

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 452**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/172** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2005 PCT/US2005/002365**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2005 WO05072792**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2005 E 05712018 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 1725278**

54 Título: **Sistema para administración de fármaco adaptativa**

30 Prioridad:

**27.01.2004 US 539472 P**

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

**11.12.2018**

73 Titular/es:

**FRESENIUS VIAL SAS (100.0%)**

**Le Grand Chemin CS20103**

**38590 Brézins, FR**

72 Inventor/es:

**STRUYS, MICHEL MRF;**

**DE SMET, TOM y**

**SHAFER, STEVEN, L.**

74 Agente/Representante:

**LOZANO GANDIA, José**

ES 2 693 452 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).

**SISTEMA PARA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACO ADAPTATIVA****DESCRIPCIÓN****5 Antecedentes de la invención****Referencia cruzada a solicitud relacionada**

10 Esta solicitud reivindica prioridad según el 35 U. S. C. 119 (e) de la solicitud de patente estadounidense provisional n.º 60/539.472 presentada el 27 de enero de 2004, titulada "System and Method for Adaptive Drug Delivery".

**Campo de la invención**

15 La presente invención se refiere de manera general a la administración de medicamento, y más particularmente a un sistema de bucle cerrado para controlar de manera adaptativa la administración de medicamento.

**Técnica relacionada**

20 La administración intravenosa de fármaco es una técnica bien conocida y habitualmente usada para administrar medicamento a un paciente. La administración intravenosa de un medicamento da como resultado una concentración en sangre del medicamento en un paciente con el objetivo de obtener un efecto deseado en ese paciente. Una apreciación de la interrelación entre la dosis de fármaco, concentración, efecto y tiempo es fundamental en farmacología. Una apreciación de este tipo puede obtenerse comprendiendo un modelo farmacocinético-farmacodinámico (PK-PD). Este modelo caracteriza la concentración, efecto y dosificación  
25 analizando el impacto farmacocinético de la dosis de fármaco y después el efecto farmacodinámico que tiene la dosis de fármaco en el paciente.

30 Específicamente, la farmacocinética (PK) busca describir, entender y predecir el transcurso temporal de la concentración de fármaco (habitualmente en la sangre); cuantifica la relación entre la dosis y la concentración. La farmacodinámica (PD) busca describir el transcurso temporal y la magnitud del efecto fisiológico de esa concentración; cuantifica la relación entre la concentración y el efecto. Por tanto, la combinación de cinética y dinámica proporciona información sobre el transcurso temporal del efecto de fármaco, y forma una base para optimizar y controlar la dosificación de fármaco.

35 Una preocupación asociada con el control de la relación dosis/efecto de medicamento surge de la precisión de la medición del efecto de fármaco. Otra preocupación surge del hecho de que pueden entrar en juego otros factores, alterando la relación dosis-efecto para un paciente. Estas preocupaciones se aplican a medicamento en general y particularmente a fármacos anestésicos.

40 Dado que diferentes fármacos anestésicos tienen diferentes efectos y efectos secundarios, el efecto de fármaco puede medirse de diferentes maneras. En la actualidad hay una variedad de indicadores clínicos usados como base para la administración de fármacos para lograr un estado anestésico específico. Según el conocimiento convencional, la profundidad de anestesia y efecto de fármaco anestésico se evalúa clínicamente mediante la observación de reflejos somáticos (movimiento del paciente) y autónomos (aumento de la frecuencia cardiaca y  
45 tensión arterial, lagrimeo y dilatación de las pupilas). Sin embargo, hay casos clínicos de conciencia durante la cirugía en pacientes no paralizados en quienes los reflejos somáticos estaban ausentes. Aunque estos casos son relativamente raros, las apariciones indican que la observación de movimiento espontáneo durante la cirugía no es infalible.

50 Si también hay relajantes musculares presentes en el paciente a dosis que impiden el movimiento, la idoneidad de la anestesia se evalúa con la mayor frecuencia mediante la observación de reflejos autónomos, aunque no se ha establecido una relación con la conciencia. Otro factor de confusión es que efecto anestésico puede verse modificado por la enfermedad, fármacos y técnicas quirúrgicas. Además, el grado de variabilidad entre pacientes en la relación dosis/efecto de agentes anestésicos es alto. En la práctica clínica real, pueden usarse opiáceos y otros  
55 fármacos junto con anestésicos sedantes haciendo que la evaluación clínica de la profundidad anestésica sea incluso más difícil.

Otra medida convencional de la profundidad anestésica y el efecto de fármaco anestésico es el electroencefalograma (EEG). Sin embargo, dado que los cambios en la morfología de EEG son profundos y también  
60 diferentes para cada tipo de anestésico que está administrándose, la interpretación de cambios sutiles en el EEG en bruto (sin procesar) requiere un técnico de encefalogramas experto y por tanto normalmente no se realiza durante la anestesia y sedación. Por este motivo, con frecuencia se emplea un procesamiento informático del EEG para comprimir la gran cantidad de información presente en el EEG en bruto, al tiempo que se conserva la información relevante para la aplicación de monitorización.

65 Se han diseñado varios monitores de EEG para su uso en el quirófano, la unidad de cuidados intensivos y otros

entornos. Estos dispositivos realizan una compresión de datos y producen tendencias de contenido de frecuencia, amplitud y asimetría entre canales. Con este fin se han usado dos enfoques principales: análisis de Fourier y análisis biespectral.

5 El enfoque de análisis de Fourier representa una forma de onda compleja como suma de ondas sinusoidales de diferentes frecuencias y amplitudes. El espectro de energía puede calcularse a partir de un análisis de transformada rápida de Fourier (FFT). El espectro de energía se usa a su vez para calcular varias medidas descriptivas tales como la frecuencia de borde espectral (frecuencia por debajo de la cual existe el 95% del espectro de energía (SEF del 95%) o el 50% de la energía (mediana de la frecuencia o MF)). Estas medidas del EEG se usan con frecuencia en investigación farmacológica de anestésicos. Sin embargo, el uso de análisis de EEG de espectro de energía durante la anestesia clínica se ha visto limitado por varios motivos. En primer lugar, diferentes fármacos tienen diferentes efectos sobre estas medidas espectrales de energía. Además, a bajas concentraciones estos fármacos inducen la activación, pero a concentraciones superiores los fármacos provocan una ralentización del EEG, introduciendo incluso episodios de EEG isoelectrico, denominados supresión de ráfaga. Por tanto, las concentraciones tanto bajas como altas pueden provocar una relación no monotónica entre las medidas espectrales de potencia y el estado clínico del paciente.

El análisis biespectral es una técnica de análisis de EEG cuantitativa que se ha desarrollado para su uso durante la anestesia. El análisis biespectral de EEG mide la regularidad de relaciones de fase y energía entre las diversas frecuencias del EEG. El Bispectral Index® (BIS®, índice biespectral) desarrollado por Aspect Medical Systems, Inc., Newton, MA, que se deriva del análisis biespectral del EEG, es una medida de EEG compuesta única que rastrea cambios en el EEG asociados con los diferentes estados anestésicos.

Recientemente se han usado principios de farmacocinética para desarrollar diversos esquemas de infusión computerizada para fármacos sedantes y anestésicos intravenosos. Se proporcionan a un ordenador datos farmacocinéticos medios de población para el fármaco que va a usarse, incluyendo la concentración en plasma deseada. Entonces, el ordenador calcula la cantidad de fármaco y la tasa de infusión para una concentración deseada ("objetivo"); entonces, una bomba de infusión administra la tasa y el volumen de infusión requeridos para lograr esa concentración objetivo. Tales sistemas se denominan sistemas de infusión controlada por objetivo (TCI).

Los problemas de la administración de fármaco no se limitan a fármacos anestésicos, ni tampoco se limitan a la administración intravenosa de medicamento. En la práctica clínica, no hay una concentración en plasma ideal para producir un determinado efecto de fármaco. La concentración específica requerida depende de factores tales como la variabilidad farmacológica individual, la interacción con otros fármacos usados de manera simultánea y la intensidad del estímulo quirúrgico. Además, dado que la TCI es únicamente un control directo basado en modelo, la concentración real obtenida aplicando técnicas de TCI puede variar ampliamente debido a la variabilidad entre pacientes, circunstancias clínicas y características de población.

