco hasta el estado NIVELADO del fármaco (véanse la figura 7 y la tabla 2a anteriores). La frecuencia de la ART se ajusta a NORMAL. El paciente parece estar estable y cómodo. En este momento, el paciente comienza a recibir estímulos dolorosos. El usuario facultativo observa que el paciente parece experimentar dolor y su juicio clínico se corrobora mediante un aumento medido de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. El facultativo decide aumentar la ESC en anticipación a más estímulos dolorosos que puedan aparecer durante el procedimiento.

El facultativo introduce una ESC objetivo de propofol más elevada apretando el botón de “Nivel de Propofol”, o similar, en la UI. Tras una indicación subsiguiente, el usuario presiona el botón etiquetado “3,0” para seleccionar una ESC de 3,0 µg/ml. Debido los inminentes estímulos muy dolorosos, el usuario selecciona entrega INMEDIATO presionando el botón “Estado de Variación Inmediata”, o similar, y en la pantalla subsiguiente presiona “sí” para confirmar que realmente quiere hacer esto. El DSM inicia la transición 28 desde el estado NIVELADO hasta el estado AUMENTO INMEDIATO del fármaco (véanse la figura 8 y la tabla 3a anteriores) mientras que la frecuencia de la ART se ajusta a RÁPIDA.

Durante el estado “aumento inmediato” del fármaco, se aumenta la ESC lo más rápidamente posible al tiempo que no se permite, por ejemplo, más de un 15% de exceso sobre la ESC objetivo de 3,0 µg/ml. El paciente falla la prueba de ART durante el incremento de la ESC en AUMENTO INMEDIATO, y la prueba de ART fallida se indica en la UI del dispositivo médico para informar al usuario. Sin embargo, el DSM no lleva a cabo ninguna acción ante la ART fallida, siendo consistente con la filosofía de diseño del DSM de que “el médico sabe más”, y sigue aumentando la ESC hasta que se ha alcanzado el objetivo seleccionado por el usuario. Se considera que se ha alcanzado el objetivo cuando la ESC está por primera vez dentro del 5% del objetivo de 3,0 µg/ml (es decir,  $2,85 \leq ESC \leq 3,15$ ). Al alcanzar el objetivo, el DSM inicia la transición 29 desde el estado de AUMENTO INMEDIATO hasta el estado NIVELADO del fármaco, mientras que se ajusta la frecuencia de la ART a buscando (véanse la figura 8 y la tabla 3a anteriores). En el estado NIVELADO del fármaco, se mantiene la ESC en la ESC objetivo de 3,0 µg/ml, con una precisión de  $\pm 5\%$ . En la subsiguiente estimulación vigorosa del paciente causada por el procedimiento, se produce una ART exitosa, justificando por lo tanto la experiencia del usuario de que el estímulo doloroso puede contrarrestar la sedación más profunda. El éxito de la ART activa el sistema para que cambie la frecuencia de la ART de RÁPIDA a NORMAL.

Una vez que la parte más dolorosa del procedimiento ha pasado, y a medida que los estímulos dolorosos se vuelven menos intensos, el paciente comienza a presentar respuestas tardías a la ART, pero el DSM no emprende ninguna acción. El facultativo reinicia la ESC objetivo a un valor inferior a 2,0 µg/ml en anticipación de que la ESC pueda ser demasiado elevada ahora que los estímulos no son tan dolorosos. Para hacer esto, el facultativo presiona el botón “Nivel de Propofol” en la UI. En la subsiguiente pantalla el usuario presiona el botón etiquetado “2,0”, para seleccionar una ESC de 2,0 µg/ml, seguido del botón “sí” para confirmar que realmente desea hacer esto. El DSM inicia la transición 30 desde el estado NIVELADO hasta el estado DISMINUCIÓN INMEDIATA del fármaco (véanse la figura 9 y la tabla 4a anteriores) mientras que la frecuencia de ART se deja sin cambiar en su ajuste previo a la transición, es decir, NORMAL. Durante el estado DISMINUCIÓN INMEDIATA del fármaco, se ajusta la velocidad de infusión del fármaco a cero, para alcanzar lo más rápidamente posible el punto de ajuste de ESC más bajo. Subsiguientemente, cuando la ESC alcanza por primera vez el  $\pm 5\%$  del objetivo de 2,0 µg/ml (es decir,  $1,9 \leq ESC \leq 2,1$ ), el DSM inicia la transición 32 desde el estado DISMINUCIÓN INMEDIATA hasta el estado NIVELADO del fármaco (véanse la figura 9 y la tabla 4a anteriores). La ESC se mantiene dentro de  $\pm 5\%$  del objetivo de 2,0 µg/ml, mientras que la frecuencia de la ART permanece sin cambios en NORMAL.

A medida que el procedimiento comienza a reducir el ritmo, el facultativo empieza a preocuparse ligeramente por la baja frecuencia cardíaca del paciente y decide administrar cierta cantidad de atropina. Distráido por el sonido de su busca, en su lugar coge una jeringuilla que contiene fentanilo, un depresor respiratorio, y lo inyecta, sin darse cuenta de su error. La frecuencia respiratoria del paciente comienza a descender y un capnómetro detecta el descenso en la frecuencia respiratoria y activa una alarma de precaución cuando la frecuencia respiratoria cae por debajo del nivel de alarma de precaución.

La alarma de precaución genera una alarma auditiva y visual en el dispositivo médico para alertar al usuario, al tiempo que el DSM inicia la transición 34 desde el estado NIVELADO del fármaco hasta el estado de REDUCCIÓN



del fármaco (véanse la figura 10 y la tabla 5a anteriores). La alarma auditiva ayuda al usuario a darse cuenta de su error e inmediatamente administra naloxona (Narcan) para revertir el efecto del fentanilo inadvertido. Como resultado de la entrada en el estado de REDUCCIÓN del fármaco, se ajusta la ESC objetivo al 80% de la ESC actual de 2,0 µg/ml (es decir, a 1,6 µg/ml), se inicia un temporizador de 4 minutos, y se ajusta la frecuencia de la ART a buscando.

5 Antes de que termine el temporizador de 4 minutos, el procedimiento finaliza. Entonces el usuario presiona el botón "Detener propofol" situado en la UI. Esta acción es equivalente a ajustar la ESC objetivo a cero µg/ml, provocando por lo tanto una transición 36 desde el estado de REDUCCIÓN del fármaco hasta el estado SIN FARMACO (véanse la figura 10 y la tabla 5a anteriores).