Dos de los inventores de la presente invención describen un sistema de administración de fármaco adaptativa basado en modelo en la patente estadounidense 6.605.072. Este sistema estima un perfil de respuesta de paciente individualizado usando puntos de datos medidos a partir de la fase de inducción: la fase de inducción se ejecuta en un régimen de bucle abierto controlado, y se mide la concentración de fármaco frente al efecto para este paciente específico. A partir de estas mediciones se determina la relación individualizada para el paciente y se aplica durante el control de bucle cerrado para lograr un mejor control. Se usan desviaciones del efecto obtenido a partir de una dosis farmacológica administrada específica para desplazar el perfil de respuesta en fase de inducción para coincidir con las condiciones actualmente observadas y calcular el cambio requerido en la tasa de administración de fármaco.

Esta técnica tiene varias desventajas:

50 • La fase de inducción en una cirugía típica está limitada en el tiempo. Además, durante la fase de inducción no es posible pasar por todo el intervalo de concentraciones de agente anestésico que puede producirse en la cirugía. En vez de eso, se usan características matemáticas de la relación supuesta (por ejemplo, simetría alrededor de  $CO$ ) para extrapolar el perfil de respuesta de paciente para concentraciones superiores.

55 Errores de medición durante la inducción pueden poner en peligro la precisión del perfil de respuesta de paciente. No se realiza ninguna estimación sobre hasta qué punto coinciden los datos reales con el perfil de respuesta estimado.

60 • No es posible hacer que el controlador se encargue de un paciente ya anestesiado cuyo estado anestésico actual se desconoce, debido a la falta de datos de fase de inducción.

65 • No es posible adaptarse a cambios en la forma del perfil de respuesta del paciente durante la cirugía, corrigiendo por tanto los efectos de saturación, estimulación, etc.; la curva de fase de inducción se desplaza, pero conserva su forma.

La presente invención presenta un sistema que supera estas desventajas. Otros sistemas de la técnica anterior se

exponen en el documento WO03059422, por ejemplo, que se refiere a un aparato médico con un control remoto, que usa señales procedentes del paciente para regular la distribución de tratamiento médico al paciente. El documento WO03080157 se refiere a un sistema de infusión automático basado en un modelo de paciente adaptativo que monitoriza la glucemia y administra insulina para un mantenimiento estricto de la normoglucemia. El documento EP1136090 se refiere a una unidad de regulación de fármaco que controla la cantidad de un suministro de fármaco a un paciente, que incluye una unidad de cálculo.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona un sistema para determinar y mantener un nivel de concentración de medicamento en un paciente suficiente para lograr y mantener un efecto deseado en ese paciente. De manera general, según una realización de la invención, un controlador de administración de medicamento usa un perfil de respuesta de paciente para determinar una concentración de medicamento en el paciente que logrará el efecto deseado en el paciente. El perfil de respuesta de paciente es una expresión gráfica, tabular o analítica de la relación entre la concentración de un medicamento y el efecto del medicamento a la concentración específica. Usando esta información, el controlador de administración de medicamento proporciona instrucciones a una unidad de administración de medicamento tal como, por ejemplo, una bomba de infusión o dispositivo de inhalación, para administrar el medicamento al paciente a una tasa que logrará el nivel de concentración deseado del medicamento en el paciente.

La invención establece inicialmente un perfil de respuesta de paciente individualizado usando una administración de medicamento que aumenta de manera continua o escalonada a partir de un estado de referencia sin medicamento para establecer la respuesta del paciente a un intervalo de concentraciones de medicamento. En ausencia de tales datos de referencia iniciales, la invención usa un perfil de respuesta de paciente basado en población. El sistema adquiere de manera continua una medida del efecto del medicamento en el paciente, y la almacena junto con la concentración actual. Estos datos se usan por el controlador de administración de medicamento junto con datos pasados para volver a calcular de manera continua el perfil de respuesta de paciente. Si el perfil de respuesta del paciente ha cambiado, el controlador de administración de medicamento calcula un nuevo perfil de respuesta de paciente que se aproxima de manera más apropiada a la respuesta instantánea real del paciente. El controlador de administración de medicamento usa este nuevo perfil de respuesta de paciente para determinar un nuevo nivel de concentración de medicamento que se predice que logra el efecto deseado en el paciente. Después se recopilan datos de efecto para reflejar la respuesta del paciente a esta nueva concentración, y se repite el nuevo cálculo del perfil de respuesta. Por tanto, los datos de efecto y de concentración de fármaco recopilados durante el funcionamiento se usan para individualizar de manera continua el perfil de respuesta de paciente basado en población para reflejar la respuesta individual variable del paciente específico durante el control de bucle cerrado. Si la respuesta del paciente no ha cambiado, el nuevo perfil de respuesta será idéntico al perfil anterior.

En una aplicación de ejemplo de la invención, el controlador de administración de medicamento puede implementarse para determinar un nivel de concentración deseado de un medicamento anestésico para proporcionar un nivel de sedación deseado para un paciente. Sin embargo, la invención puede implementarse con cualquiera de una variedad de medicamentos diferentes para determinar y mantener un nivel de concentración de medicamento que dará como resultado el efecto deseado en el paciente. La concentración realmente obtenida puede medirse o no. Sin embargo, cualquier desviación de la concentración obtenida es irrelevante, ya que el sistema detectará que el efecto medido todavía difiere del efecto deseado, y ajustará en consecuencia el nivel de concentración deseado.

En una realización, puede incluirse un paquete de sensor que tiene uno o más sensores para detectar uno o más atributos del paciente. Estos atributos pueden incluir una o más condiciones del paciente, que se usan para determinar el efecto del medicamento en el paciente. El paquete de sensor proporciona medidas que cuantifican estos atributos al controlador de administración de medicamento. Por ejemplo, en el caso de fármacos anestésicos, los atributos útiles en la determinación del nivel de sedación del paciente pueden incluir el electroencefalograma (EEG) del paciente, así como otros atributos tales como la frecuencia cardíaca, tensión arterial y saturación de oxígeno del paciente. Pueden determinarse medidas que cuantifican estos atributos tales como, por ejemplo, el índice biespectral del EEG del paciente y proporcionarse al controlador de administración de medicamento. El controlador de administración de medicamento utiliza estas medidas para determinar el nivel de sedación del paciente. Asimismo, pueden usarse otros atributos y sus medidas asociadas para medir o cuantificar de otro modo el efecto de otros tipos de medicamentos en un paciente.

El controlador de administración de medicamento utiliza una o más medidas muestreadas a partir del paquete de sensor para determinar el efecto del medicamento en el paciente. Basándose en los perfiles de respuesta de paciente determinados para el paciente, el controlador de administración de medicamento indica a una unidad de administración de medicamento que administre el medicamento al paciente a la tasa o nivel deseado para lograr la concentración determinada.

El grado al que se permite que varíe cualquiera de los parámetros que describen el perfil de respuesta mediante el algoritmo de optimización puede controlarse para aprovechar el conocimiento previo o la opinión experta de un profesional médico para mejorar la individualización del perfil de respuesta. Además, dado que la relevancia de las

medidas de efecto adquiridas disminuye al aumentar la antigüedad de muestra, la invención pondera los datos de manera inversa con la antigüedad de muestra, asignando la mayor influencia a los datos de efecto más recientes y excluye posiblemente del uso datos más antiguos que una determinada antigüedad.

5 Una ventaja de la invención es que pueden determinarse cambios en la respuesta de un paciente a un medicamento usando información obtenida a partir del paquete de sensor. Con esta información, pueden ajustarse parámetros de administración del medicamento tales como, por ejemplo, la tasa de infusión, para garantizar que se logra y se mantiene el efecto deseado en el paciente. Como resultado de este procedimiento de realimentación adaptativo, puede mantenerse automáticamente un efecto deseado de un medicamento en un paciente aunque la respuesta del  
10 paciente al medicamento cambie como resultado de estímulos externos.

A continuación se describen en detalle características y ventajas adicionales de la invención así como la estructura y el funcionamiento de diversas realizaciones de la invención con referencia a los dibujos adjuntos.

### 15 **Breve descripción de los dibujos**

La presente invención se describirá con referencia a los dibujos adjuntos. En los dibujos, números de referencia iguales indican elementos idénticos o funcionalmente similares. Adicionalmente, el/los dígito(s) de la izquierda de un número de referencia identifican el dibujo en el que aparece por primera vez el número de referencia.