10 El sistema de entrega de fármaco de esta invención también puede tener una función de reconocimiento, integrada en los algoritmos del software, para controlar la tasa de la administración del fármaco para asegurar que se utilicen fármacos certificados (es decir, con concentración y pureza conocidas) y provisiones certificadas (es decir, con calibración y calidad conocidas), como parte del sistema. Este sistema de reconocimiento "lee" la identificación del fármaco o provisión que se adjunta al sistema para el uso del mismo. Si se adjunta un fármaco o provisión sin certificado, el sistema no iniciará la administración de los fármacos sedantes o analgésicos. Adicionalmente, en realizaciones alternativas relacionadas también resulta factible y deseable envasar estos artículos junto con otras provisiones en un kit que tenga integrada la posibilidad de ser reconocido y "leído" por el sistema para reconocer su certificado de calidad. El sistema también puede tener integrada una función de escritura en los algoritmos del software para evitar problemas de reutilización y/o contaminación. La función de escritura tiene la capacidad de "escribir" sobre un artículo de suministro marcado que haya sido contaminado a través del uso, y "etiquetarlo" o "codificarlo" apropiadamente. Para los artículos de usos múltiples susceptibles de contaminación, el sistema puede proporcionar una función de "reescritura", que permita reutilizar el artículo únicamente tras haberlo limpiado apropiadamente y haberle otorgado un certificado de calidad para su reutilización. Adicionalmente, la función de escritura puede almacenar información referente al número de ciclos de uso que el artículo haya experimentado, y comparar esta información con el límite certificado de ciclos de vida útil. Cuando el límite esté cercano, puede sonar una alarma y, una vez alcanzado el límite, la invención no reconocerá el dispositivo hasta que haya sido reemplazado. Tales etiquetado y verificación pueden llevarse a cabo a través de diversos medios, incluyendo etiquetas electrónicas y físicas como las dadas a conocer en la solicitud de patente de EE.UU. con nº de serie 10/151.255, presentada el 21 de mayo de 2002, y en la solicitud con nº de serie 60/324.043, presentada el 24 de septiembre de 2001.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema para proporcionar la entrega de fármaco a un paciente, en el que dicho sistema comprende:
  - 5 una interfaz de usuario para aceptar la introducción de valores por parte de un usuario,
  - un dispositivo de entrega de fármaco que entrega una cantidad de fármaco a un paciente,
  - múltiples monitores de la salud del paciente adaptados para ser acoplados a un paciente y generar una señal que refleje al menos una condición de salud del paciente,
  - 10 un procesador que integra la interfaz del usuario, el dispositivo de entrega de fármaco, y los monitores de la salud del paciente de acuerdo con una jerarquía de algoritmos de software, de tal modo que la cantidad de fármaco entregado al paciente por el dispositivo de entrega de fármaco está modulada en base a unos valores introducidos por el usuario, y modulada automáticamente en base a una señal generada por los monitores de la salud del paciente sin la introducción de valores adicionales por parte del usuario, si la acción automatizada mantiene o disminuye un nivel del fármaco;
  - 15 en el cual dicha jerarquía de algoritmos de software incluye un modelo de estado del fármaco, un algoritmo de control del flujo, y un algoritmo de interfaz, definiendo dicho modelo de estado de un fármaco diferentes estados del fármaco que permiten unos ajustes del nivel del fármaco para conseguir una concentración objetivo en el lugar de acción (ESC), y siendo dicho algoritmo de interfaz uno de entre un algoritmo de infusión por tasa controlada y un algoritmo de infusión por objetivo controlado que se ejecutan en tiempo real, y siendo capaz dicho algoritmo de interfaz de producir diferentes perfiles temporales de una concentración objetivo del fármaco en diferentes lugares de acción.
  - 20
  - 25
2. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 1, en el que dicho algoritmo de interfaz emplea una plantilla preprogramada de velocidad de infusión.
- 30 3. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de las reivindicaciones 1 o 2, en el que los lugares de monitorización para dichos monitores de la salud del paciente incluyen al menos uno de entre el plasma sanguíneo, el cerebro, el sistema nervioso central, la unión neuromuscular, el espacio alveolar, el riñón, el hígado, el páncreas, el hipotálamo, el tejido cardíaco y los barorreceptores de dicho paciente.
- 35 4. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho algoritmo de interfaz altera diferentes perfiles temporales de una concentración objetivo del fármaco en diferentes lugares de acción.
5. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 1, en el que uno de dichos dos o más monitores de la salud del paciente es un monitor de la consciencia.
- 40 6. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 5, en el que dicho monitor de la consciencia es un monitor de prueba de respuesta automatizada.
- 45 7. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 6, en el que dichos monitores de la salud del paciente comprenden adicionalmente al menos uno de entre un oxímetro de pulso y un monitor de la presión arterial no invasivo.
- 50 8. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 6, en el que dichos monitores de la salud del paciente comprenden adicionalmente al menos uno de entre un capnómetro y un ECG.
9. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 8, en el que dicho sistema determina un límite del nivel del fármaco en base a los datos de prueba de respuesta automatizada recibidos durante un aumento gradual del fármaco iniciado por el usuario, y en el cual dicho límite del nivel del fármaco no excede el nivel inicial de los valores introducidos por el usuario.
- 55 10. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 9, en el que dicha prueba de respuesta automatizada consulta con mayor frecuencia durante dicho aumento gradual del fármaco.
- 60 11. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 6, en el que una o más alarmas de peligro indican una o más respuestas fallidas a dicha prueba de respuesta automatizada durante un aumento lineal del fármaco iniciado por el usuario.
- 65 12. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 11, en el que dicha prueba de respuesta automatizada consulta con mayor frecuencia durante dicho aumento lineal del fármaco.

13. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 6, en el que dicho sistema disminuye una velocidad de infusión del fármaco tras recibir una o más respuestas fallidas a dicha prueba de respuesta automatizada.
- 5 14. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 13, en el que el sistema mantiene dicha velocidad de infusión del fármaco tras recibir una o más respuestas exitosas a dicha prueba de respuesta automatizada durante dicho descenso de la velocidad de infusión del fármaco.
- 10 15. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 6, en el que dicho sistema evitará iniciar la entrega de fármaco si dicha señal que refleja al menos una condición de la salud del paciente está por debajo de los valores aceptables.
- 15 16. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 15, en el que dicha señal que refleja al menos una condición de la salud del paciente es una señal de EEG para valorar la consciencia del paciente.
- 20 17. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 5, en el que dicha jerarquía de algoritmos de software incluye un modelo del estado de un fármaco, en el cual dicho modelo del estado de un fármaco incluye los siguientes estados: AUMENTO GRADUAL, en el cual se incrementa gradualmente con una tasa predefinida una concentración en el lugar de acción; DISMINUCIÓN GRADUAL, en el cual se reduce gradualmente con una tasa predefinida una concentración en el lugar de acción; NIVELADO, en el cual se mantiene con una tasa predefinida una concentración en el lugar de acción; y SIN FÁRMACO, en el cual se detiene la administración del fármaco.
- 25 18. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 17, en el que dicho modelo del estado de un fármaco comprende adicionalmente los siguientes estados: AUMENTO INMEDIATO, en el cual se incrementa rápidamente con una tasa predefinida una concentración en el lugar de acción; DISMINUCIÓN INMEDIATA, en el cual se detiene la administración del fármaco hasta que se alcanza una concentración objetivo; REDUCCIÓN, en el cual se reduce rápidamente una primera concentración en el lugar de acción hasta una concentración objetivo que sea una fracción de la primera concentración en el lugar de acción, a través de una curva de descenso exponencial.
- 30 19. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 17, en el que dicho estado de AUMENTO GRADUAL es el estado por defecto cuando dicho usuario introduce una nueva concentración objetivo en el lugar de acción que sea superior a la actual concentración objetivo en el lugar de acción.
- 35 20. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 17, en el que dicho estado de DISMINUCIÓN GRADUAL es el estado por defecto cuando dicho usuario introduce una nueva concentración objetivo en el lugar de acción que sea inferior a la actual concentración objetivo en el lugar de acción.
- 40 21. El sistema para proporcionar la entrega de fármaco de la reivindicación 1, en el que dicho algoritmo de control del flujo determina factores relacionados con el dispositivo de entrega de fármaco, el fármaco, y el paciente; lleva a cabo cálculos basados en dichos factores; y controla el dispositivo de entrega de fármaco en base a los cálculos para entregar el fármaco con una velocidad de infusión solicitada.

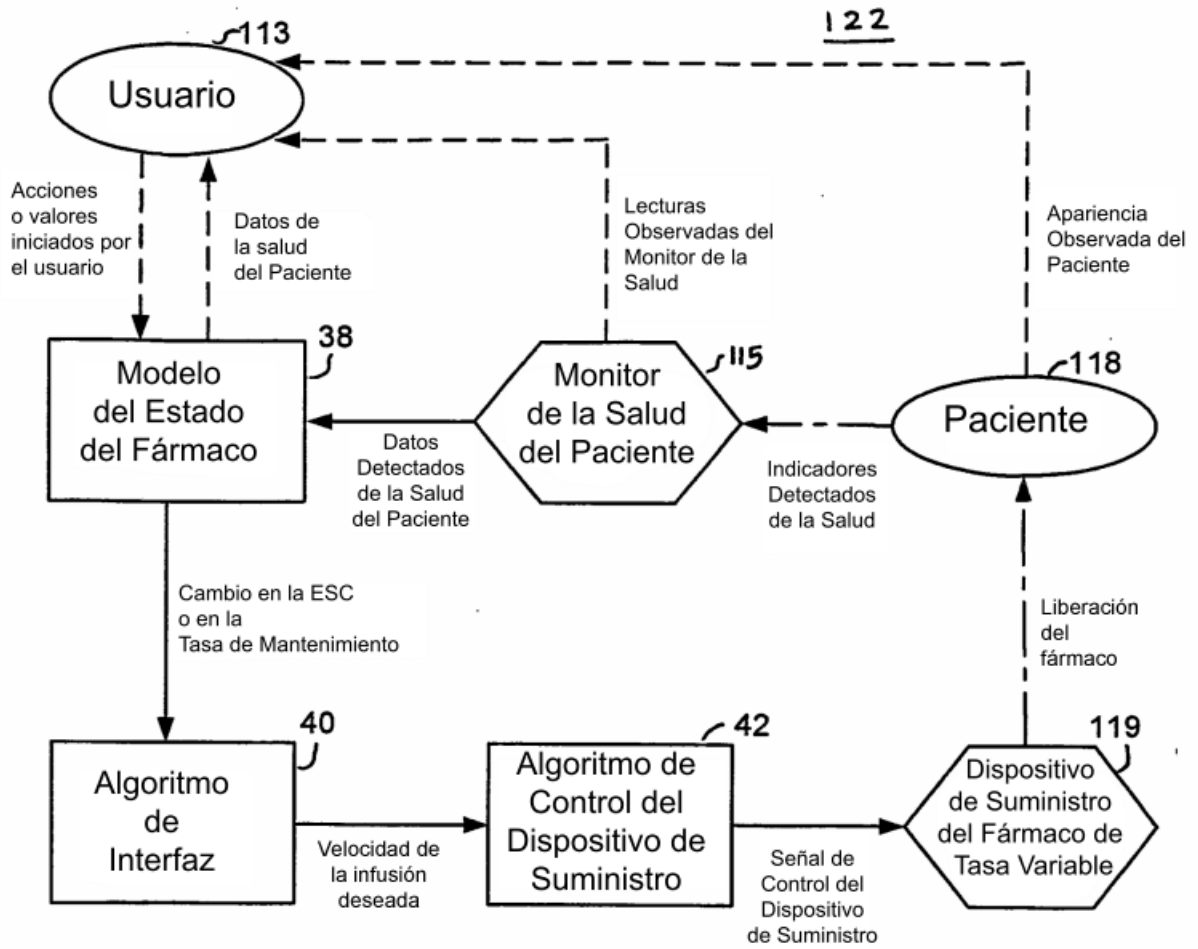


FIG. 1

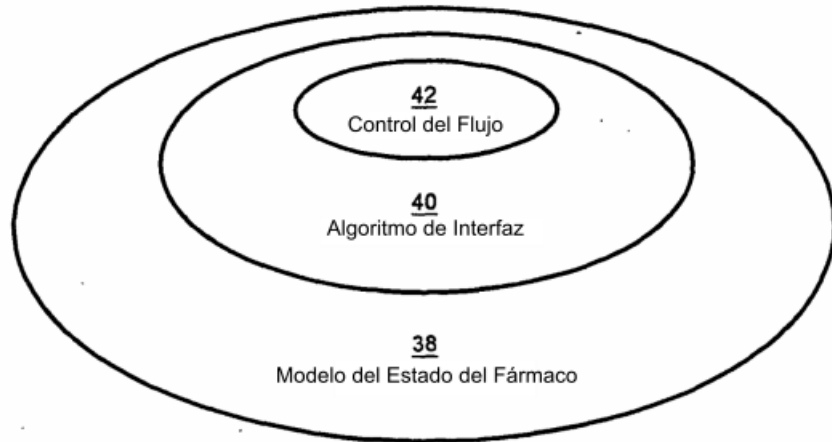


FIG. 2

Velocidad de la infusión Determinada por una Variación Gradual de 0,5  $\mu\text{g/ml/min}$

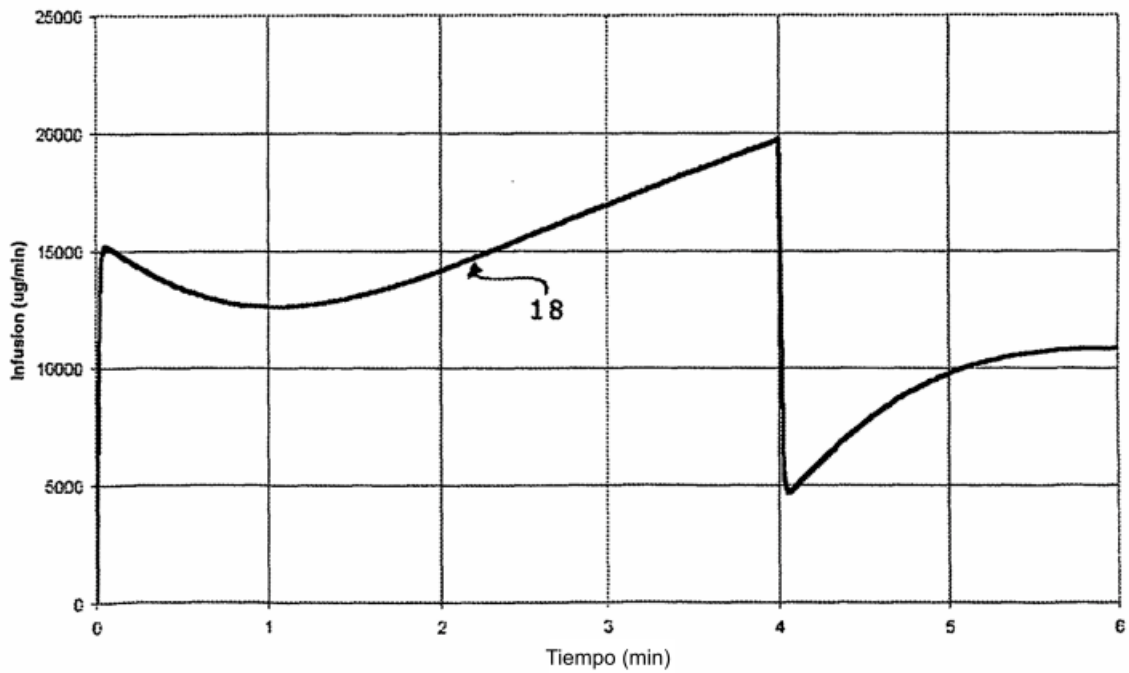


FIG. 3

Concentración en el Lugar de Acción (ESC) de Propofol - Valores de Variación Gradual frente a Escalonado para ESC Objetivo