20 La figura 1 es un diagrama de bloques que ilustra un paquete de sensor, controlador de administración de medicamento y unidad de administración de medicamento según una realización de la invención.

25 La figura 2 es un diagrama de flujo de funcionamiento que ilustra el procedimiento de desarrollar un perfil de respuesta de paciente inicial o bien a partir de un estado de referencia sin medicamento o bien a partir de un perfil de respuesta basado en población según una realización de la invención.

30 La figura 3 es un diagrama de flujo de funcionamiento que ilustra un procedimiento para determinar un perfil de respuesta de paciente inicial a partir de un estado de referencia sin medicamento según una realización de la invención.

La figura 4 es un diagrama de flujo de funcionamiento que ilustra un sistema para adaptar el perfil de respuesta de paciente según una realización de la invención.

35 La figura 5 es un diagrama que ilustra un perfil de respuesta de paciente caracterizado por un modelo farmacodinámico de E sigmoide inhibitorio (curva de Hill).

La figura 6 es un diagrama de bloques que ilustra una aplicación de la invención adecuada para su uso en la administración de medicamentos anestésicos según una realización de la invención.

40 La figura 7 es un diagrama de flujo de funcionamiento que ilustra el funcionamiento de un controlador de administración de medicamento en el entorno de ejemplo de la administración de medicamento anestésico según una realización de la invención.

45 La figura 8 es un diagrama de bloques que ilustra una arquitectura de ejemplo de un controlador de administración de medicamento según una realización de la invención.

La figura 9 es un diagrama de bloques que ilustra una arquitectura de ejemplo de un sistema informático que puede usarse para implementar la funcionalidad de la invención según una realización.

### 50 **Descripción detallada de la invención**

Descripción general de la invención

55 La presente invención se refiere a un sistema para controlar la administración de medicamento a un paciente usando un sistema de control de realimentación adaptativo. Según una realización de la invención, se usa un perfil de respuesta para caracterizar la relación entre la concentración de medicamento estimada del paciente y el efecto fisiológico de esa concentración de medicamento.

60 El perfil de respuesta se usa para proporcionar al paciente un nivel de ese medicamento para lograr el efecto deseado. La respuesta fisiológica del paciente se monitoriza para determinar si se mantiene el efecto deseado. El perfil de respuesta inicial puede ser uno determinado a partir de concentraciones de medicamento variables administradas durante la inducción o a partir de datos recopilados a partir de un uso anterior de la invención del mismo paciente con los mismos medicamentos. En ausencia de datos de perfil de respuesta específico de paciente, puede usarse un perfil de respuesta derivado de población. Se usan datos que caracterizan tanto la concentración  
65 de medicamento como el efecto de esa concentración en el paciente para volver a calcular de manera continua los

parámetros del perfil de respuesta para adaptarse a cambios en la respuesta del paciente resultantes de la aclimatación, manipulación quirúrgica o estimulación, el paso del tiempo, efectos de otros medicamentos o condiciones fisiológicas cambiantes, u otros hechos que pueden alterar el efecto que tiene un medicamento en el paciente.

5

#### Entorno de ejemplo

La invención puede implementarse en cualquier entorno de administración de medicamento en el que se desee o se requiera lograr un efecto predeterminado, aunque estímulos externos puedan afectar a la relación dosis/efecto. Un entorno de ejemplo de este tipo es la infusión intravenosa de medicamento anestésico a un paciente para lograr una profundidad de anestesia deseada. La invención se describe en ocasiones en el presente documento en cuanto a este entorno de ejemplo. La descripción en estos términos se proporciona únicamente por facilidad de discusión. Tras leer esta descripción, resultará evidente para un experto habitual en la técnica que la presente invención puede implementarse en cualquiera de varios entornos de administración de medicamento diferentes en los que es deseable monitorizar o ajustar la administración de medicamento para lograr un resultado deseado.

10

15

#### Administración de fármaco con realimentación controlada

La figura 1 es un diagrama de bloques que ilustra de manera general una aplicación de un controlador de administración de medicamento según una realización de la invención. A un paciente 116 en cuidado quirúrgico, cuidado intensivo u otra atención sanitaria relacionada se le monitoriza mediante un paquete 104 de sensor para determinar la respuesta del paciente a un medicamento administrado. El paquete 104 de sensor puede incluir uno o más sensores para detectar el estado o atributos del paciente. El paquete 104 de sensor puede proporcionar medidas tales como, por ejemplo, tensión arterial del paciente, frecuencia cardiaca, temperatura, medidas de EEG, medidas de EKG u otras medidas que representan el estado global del paciente o representan atributos específicos sobre el paciente.

20

25

El controlador 108 de administración de medicamento acepta las una o más medidas y utiliza estas medidas para determinar el nivel de concentración deseado de un medicamento. El controlador 108 de administración de medicamento controla la unidad 112 de administración de medicamento para administrar medicamento al paciente 116 a una tasa o intervalo deseado para intentar lograr la concentración de medicamento deseada en el torrente sanguíneo del paciente. El controlador 108 de administración de medicamento controla la unidad 112 de administración de medicamento de tal manera que se mantiene, aumenta o disminuye la concentración de medicamento en el torrente sanguíneo del paciente. La decisiones sobre mantener o ajustar la tasa o intervalo de administración de medicamento se toman basándose en una evaluación de las medidas recibidas a partir del paquete 104 de sensor.

30

35

La unidad 112 de administración de medicamento recibe instrucciones a partir del controlador 108 de administración de medicamento para ajustar la tasa o intervalo al que se administra medicamento. La unidad 112 de administración de medicamento puede implementarse como una bomba de infusión, dispositivo de inhalación u otro dispositivo de administración de medicamento. Por ejemplo, en el caso de una bomba de infusión, el controlador de administración de medicamento puede ajustar la tasa de infusión de la unidad 112 de administración de medicamento para lograr un nivel de concentración en sangre superior o inferior del medicamento objeto en el paciente 116.

40

45

La figura 2 es un diagrama de flujo de funcionamiento que ilustra el funcionamiento del controlador 108 de administración de medicamento según una realización de la invención. En una etapa 200 de decisión, el médico que hace funcionar el sistema toma una decisión sobre si determinar un perfil de respuesta de paciente a partir de una administración de medicamento en bucle abierto o usar un perfil de respuesta de paciente derivado de población que está almacenado en el controlador de medicamento. Aunque es preferible usar la opción de modo de bucle abierto para determinar un perfil de respuesta individual, hay muchas situaciones en las que esto no es posible. Por ejemplo, puede no haber suficiente tiempo para usar la opción de bucle abierto, o el paciente puede no estar en un estado de referencia sin medicamento, de modo que se desconoce la concentración de medicamento actual. En estas situaciones, resulta apropiado que el médico que hace funcionar el sistema elija el perfil de respuesta basado en población. En una etapa 204, el controlador 108 de administración de medicamento funciona en un modo de bucle abierto, preferiblemente sin referencia a las medidas del paquete 104 de sensor (excepto por seguridad). En este modo de bucle abierto, el controlador 108 de administración de medicamento controla la unidad 112 de administración de medicamento, de tal manera que se administran concentraciones de medicamento variables al paciente 116 y se reciben las medidas del efecto de tales concentraciones a partir del paquete 104 de sensor.

50

55

60

En una etapa 208, se desarrolla una curva de respuesta de paciente, o perfil de respuesta, como resultado del funcionamiento en bucle abierto. Más particularmente, se usan medidas recibidas a partir del paquete 104 de sensor para rastrear el efecto del medicamento en el paciente 116 a niveles de concentración variables y derivar un perfil de respuesta de paciente inicial. En una etapa 202, se usa un perfil de respuesta de paciente basado en población para el estado inicial.