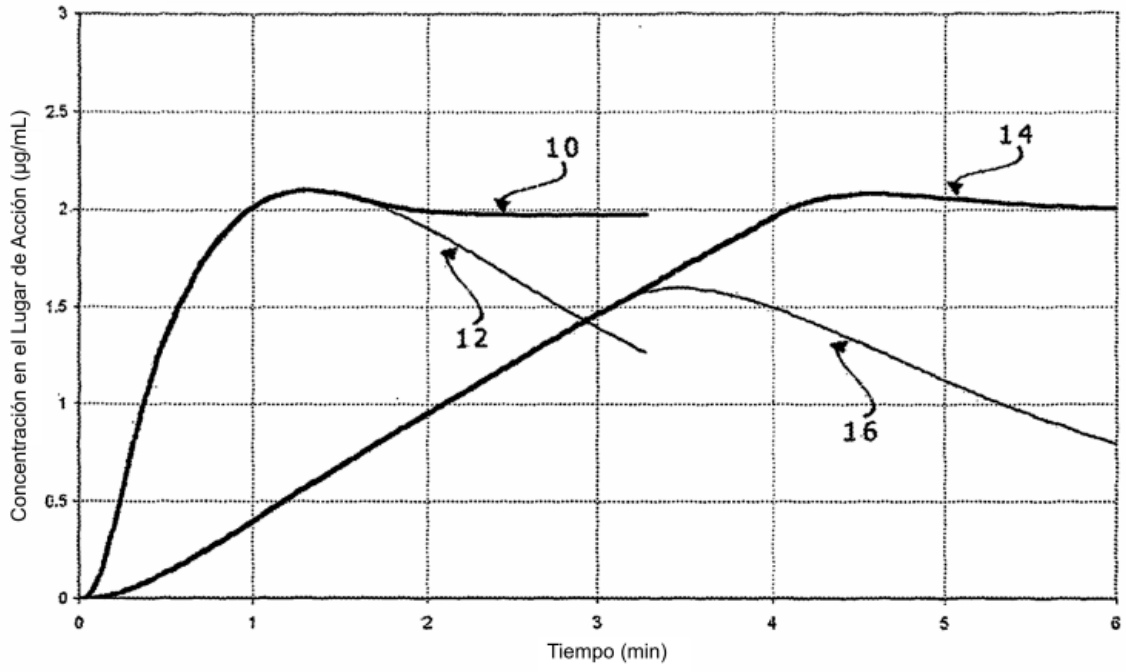


FIG. 4

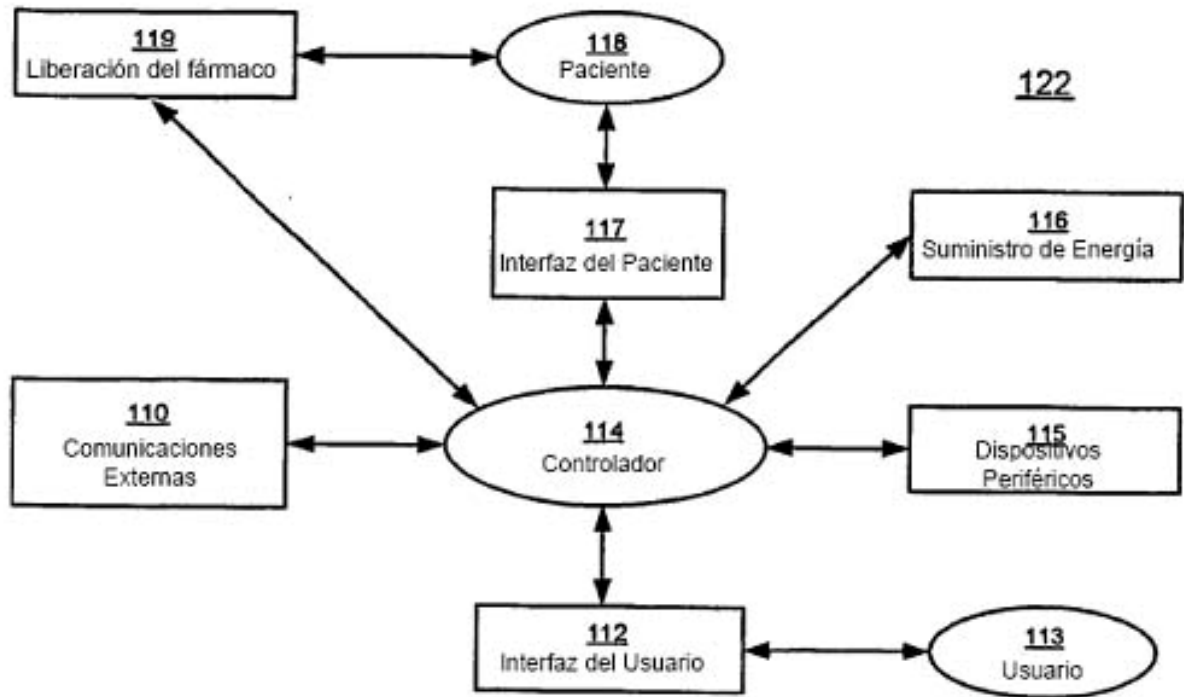
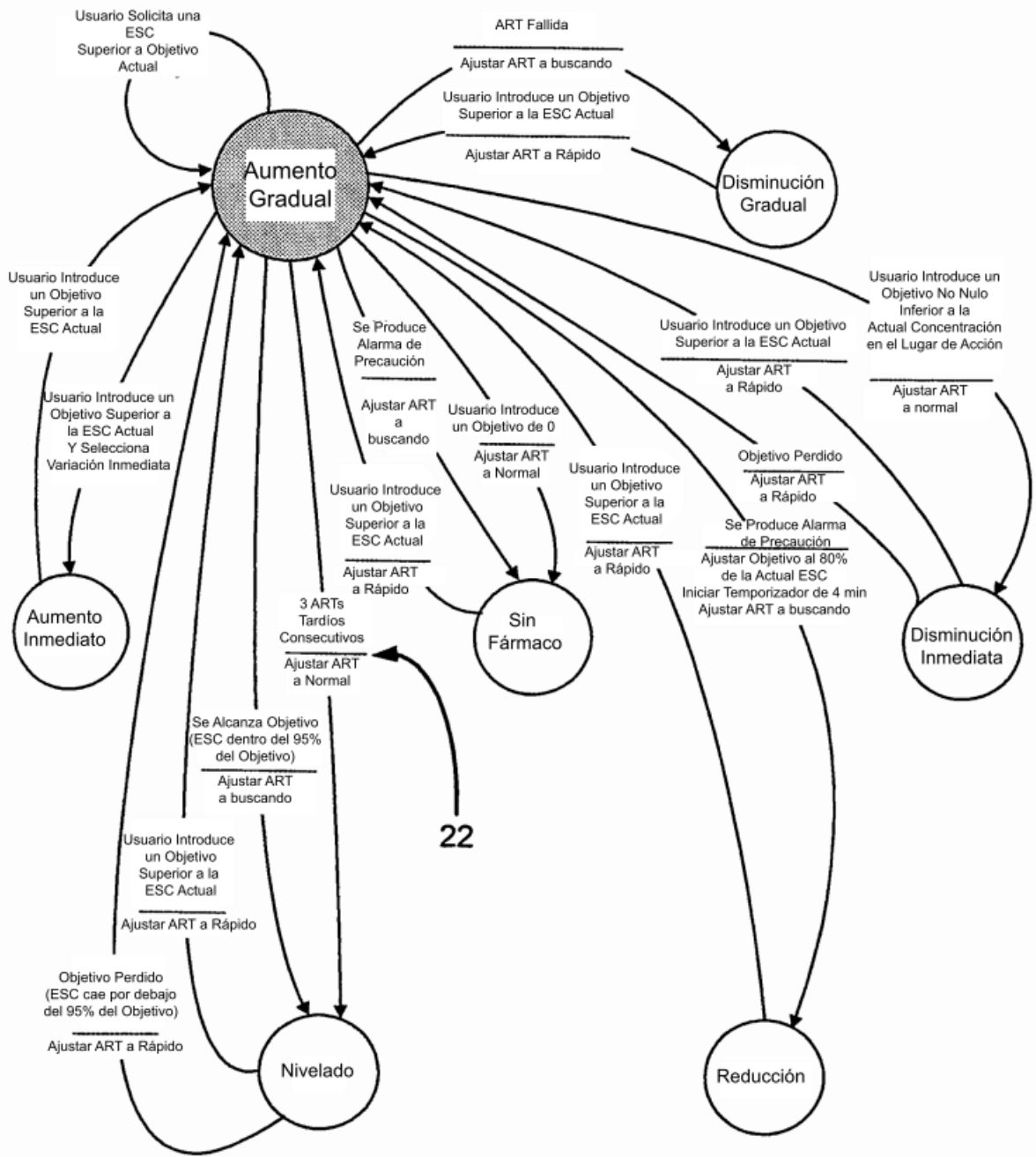


FIG. 5



22

FIG. 6



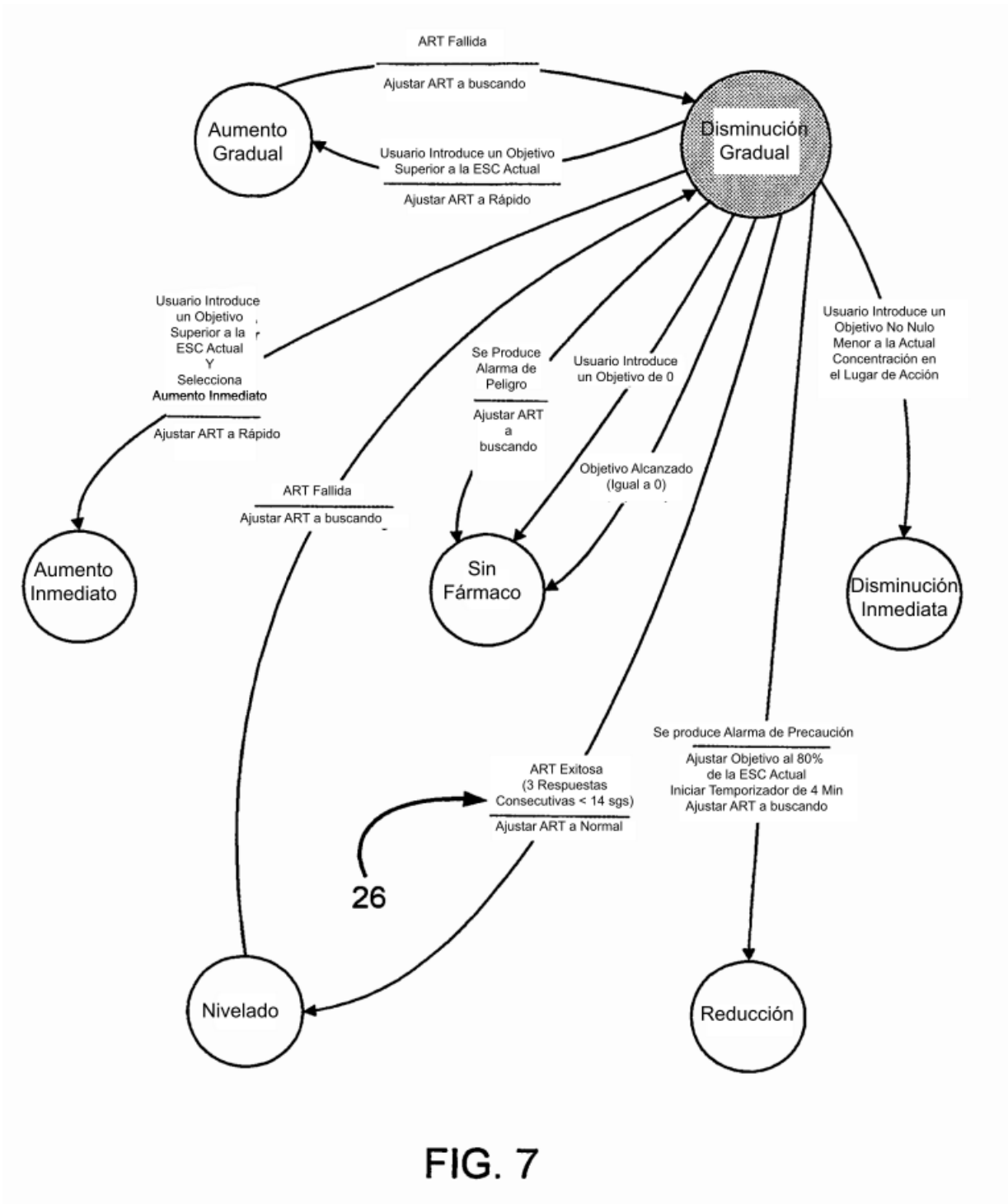


FIG. 7

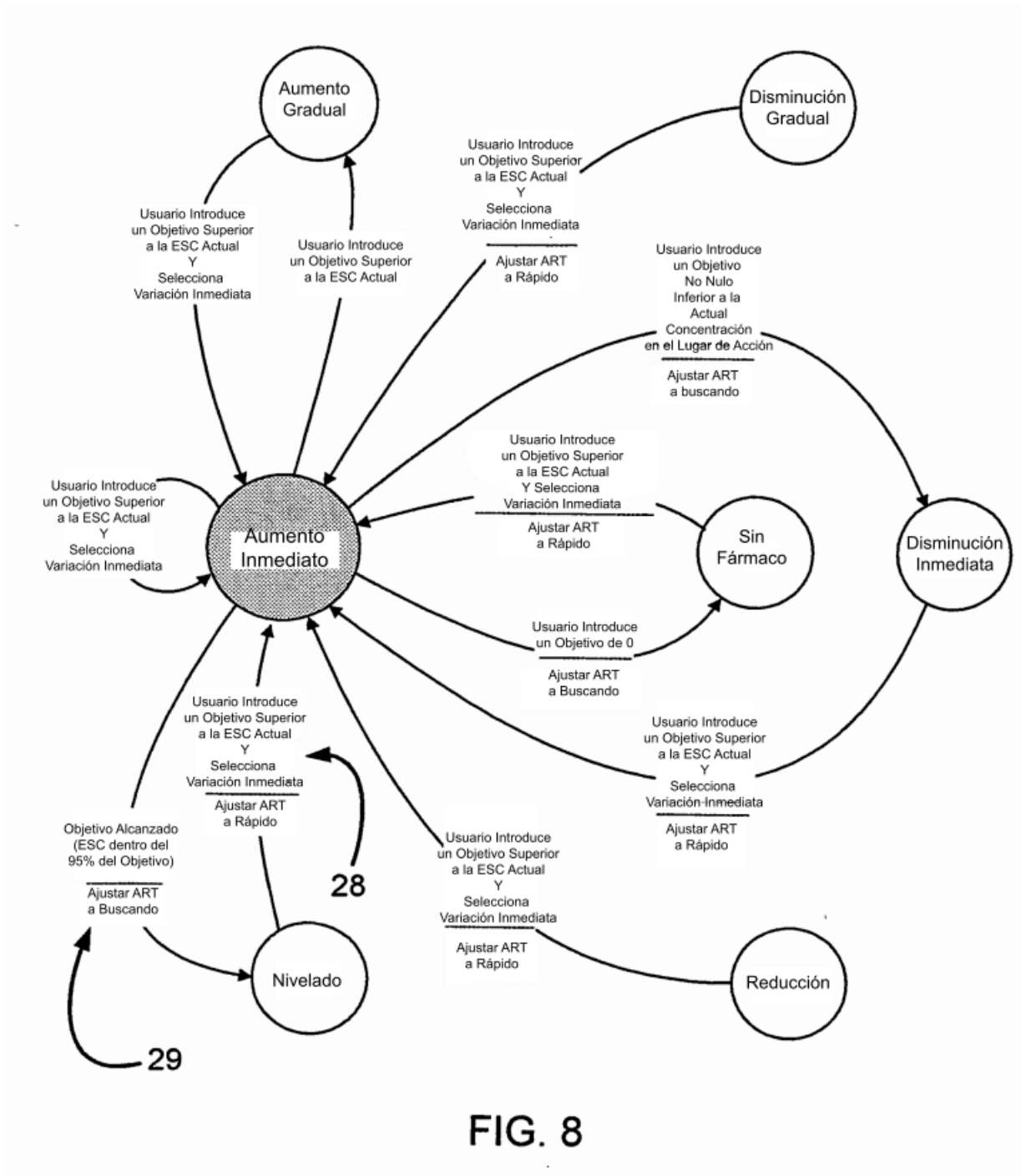