65

Una vez determinado el perfil de respuesta de paciente, el controlador 108 de administración de medicamento

funciona en el modo de bucle cerrado tal como se ilustra por la etapa 210. En el modo de bucle cerrado, el controlador 108 de administración de medicamento recibe una o más medidas a partir del paquete 104 de sensor que reflejan el efecto medido del medicamento administrado en el paciente 116. Después se aplica el perfil de respuesta de paciente disponible en el cálculo del cambio requerido de la tasa de administración de fármaco. Debido a estímulos externos tales como, por ejemplo, medicamento adicional, intervenciones quirúrgicas o invasivas, estado de paciente cambiante, u otros factores que afectan al paciente 116, el perfil de respuesta de paciente puede verse alterado. Es decir, los estímulos externos pueden provocar que un paciente responda de manera diferente a una concentración de medicamento dada. Como tal, en un modo de bucle cerrado, el controlador 108 de administración de medicamento en una etapa 220 usa las medidas recibidas a partir del paquete 104 de sensor así como la concentración administrada y parámetros que describen el perfil de respuesta de paciente actual para calcular un conjunto actualizado de parámetros para el perfil de respuesta de paciente usado en la etapa 210. Este perfil de respuesta actualizado permitirá una mejor actualización de la tasa de administración de fármaco. Los parámetros describen completamente el perfil de respuesta y por tanto actualizar los parámetros equivale a actualizar el perfil de respuesta, adaptando el perfil de respuesta calculado actual a cambios en el perfil de respuesta del paciente. Si el perfil de respuesta de paciente ha cambiado, los parámetros actualizados también cambiarán y, en una etapa 210, el controlador 108 de administración de medicamento continúa funcionando en el modo de bucle cerrado, usando el perfil de respuesta de paciente actualizado para calcular una nueva tasa de administración de medicamento que se predice que mantiene el efecto deseado. Si, por ejemplo, se requiere una concentración de medicamento superior para lograr o mantener un efecto deseado en el paciente, el controlador 108 de administración de medicamento indica a la unidad 112 de administración de medicamento que ajuste la tasa a la que se administra el medicamento al paciente. Por ejemplo, cuando la unidad 112 de administración de medicamento es una bomba de infusión, el controlador 108 de administración de medicamento puede indicar a unidad 112 de administración de medicamento que aumente la tasa de infusión, aumentando así la concentración de medicamento en el torrente sanguíneo del paciente.

Tal como se indicó anteriormente, antes de funcionar en el modo de bucle cerrado es preferible que se determine un perfil de respuesta de paciente a partir de una referencia sin medicamento ya que con frecuencia el efecto del medicamento en el paciente está altamente individualizado. Sin embargo, en la práctica real con frecuencia esta determinación no es viable. Por tanto, para facilitar el uso en estas situaciones, el controlador 108 de administración de medicamento está programado previamente con perfiles de respuesta predeterminados que pueden proporcionarse desarrollados a partir de poblaciones normativas. Estos perfiles predeterminados pueden ajustarse basándose en atributos de paciente tales como altura, peso, sexo, etc.

La figura 3 es un diagrama de flujo de funcionamiento que ilustra una técnica para determinar un perfil de respuesta de paciente a partir de un estado de referencia sin medicamento según una realización de la invención. En una etapa 304, se administra un nivel inicial de medicamento al paciente. Este nivel inicial logra una concentración inicial de medicamento en el torrente sanguíneo del paciente.

En una etapa 308, se mide el efecto de esta concentración inicial. En la realización ilustrada en la figura 1, se mide el efecto del medicamento mediante el paquete 104 de sensor. El paquete 104 de sensor proporciona medidas al controlador 108 de administración de medicamento que pueden usarse para determinar o cuantificar el efecto del medicamento en el paciente 116.

En una etapa 312, se aumenta la concentración de medicamento y se mide el efecto de esta concentración aumentada en la etapa 308. Preferiblemente, el aumento de concentración proporcionado en la etapa 312 es un aumento gradual que permite medir el efecto de niveles de concentración específicos o cuantificables en el paciente 116.

El procedimiento de aumentar la concentración y medir el efecto de la concentración aumentada en el paciente se repite hasta que se logra un nivel de concentración final. Esto se ilustra mediante la etapa 310 de decisión. Debe observarse que el nivel de concentración final usado para la determinación en la etapa 310 es preferiblemente un nivel de concentración final requerido para desarrollar un perfil de respuesta de paciente relativamente preciso. Normalmente no es necesario, y muy probablemente no es deseable, que este nivel de concentración final sea el nivel máximo de medicamento que puede administrarse por infusión al paciente 116. La concentración final también puede determinarse como un determinado nivel máximo o de seguridad alcanzado en el efecto seleccionado como objetivo.

En una etapa 316, se usan los efectos medidos a los diversos niveles de concentración para calcular el perfil de respuesta de paciente. Pueden usarse interpolación y extrapolación para crear una curva completa a partir de los puntos de datos obtenidos. Puede usarse conocimiento sobre los efectos del medicamento en general para la interpolación y extrapolación. Tal conocimiento es particularmente útil para la extrapolación a los niveles máximos de concentración en el paciente.

Tal como se indicó anteriormente, en la etapa 220 el controlador 108 de administración de medicamento se adapta a un perfil cambiante para garantizar que se logra el efecto deseado en el paciente 116. La figura 4 es un diagrama de flujo de funcionamiento que ilustra de manera general un procedimiento mediante el cual el nuevo cálculo continuo

de los parámetros del perfil de respuesta de paciente proporciona la adaptación a cambios en el perfil según una realización de la invención. En una etapa 408, el controlador 108 de administración de medicamento determina un primer punto de funcionamiento basándose en el efecto deseado y el perfil de respuesta inicial. Específicamente, en una realización, el punto de funcionamiento actual es un nivel de administración de medicamento que da como resultado un nivel de concentración deseado calculado para lograr el efecto deseado en el paciente 116 basándose en el perfil de respuesta de paciente. A medida que cambia el perfil de respuesta de paciente, en la etapa 410 vuelven a calcularse los parámetros del perfil de respuesta usando las medidas de efecto adquiridas a partir del paquete 104 de sensor, la concentración de medicamento administrada y el perfil de respuesta existente.

En una etapa 412, el controlador 108 de administración de medicamento usa el perfil de respuesta recientemente calculado de nuevo para garantizar que se proporciona la concentración de medicamento apropiada al paciente 116 mediante la unidad 112 de administración de medicamento para lograr el efecto deseado en el paciente 116.

Establecimiento y ajuste de un perfil de respuesta de paciente

El perfil de respuesta de paciente es la relación entre la concentración de fármaco y el efecto de fármaco, expresada en una forma matemática o gráfica. Una determinada cantidad de fármaco que está administrándose al organismo está relacionada con la concentración resultante de ese fármaco en el organismo de una manera compleja, debido a las interacciones farmacocinéticas en el organismo. Durante intervenciones normales, no suele medirse la concentración de fármaco en el organismo, de modo que la concentración de fármaco en el contexto de un perfil de concentración de respuesta a fármaco puede ser una concentración de fármaco modelada cuando se usa TCI, o una concentración de fármaco modelada usando concentraciones relacionadas tales como concentración de fármaco en el aire exhalado. Además, en la técnica farmacodinámica resulta habitual distinguir entre una concentración plasmática de fármaco en sangre, posiblemente modelada, y una concentración teórica modelada en el sitio de efecto de fármaco. Esta última alberga un retardo adicional en el comienzo del efecto. Debe entenderse que el uso de un perfil de respuesta de paciente en los siguientes párrafos se refiere a una cantidad de fármaco administrada por infusión, a una concentración de fármaco en plasma sanguíneo en estado estacionario o a una concentración en el sitio de efecto. Los conceptos de modelado explicados usando el perfil de respuesta pueden ampliarse fácilmente para incluir atributos adicionales.