FIG. 8

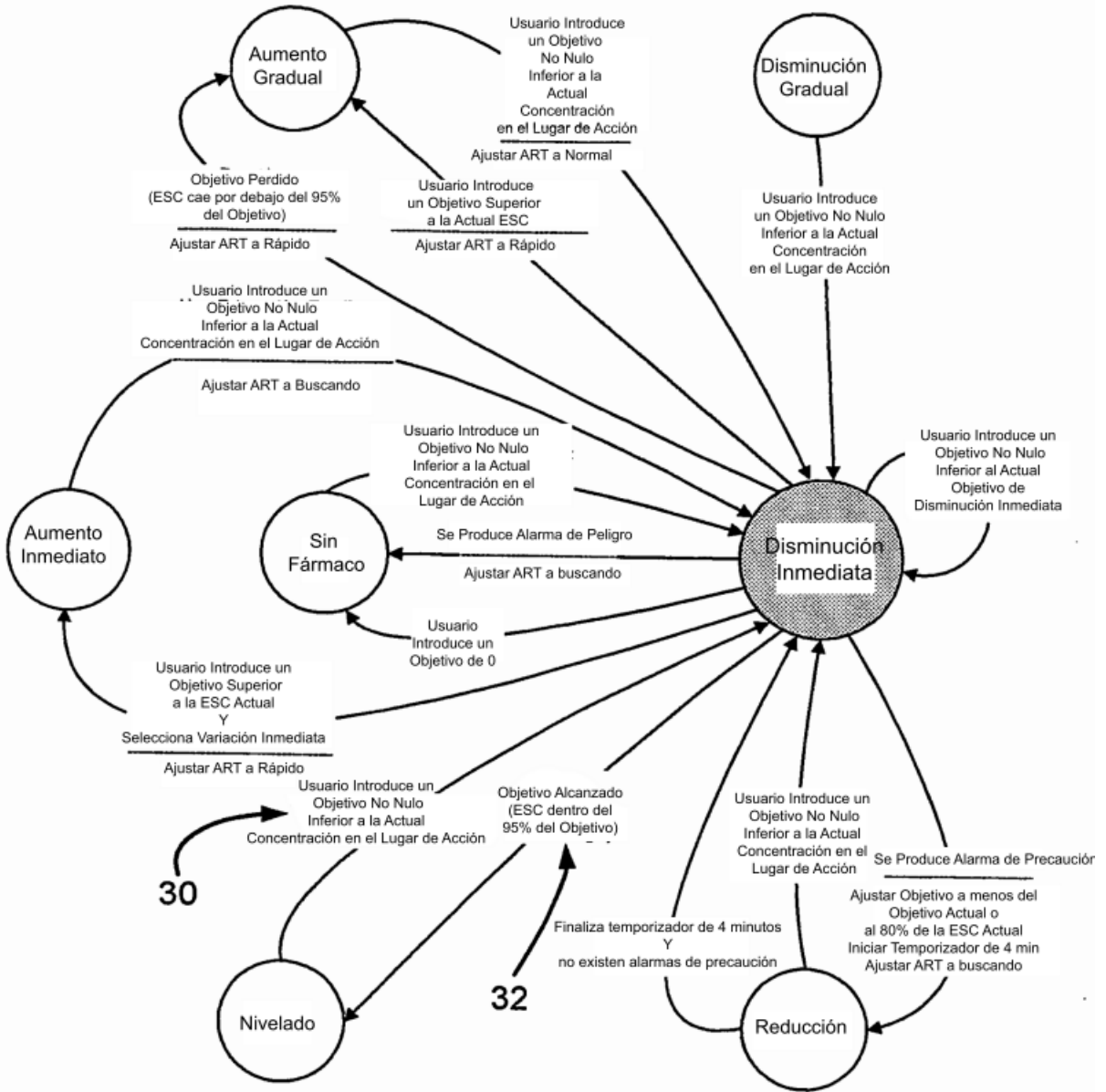


FIG. 9

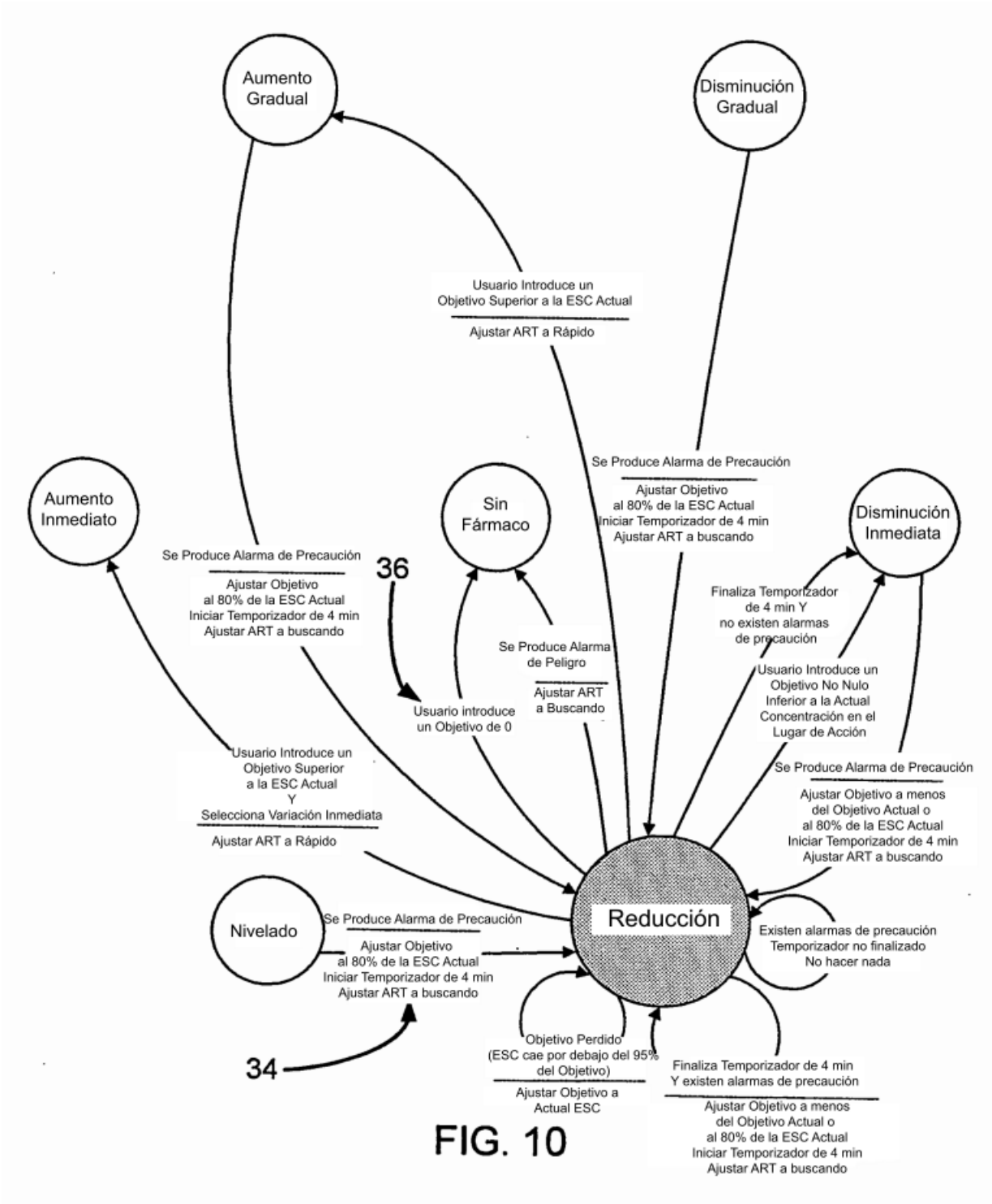


FIG. 10

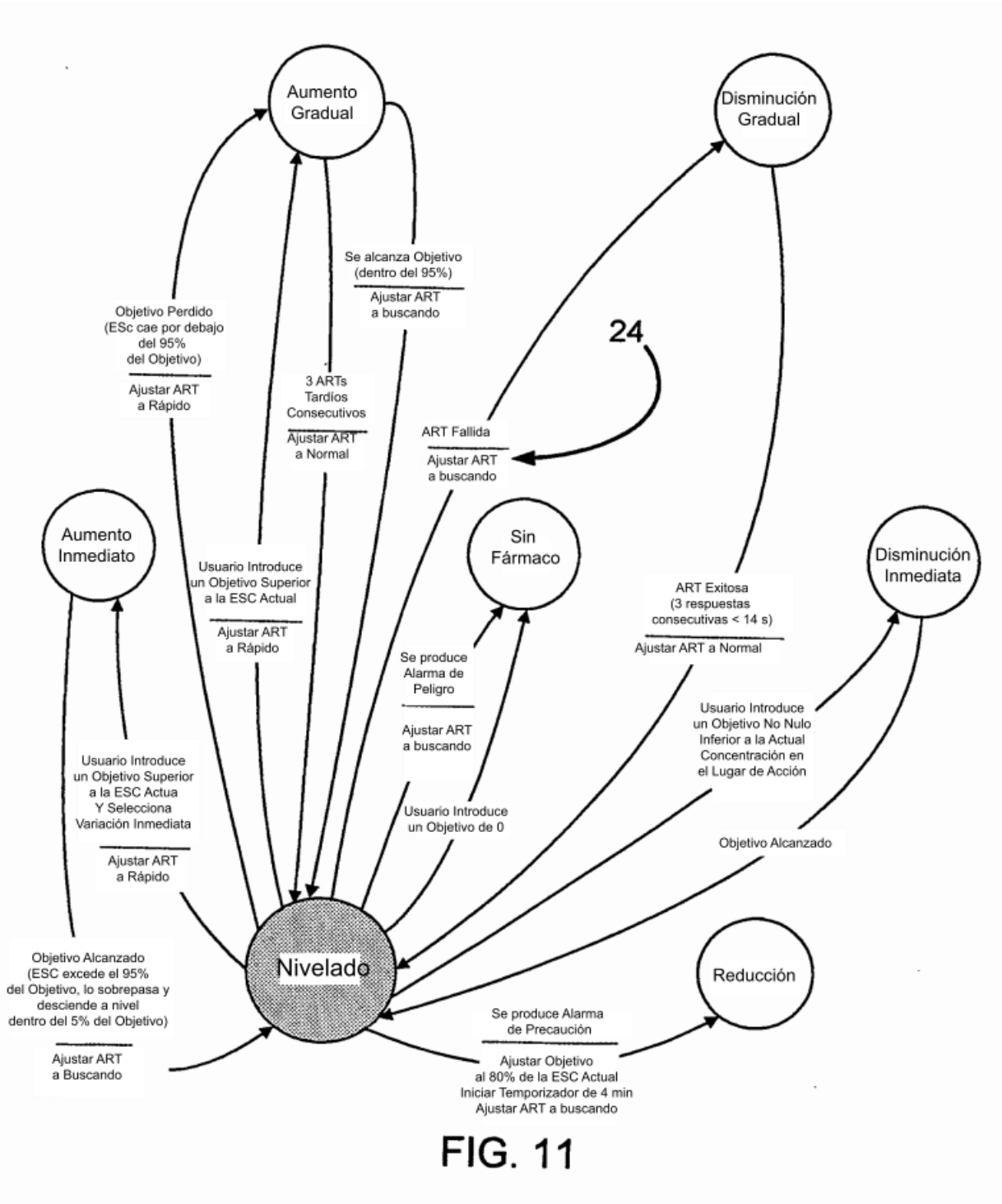


FIG. 11