Haciendo ahora referencia a la figura 5, resulta habitual en la técnica farmacodinámica usar un modelo farmacodinámico de  $E_{m\acute{a}x}$  sigmoide inhibitorio para caracterizar la relación entre la concentración de fármaco en estado estacionario ( $C$ ) y el efecto de fármaco ( $E$ ), que oscila entre el efecto a una concentración nula ( $E_0$ ) y el efecto máximo,  $E_{m\acute{a}x}$ . En la invención, el efecto  $E$  se cuantifica mediante el índice biespectral (BIS). En realizaciones alternativas, pueden usarse otras medidas de EEG procesadas tales como mediana de la frecuencia, borde espectral, medidas de entropía y medidas distintas de EEG tales como tensión arterial media solas o junto con el índice biespectral. La ecuación de  $E_{m\acute{a}x}$  sigmoide inhibitoria, conocida como la ecuación de Hill, es

$$E = E_0 - \frac{E_{m\acute{a}x} C^\gamma}{C_{50}^\gamma + C^\gamma}$$

Ecuación 1

donde  $\gamma$  es un parámetro que influye en la pendiente y sigmoicidad de la curva y  $C_{50}$  es la concentración de fármaco en plasma en estado estacionario que produce la mitad del efecto máximo. La realización preferida usa la ecuación de Hill como forma del perfil de respuesta de paciente. Usando la ecuación de Hill para describir la relación entre el efecto medido y la concentración de fármaco, pueden estimarse los parámetros ( $E_0$ ,  $C_{50}$ ,  $E_{m\acute{a}x}$  y  $\gamma$ ) de la ecuación 1 para un paciente individual o una población de pacientes. De estos valores, el efecto a la concentración de fármaco nula,  $E_0$ , puede medirse en el estado de referencia antes de la inducción (es decir, a  $C=0$ ). Los otros parámetros de la curva de Hill ( $E_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{50}$  y  $\gamma$ ) pueden estimarse a partir de los valores medidos de concentración y efecto minimizando la función de mérito

$$\emptyset = \sum (\text{BIS}(C)_{\text{muestra}} - \text{BIS}(C)_{\text{estimado}})^2$$

Ecuación 2

En este caso,  $\text{BIS}(C)_{\text{muestra}}$  son el conjunto de valores de BIS muestreados correspondientes a puntos de tiempo diferenciados que miden el efecto real a la concentración  $C$  y  $\text{BIS}(C)_{\text{estimado}}$  es un conjunto de valores de BIS predichos a la misma concentración, estimados a partir de la ecuación de la curva de Hill usando los parámetros estimados ( $E_0$ ,  $E_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{50}$  y  $\gamma$ ). El conjunto óptimo de parámetros que se ajustan a los datos lo más estrechamente posible se determina aplicando un algoritmo de minimización no lineal a la función de mérito. A lo largo del resto de



esta descripción, la “(C)” asociada con los términos BIS<sub>muestra</sub> y BIS<sub>estimado</sub> se omitirá por motivos de claridad, pero debe entenderse que cada valor de BIS está asociado con una concentración específica.

5 La invención aplica técnicas a partir de estadística bayesiana a la forma general de la función de mérito en la ecuación 2 para adaptar el conjunto de parámetros a cambios en el perfil de respuesta de paciente. El método bayesiano implica suponer una función de probabilidad a priori (perfil de respuesta de paciente), que puede variar desde datos obtenidos mediante experiencia objetiva hasta una opinión puramente subjetiva. Para la deducción estadística, se especifica la distribución a priori para los parámetros desconocidos. El método bayesiano sugiere tener en cuenta el conocimiento común sobre resultados que deben esperarse cuando se derivan conclusiones a partir de medidas. En la presente invención, la función de probabilidad a priori será normalmente un perfil de respuesta derivado de población. Para permitir una aplicación formal del enfoque bayesiano aunque no haya ninguna información a priori disponible, se supone una distribución uniforme como distribución a priori. Usando el enfoque bayesiano, se multiplica la función de verosimilitud de una muestra por la probabilidad (densidad) a priori para obtener la probabilidad (densidad) posterior. Después se toma el parámetro con la mayor probabilidad a posteriori como decisión óptima. De esta manera, la información a priori se modifica mediante observaciones posteriores.

Aplicación de pronóstico bayesiano a la estimación del perfil de respuesta

20 Los problemas de no poder obtener datos durante la fase de inducción con respecto a la respuesta del paciente a altas concentraciones de agente anestésico y de no poder obtener un perfil de respuesta de paciente si el controlador se inicia después de la fase de inducción de cirugía pueden resolverse usando el pronóstico bayesiano. Más específicamente, se usa un perfil de respuesta derivado de población como punto de partida. Si están disponibles datos de inducción, la parte de baja concentración del perfil de respuesta derivado de población puede modificarse mediante la información de dosis de anestésico de intervalo inferior obtenida durante la inducción. Por tanto, se usan los datos de respuesta de paciente obtenidos durante la fase de inducción para realizar un “ajuste fino” de la relación fármaco-efecto derivada de población para un paciente específico.

30 Desde el punto de vista matemático, una realización minimiza la siguiente función de mérito de ecuación de Hill con respecto a los datos de inducción:

$$\begin{aligned} \emptyset = & \sum (BIS_{muestra} - BIS_{estimado})^2 + (E_{0,población} - E_{0,estimado})^2 \\ & + (E_{máx,población} - E_{máx,estimado})^2 + (c_{0,población} - c_{0,estimado})^2 \\ & + (Y_{población} - Y_{estimado})^2 \end{aligned}$$

Ecuación 3

35 La función original que va a minimizarse se amplía con 4 términos de la ecuación de Hill, cuantificando la “distancia” del perfil de respuesta específico de paciente a partir del perfil de respuesta derivado de población. Si no hay puntos de datos de inducción disponibles, el algoritmo de modelado convergirá al perfil de respuesta derivado de población, dado que eso minimizará la función de mérito. Si, por el contrario, hay un gran número de puntos de datos de inducción (por ejemplo, más de cien), el algoritmo de modelado producirá un perfil de respuesta determinado de manera casi exclusiva por los puntos medidos.

45 La precisión inicial de los parámetros del perfil de respuesta derivado de población puede variar. En este caso, puede desearse limitar el intervalo a través del cual el procedimiento de modelado puede variar los diversos parámetros. Esto puede lograrse ponderando los diferentes parámetros mediante introducción de desviaciones estándar para todos los parámetros. Por tanto, se obtiene

$$\begin{aligned} \emptyset = & \sum \frac{(BIS_{muestra} - BIS_{estimado})^2}{\sigma_{muestras}^2} + \frac{(E_{0,original} - E_{0,estimado})^2}{\sigma_{E_0}^2} \\ & + \frac{(E_{máx,original} - E_{máx,estimado})^2}{\sigma_{E_{máx}}^2} + \frac{(c_{0,original} - c_{0,estimado})^2}{\sigma_{c_0}^2} \\ & + \frac{(Y_{original} - Y_{estimado})^2}{\sigma_Y^2} \end{aligned}$$

50 Ecuación 4

O, alternativamente,

$$\begin{aligned} \emptyset = & \sum \frac{(BIS_{muestra} - BIS_{estimado})^2}{\#muestras * \sigma_{muestras}^2} + \frac{(E_{0,original} - E_{0,estimado})^2}{\sigma_{E_0}^2} \\ & + \frac{(E_{m\acute{a}x,original} - E_{m\acute{a}x,estimado})^2}{\sigma_{E_{m\acute{a}x}}^2} + \frac{(c_{0,original} - c_{0,estimado})^2}{\sigma_{c_0}^2} \\ & + \frac{(Y_{original} - Y_{estimado})^2}{\sigma_Y^2} \end{aligned}$$

Ecuación 5

5 Estas desviaciones estándar pueden ser una estimación de la precisión de los valores conocidos a priori y los puntos de muestra, o pueden elegirse de manera deliberada de tal manera como para influir sobre la manera en la que el algoritmo de optimización puede desplazar los parámetros alejándolos de sus valores originales, influyendo por tanto en efecto en la manera en la que se conforma la curva para este paciente específico. Si se hace que  $\sigma^2$  sea muy grande, el parámetro correspondiente se modificará fácilmente por el algoritmo de optimización. Si es muy pequeño, una ligera diferencia con respecto al valor inicial generará grandes valores en la evaluación de la función de mérito, limitando por tanto eficazmente un cambio de este parámetro.

15 Pueden introducirse varias otras características a partir de la curva o su estimación en la función de mérito para controlar la variación de los parámetros de la curva de Hill durante el procedimiento de modelado. Por ejemplo, puede determinarse que el intervalo de la curva, que es  $(E_0 - E_{m\acute{a}x})$ , sólo puede modificarse ligeramente. Esto puede lograrse añadiendo el siguiente término a la suma en la ecuación 5 que va a minimizarse:

$$\frac{\left( (E_{0,original} - E_{m\acute{a}x,original}) - (E_{0,estimado} - E_{m\acute{a}x,estimado}) \right)^2}{\sigma_{DeltaEBajo}^2}$$

20 o

$$\frac{(E_{0,original} - E_{m\acute{a}x,original} - E_{0,estimado} + E_{m\acute{a}x,estimado})^2}{\sigma_{DeltaEBajo}^2}$$

Ecuación 6

25 donde  $\sigma_{DeltaEBajo}^2$  será entonces muy pequeño.

30 Además, pueden añadirse a la función de mérito términos que influyen específicamente en parámetros particulares basándose en la medida de datos. Por ejemplo, puede introducirse oscilación o divergencia en los puntos medidos para corregir específicamente un parámetro introduciendo un término que, por ejemplo, vincula variaciones en valores de BIS muestreados sucesivos con la pendiente de la curva de Hill:

$$\frac{\left( \frac{\sum (BIS_{muestra,t} - BIS_{muestra,t-1})^2}{\#muestras} - \gamma \right)^2}{\sigma_{muestra_\gamma}^2}$$

35 Ecuación 7

Muchos otros métodos de modificar la función de mérito resultarán evidentes para los expertos en la técnica. No se pretende que estos ejemplos sean una lista exhaustiva.

40 La ventaja de este método es que permite la estimación simultánea de todos los parámetros usando diferentes límites o restricciones. Esto contrasta con otros métodos de aplicación de varias ecuaciones o diferentes métodos de estimación en los que se requieren iteraciones repetidas para hacer que un parámetro se ajuste a varias restricciones. Evidentemente, todavía es posible usar también el método de los mínimos cuadrados o cualquier otro método para derivar los parámetros en una ecuación separada, como se hizo para  $E_0$ .

45 Adaptación de parámetros de la curva de Hill a un perfil de respuesta de paciente cambiante – Factores limitantes en el tiempo

Otra aplicación de pronóstico bayesiano es modificar los parámetros de la curva de Hill para adaptarse a cambios en el perfil de respuesta del paciente durante la cirugía. Este cambio puede ser el resultado de la disminución del efecto de medicamento previo que estaba activo durante la inducción, o debido a otros fenómenos fisiológicos que se producen en el paciente durante la cirugía. Un componente importante de esta aplicación es la selección del conjunto de parámetros que puede modificar el algoritmo durante la cirugía y en qué medida. Además, dado que el valor de datos muestreados disminuye al aumentar la antigüedad de la muestra, otro factor importante es determinar la ponderación relativa que va a aplicarse a los datos de antigüedad variable.

En general, las funciones de mérito anteriores pueden extenderse con términos adicionales, proporcionando la siguiente suma general que va a minimizarse:

$$\begin{aligned} \emptyset = & \sum \frac{(BIS_{muestra} - BIS_{estimado})^2 * e^{\frac{(t-t_{muestra})}{semivida_{muestra}}}}{\sigma_{muestras}^2} + \frac{(E_{0,original} - E_{0,estimado})^2}{\sigma_{E_0}^2} \\ & + \frac{(E_{m\acute{a}x,original} - E_{m\acute{a}x,estimado})^2}{\sigma_{E_{m\acute{a}x}}^2} + \frac{(c_{0,original} - c_{0,estimado})^2}{\sigma_{c_0}^2} \\ & + \frac{(Y_{original} - Y_{estimado})^2}{\sigma_Y^2} \end{aligned}$$

Ecuación 8

La ecuación 8 restringe en el tiempo la influencia de datos medidos introduciendo un denominador “factor limitante en el tiempo”. Por ejemplo, no se desea que los datos de inducción sigan siendo igual de relevantes a lo largo de toda la cirugía. La constante semivida\_muestra se elige para definir la velocidad de disminución del factor limitante en el tiempo y por tanto de la influencia relativa de muestras de antigüedades variables. En la realización preferida, semivida\_muestra = 600 segundos.

La forma exponencial de este factor limitante en el tiempo da como resultado una degradación inicial muy pronunciada, con una “cola” larga. Como resultado, las muestras más recientes tienen una influencia muy fuerte; a medida que las muestras envejecen, su influencia disminuye, aunque conservan algo de influencia durante mucho tiempo. La influencia de las diversas muestras de tiempo puede modificarse mediante el uso de un factor limitante en el tiempo diferente, lo cual aplica un límite temporal absoluto sobre la antigüedad de muestras incluidas en el procedimiento de modelado:

$$\begin{aligned} \emptyset = & \sum \frac{(BIS_{muestra} - BIS_{estimado})^2 * \left(1 - \left[\frac{(t - t_{muestra})}{semivida_{muestra}}\right]^2\right)}{\sigma_{muestras}^2} + \frac{(E_{0,original} - E_{0,estimado})^2}{\sigma_{E_0}^2} \\ & + \frac{(E_{m\acute{a}x,original} - E_{m\acute{a}x,estimado})^2}{\sigma_{E_{m\acute{a}x}}^2} + \frac{(c_{0,original} - c_{0,estimado})^2}{\sigma_{c_0}^2} \\ & + \frac{(Y_{original} - Y_{estimado})^2}{\sigma_Y^2} \end{aligned}$$

Ecuación 9

El algoritmo de suma se implementa de tal manera que si el factor limitante en el tiempo para una muestra particular es menor de 0, ya no se introduce en la suma. Este cálculo tiene varias ventajas:

- Enfatiza puntos de datos más recientes, a diferencia de la degradación exponencial que disminuye rápidamente.
- Requiere una multiplicación, en lugar de un cálculo exponencial.
- La ponderación relativa aplicada a cualquier muestra particular es de 1 en el tiempo de la muestra, y 0 en el tiempo = semivida\_muestra.
- La contribución de puntos de muestra en la suma es finita, de modo que los cálculos se calculan más rápidamente.

La incorporación de un factor limitante en el tiempo permite el uso de términos incluso mayores en la función de mérito. Por ejemplo, pueden usarse puntos de datos recientes para realizar un ajuste fino de la pendiente de la curva, o pueden usarse puntos medidos extremos para realizar un ajuste fino de los valores máximo y mínimo de la curva.

Para curvas que se espera que tengan una distribución normal logarítmica, puede especificarse una función de mérito alternativa como

$$\begin{aligned} \phi = & \sum \frac{(\ln(BIS_{muestra}) - \ln(BIS_{estimado}))^2 * e^{\frac{(t-t_{muestra})}{\sigma_{semivida,muestra}}}}{\sigma_{muestras}^2} + \frac{(\ln(E_{0,original}) - \ln(E_{0,estimado}))^2}{\sigma_{E_0}^2} \\ & + \frac{(\ln(E_{m\acute{a}x,original}) - \ln(E_{m\acute{a}x,estimado}))^2}{\sigma_{E_{m\acute{a}x}}^2} + \frac{(\ln(c_{0,original}) - \ln(c_{0,estimado}))^2}{\sigma_{c_0}^2} \\ & + \frac{(\ln(\gamma_{original}) - \ln(\gamma_{estimado}))^2}{\sigma_{\gamma}^2} \end{aligned}$$

Ecuación 10

5 Esta técnica permite la adaptación del parámetro de la curva de Hill a cambios en el perfil de respuesta del paciente.

Minimización de la función de mérito: el método de Levenberg-Marquardt

10 Los datos de muestra  $y_i$  (que consisten en N muestras, muestreadas o bien durante la inducción o bien durante la cirugía) deben ajustarse al modelo de curva de Hill  $y$ , que depende de manera no lineal del conjunto de M parámetros desconocidos ( $E_0$ ,  $E_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{50}$ ,  $\gamma$ ) y donde  $x_i$  es el conjunto de valores de concentración. Para obtener una optimización máxima de la verosimilitud, se define una función de mérito  $\chi^2$  y se determinan los parámetros de mejor ajuste mediante su minimización.

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N \left( \frac{y_i - y(x_i; E_0; E_{m\acute{a}x}; \gamma; C_{50})}{\sigma_i} \right)^2$$

15

Ecuación 11

20 Este enfoque puede usarse con cualquier modelo. Desafortunadamente, en el caso de dependencias no lineales, la minimización de  $\chi^2$  debe avanzar de manera iterativa. Comenzando con un conjunto de valores de parámetro iniciales, se desarrolla un procedimiento que mejora la solución inicial. Después se repite el procedimiento hasta que  $\chi^2$  deja (o deja eficazmente) de disminuir, proporcionando parámetros más probables.

25 La bondad de ajuste del modelo de máxima verosimilitud puede calcularse usando el siguiente procedimiento. Si se supone que los errores de medición tienen una distribución normal,  $\chi^2$  es una suma de N cuadrados de cantidades con distribución normal, cada uno normalizado con respecto a la unidad de varianza. Aunque, tras la optimización, los términos en la suma ya no son linealmente independientes, la distribución de probabilidad para diferentes valores de  $\chi^2$  en su mínimo es la distribución de chi cuadrado para N-M grados de libertad. Se supone que esto sigue siendo cierto incluso para modelos que no son estrictamente lineales en los parámetros.