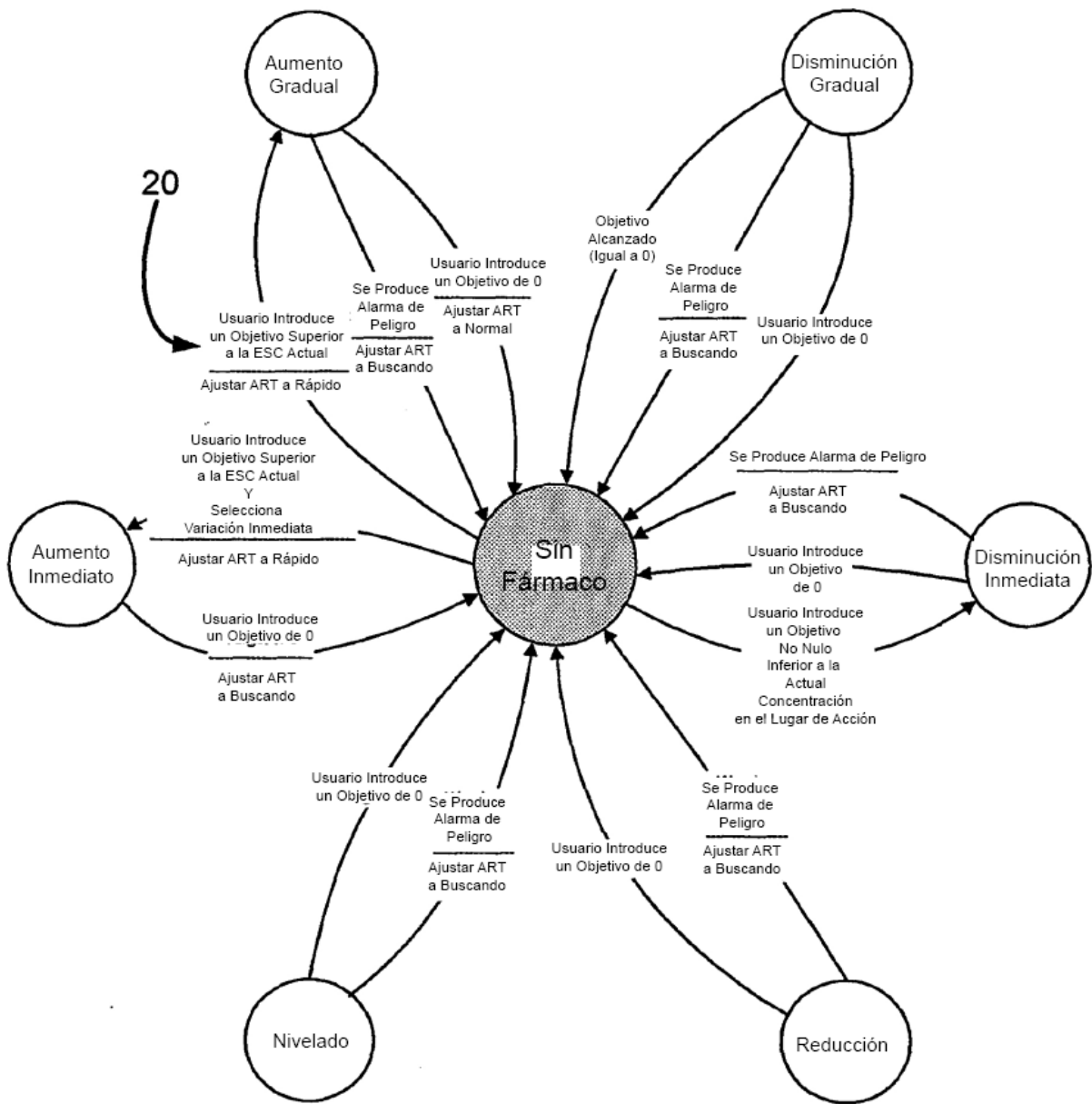


FIG. 12

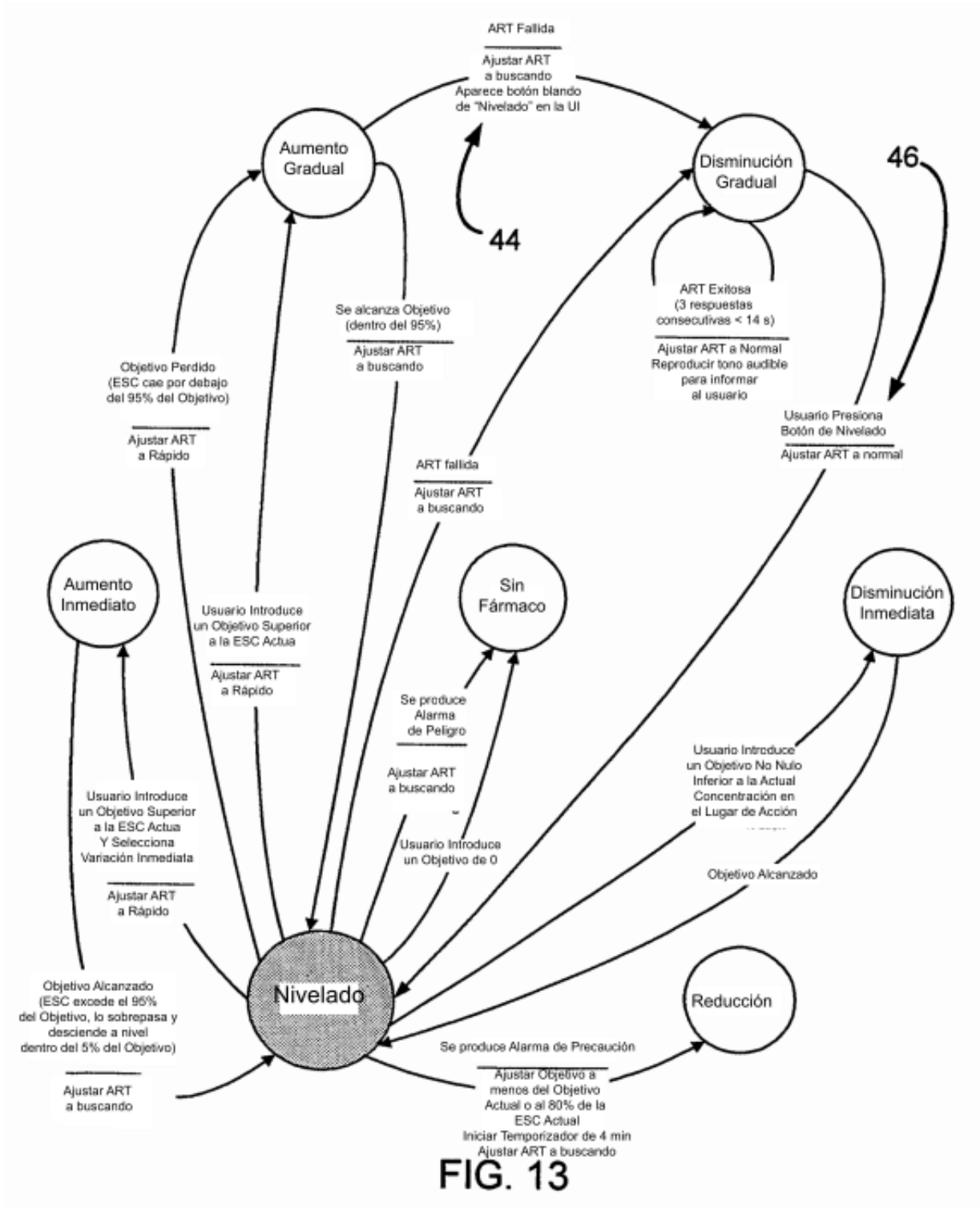


FIG. 13