30 Por tanto, disponiendo de los grados de libertad  $\nu$  (número de puntos de muestra menos el número de parámetros que van a estimarse) y el valor de  $\chi^2$  resultante, puede calcularse la probabilidad Q de que la chi cuadrado (error) sea mayor que el valor de  $\chi^2$  calculado (y por tanto, la bondad de ajuste) usando un cálculo de distribución de chi cuadrado con los valores resultantes.

35

$$Q = \text{gammq}(0,5\nu, 0,5\chi^2)$$

Ecuación 12

40 Es importante observar que, dado que  $\chi^2$  depende de las desviaciones estándar supuestas de los puntos de muestra, esta desviación estándar debe estimarse con precisión, con el fin de obtener una bondad de ajuste fiable. La bondad de ajuste puede usarse como criterio de decisión, decidiendo si la calidad de la estimación es lo suficientemente grande como para usar el perfil de respuesta en funcionamiento en bucle cerrado y por tanto como el inicio posterior para la siguiente iteración de la actualización del perfil de respuesta.

45

Un método común de implementación de la minimización de funciones no lineales es el método de Levenberg-Marquardt. Este método se describe en detalle en Press, *et al.*, Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing, 2  edición. Cambridge University Press, Nueva York, NY, 1992, capítulo 15.5. Por tanto, esta descripción sólo proporciona la solución específica y omite las etapas intermedias.

50

Dada la función de mérito  $\chi^2$

$$\chi^2(a) = \sum_{i=1}^N \left( \frac{y_i - y(x_i; a)}{\sigma_i} \right)^2$$

Ecuación 13

5 donde  $a$  es el conjunto de parámetros de la curva de Hill, se aplica el método de Levenberg-Marquardt. Se obtiene el conjunto de parámetros  $a$  que minimiza la función de mérito  $\chi^2$  resolviendo el conjunto de ecuaciones simultáneas

$$\sum_{l=1}^M \alpha'_{kl} \Delta a_l = \beta_k$$

10 Ecuación 14

donde

$$\beta_k \equiv -\frac{1}{2} * \frac{\partial^2 \chi^2}{\partial a_k^2}$$

$$\alpha'_{kl} \equiv \frac{1}{2} * \frac{\partial^2 \chi^2}{\partial a_k \partial a_l}$$

15 Ecuación 15

y

$$\alpha'_{jj} \equiv a_{jj} * (1 + \lambda)$$

$$\alpha'_{jk} \equiv a_{jk}; (j \neq k)$$

20 Ecuación 16

25 Dada una suposición inicial para el conjunto de parámetros ajustados  $a$ , el procedimiento de Levenberg-Marquardt es el siguiente:

1. Calcular  $\chi^2(a)$ .
2. Escoger un valor moderado para  $\lambda$ , por ejemplo 0,001.
- 30 3. Resolver el conjunto de la ecuación lineal 14 para  $\Delta a$  y evaluar  $\chi^2(a + \Delta a)$ .
4. Si  $\chi^2(a + \Delta a) \geq \chi^2(a)$ , aumentar  $\lambda$  en un factor de 10 (o cualquier otro factor sustancial) y volver a (3).
- 35 5. Si  $\chi^2(a + \Delta a) < \chi^2(a)$ , disminuir  $\lambda$  en un factor de 10, actualizar la solución de ensayo  $a \leftarrow a + \Delta a$ , y volver a (3).

40 Es necesario especificar una condición para finalizar. Iterar hasta la convergencia (hasta la precisión de la máquina o hasta el límite de redondeo) es generalmente un desperdicio y es innecesario ya que, en el mejor de los casos, el mínimo es tan sólo una estimación estadística de los parámetros  $a$ . La realización preferida define que una condición de finalización se cumple cuando el cambio en porcentaje absoluto de  $\chi^2$  desde la etapa anterior hasta la etapa actual es inferior al 0,1%; es decir

$$\left| \frac{\chi^2(a + \Delta a) - \chi^2(a)}{\chi^2(a)} \right| < 0,001$$

45 Ecuación 17

y la nueva  $\chi^2$  no es menor que el valor anterior. Esta condición se evalúa al final de la etapa 3.

Extensión del método de Levenberg-Marquardt para incorporar valores a priori

50 Los datos de muestra (muestreados o bien durante la inducción o bien durante la cirugía) se ajustan de nuevo al

modelo de curva de Hill, que depende de manera no lineal del conjunto a de M parámetros desconocidos ( $E_0$ ,  $E_{\text{máx}}$ ,  $C_{50}$ ,  $\gamma$ ). Como con el método de Levenberg-Marquardt general, se define una función de mérito  $\chi^2$  y se determinan los parámetros de mejor ajuste mediante su minimización, pero a diferencia del algoritmo descrito anteriormente que comienza con valores de parámetro desconocidos, para la adaptación bayesiana se comenzará a partir de valores conocidos para estos parámetros. Este procedimiento es robusto; los valores conocidos se consideran fiables y los valores de parámetro optimizados pueden variar significativamente con respecto a los valores preestablecidos si hay un número suficiente de puntos de muestra como para garantizar una alta confianza.

La función de mérito es similar a la del método de Levenberg-Marquardt típico; sin embargo, se incorporan términos adicionales similares a los descritos en la ecuación 4. Específicamente, se supone que se desea imponer los siguientes requisitos adicionales:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N \left( \frac{y_i - y(x_i; E_0; E_M; \gamma; C_{50})}{\sigma_i} \right)^2 + (E_0 - E_0^{\text{ori}})^2 + (E_{\text{máx}} - E_{\text{máx}}^{\text{ori}})^2 + (C_{50} - C_{50}^{\text{ori}})^2 + (\gamma - \gamma^{\text{ori}})^2$$

Ecuación 18

donde el conjunto de parámetros actual  $a = (E_0, E_{\text{máx}}, C_{50} \text{ y } \gamma)$  y el conjunto de parámetros original  $a^{\text{ori}} = (E_0^{\text{ori}}, E_{\text{máx}}^{\text{ori}}, C_{50}^{\text{ori}} \text{ y } \gamma^{\text{ori}})$ .

En primer lugar se introduce un factor de ponderación, que se denominará variabilidad. La variabilidad debe distinguirse de la varianza o la desviación estándar del parámetro. Las desviaciones estándar del parámetro conocidas derivadas de población determinadas anteriormente resultan de las circunstancias de estimación originales. Ponderar la contribución de cada parámetro en la función de mérito sobre su desviación estándar iguala su contribución en la función de mérito. Sin embargo, puede desearse permitir que la rutina de minimización seleccione valores diferentes de los valores originales más fácilmente para algunos parámetros que para otros. Esto puede lograrse, partiendo de la contribución ponderada por igual en la función de mérito, añadiendo un término multiplicativo en el denominador para ese parámetro específico. Por tanto, la variabilidad se define como la varianza multiplicada por un factor opcional. De esta manera, pueden considerarse los valores de parámetro originales como datos de entrada de la misma clase. La variabilidad es simplemente un parámetro que, eventualmente, influirá en la varianza de los parámetros calculados. Puede usarse cualquier varianza conocida derivada de población determinada anteriormente de los parámetros como directriz para establecer la variabilidad en este caso.

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N \left( \frac{y_i - y(x_i; E_0; E_M; \gamma; C_{50})}{\sigma_i} \right)^2 + \left( \frac{E_0 - E_0^{\text{ori}}}{\text{var}_{E_0}} \right)^2 + \left( \frac{E_{\text{máx}} - E_{\text{máx}}^{\text{ori}}}{\text{var}_{E_{\text{máx}}}} \right)^2 + \left( \frac{C_{50} - C_{50}^{\text{ori}}}{\text{var}_{C_{50}}} \right)^2 + \left( \frac{\gamma - \gamma^{\text{ori}}}{\text{var}_{\gamma}} \right)^2$$

o

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N \left( \frac{y_i - y(x_i; [a])}{\sigma_i} \right)^2 + \frac{[a - a^{\text{ori}}] * [a - a^{\text{ori}}]^T}{[\sigma_a] * [\sigma_a]^T}$$

Ecuación 19

El método de optimización de Levenberg-Marquardt es similar al descrito anteriormente excepto porque ahora la ecuación 15 pasa a ser

$$\alpha_{kl} \equiv \frac{1}{2} * \frac{\partial^2 \chi^2}{\partial a_k \partial a_l} \equiv \sum_{i=1}^N \frac{1}{\sigma_i^2} \left[ \frac{\partial y(x_i; a)}{\partial a_k} * \frac{\partial y(x_i; a)}{\partial a_l} \right] + \frac{\delta_{kl}}{\sigma_{a,k} \sigma_{a,l}}$$

Ecuación 20

$$\beta_k \equiv -\frac{1}{2} * \frac{\partial^2 \chi^2}{\partial a_k^2} \equiv \sum_{i=1}^N \frac{y_i - y(x_i; a)}{\sigma_i^2} * \frac{\partial y(x_i; a)}{\partial a_k} - \frac{[a_k - a_k^{\text{ori}}]}{\sigma_{a,k}^2},$$

Ecuación 21

Minimización de modelos de curva de Hill con factores limitantes en el tiempo

5 La minimización de la función de mérito en la ecuación 9 también puede lograrse usando el método de Levenberg-Marquardt. El factor limitante en el tiempo limitará el número de muestras que se tienen en cuenta para la función de mérito en función de su antigüedad. Además, se concederá una importancia que disminuye gradualmente a los puntos de muestra al aumentar la antigüedad de muestra.

10 El factor limitante en el tiempo que va a aplicarse tiene que elegirse cuidadosamente: se desea una disminución gradual de la importancia concedida a los puntos de datos en la función de mérito. Al punto de datos más reciente se le concederá un valor de 1, mientras que el último punto de datos a tener en cuenta tiene un valor de cero. Los puntos de datos intermedios tendrán una relevancia correspondiente a la siguiente función:

$$\left(1 - \left[\frac{(t - t_{muestra})}{semivida\_muestra}\right]^2\right)$$

15

Ecuación 22

La función de mérito (ecuación 19) ahora pasa a ser:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N \left(\frac{y_i - y(x_i; [a])}{\sigma_i}\right)^2 * \left(1 - \left[\frac{(t - t_{muestra})}{semivida\_muestra}\right]^2\right) + \frac{[a - a^{ori}]}{[\sigma_a]} * \frac{[a - a^{ori}]^T}{[\sigma_a]^T}$$

20

Ecuación 23

25 Obsérvese que la ecuación 23 se implementa de tal manera que la suma a lo largo de las muestras termina cuando  $(t - t_{muestra}) > semivida\_muestra$ . Dado que el número de puntos de datos tenidos en cuenta siempre es limitado, ahora pueden equilibrarse mejor las contribuciones de los puntos de datos de muestra y la desviación de los parámetros en la función de mérito.

30 Puede determinarse un multiplicador equivalente para la suma a lo largo de los puntos de datos con relevancia decreciente, suponiendo que se dispone de un punto de datos por segundo:

$$MUL = \sum_{i=0}^{vida\_muestra} \left(1 - \left[\frac{(t - t_{muestra})}{semivida\_muestra}\right]^2\right) \cong 0,5 - \frac{1}{6 * semivida\_muestra} + \frac{2 * semivida\_muestra}{3}$$

35

Ecuación 24

Este "multiplicador equivalente" puede usarse para ponderar el número de puntos de datos. La ecuación 23 puede volver a escribirse:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N \left(\frac{y_i - y(x_i; [a])}{\sigma_i}\right)^2 * \left(1 - \left[\frac{(t - t_{muestra})}{semivida\_muestra}\right]^2\right) * \frac{1}{MUL} + \frac{[a - a^{ori}]}{[\sigma_a]} * \frac{[a - a^{ori}]^T}{[\sigma_a]^T}$$

40

Ecuación 25

45 En el estado estacionario y con al menos  $semivida\_muestra$  puntos de datos a una tasa de adquisición de datos de uno por segundo, la contribución ponderada de los puntos de datos de muestra es equivalente a la de la devianza de los parámetros. En el caso de un conjunto menor de datos disponibles, la contribución de la devianza de los parámetros es más importante. Desde el punto de vista matemático, la introducción del término MUL y el factor limitante en el tiempo no cambia significativamente el algoritmo de optimización: la combinación de ambos puede considerarse una varianza específica de muestra.

50 Con respecto a la precisión del mejor ajuste, puede considerarse la combinación de las muestras con su varianza "corregida" como una única muestra. Esto significa que todavía puede usarse la función `gammq`, aunque usando un grado de libertad en lugar del número de muestras. Si no se dispone exactamente de  $semivida\_muestra$  muestras en la suma, la precisión obtenida será demasiado optimista, dado que el resultado de la función de mérito será menor.

55

## Realizaciones de la invención en aplicaciones de fármaco anestésico

Tal como se describió anteriormente, una aplicación de la invención es en el entorno de la administración de un anestésico para lograr un nivel de sedación, o efecto de sedación, deseado en un paciente. Ahora se describen una o más realizaciones de la invención en cuanto a este entorno de ejemplo. Hay varias medidas que pueden usarse de manera individual o en combinación para monitorizar los efectos de un fármaco anestésico en un paciente. Puede usarse un parámetro, el índice biespectral, para medir el efecto hipnótico de un anestésico sobre la actividad cerebral.

En una realización de la invención, se usa un análisis biespectral de la señal de EEG del paciente como método para monitorizar el efecto hipnótico (sedante) de un fármaco anestésico en el paciente. Mediante la identificación de características predictivas y correlativas, entre otros, en el biespectro de EEG y el nivel de dominio de tiempo de la supresión de ráfaga, puede calcularse un parámetro de múltiples variantes denominado Bispectral Index® (BIS®, índice biespectral). El índice biespectral es un parámetro cuantificable bien conocido en la técnica. El índice biespectral se describe en la patente estadounidense n.º 5.792.069 (que se incorpora en el presente documento como referencia) y se ha integrado en los monitores de EEG biespectrales tales como los disponibles de Aspect Medical Systems, Inc., de Newton, Massachusetts, EE.UU. El índice biespectral se usa por el controlador 108 de administración de medicamento para determinar si se ha logrado el efecto deseado, es decir, nivel de sedación, para un paciente.

Dado que la combinación de EEG y hemodinámica puede demostrar ser más adecuada en la monitorización de la profundidad de anestesia que un único parámetro, pueden usarse tanto hemodinámica como el índice biespectral como medidas en el sistema de bucle cerrado según una realización de la invención. Tal como se indicó anteriormente, con frecuencia un objetivo de un sistema de administración de medicamento es lograr y mantener un efecto deseado en el paciente. Este efecto deseado o nivel de efecto puede denominarse punto de ajuste, o valor objetivo. Preferiblemente se aproxima y se mantiene lo más estrechamente posible el punto de ajuste especificado por el anestesista u otro profesional de la atención sanitaria durante el mantenimiento de la anestesia o sedación. Preferiblemente, en una realización, se le pueden ofrecer al profesional de atención sanitaria puntos de ajuste para las diferentes variables que van a controlarse como valores medidos tras la inducción, en un estado tranquilo antes de la intubación. Los puntos de ajuste pueden cambiarse según necesidades clínicas durante el transcurso de la intervención o el tratamiento del paciente.

La figura 6 es un diagrama de bloques que ilustra una implementación de ejemplo de un controlador 108 de administración de medicamento y un entorno de administración de fármaco anestésico que usa la tensión arterial media y el índice biespectral como medidas del efecto en el sistema de administración en bucle cerrado. Haciendo ahora referencia a la figura 6, tal como se ilustra en esta realización de ejemplo, el paquete 104 de sensor incluye un monitor 608 de EEG y un dispositivo 612 de índice biespectral. Tal como se ilustra en la figura 6, el paciente 116 está conectado al dispositivo 608 de monitorización de EEG. Preferiblemente, el dispositivo 608 de monitorización de EEG está configurado para aceptar datos de EEG y realizar cálculos para obtener datos de EEG procesados. El procesamiento puede incluir una determinación de un índice biespectral, una razón de supresión, e información de artefactos que se proporcionan al controlador 108 de administración de medicamento. El paquete 104 de sensor también incluye un dispositivo 610 de medición para determinar la tensión arterial media (MAP) que también se proporciona al controlador 108 de administración de medicamento. Estas medidas del efecto pueden proporcionarse al controlador 108 de administración de medicamento a través de una interfaz de comunicaciones cableada o inalámbrica tal como, por ejemplo, una interfaz de RS-232 y se usan como correlaciones de efectos de fármaco. El índice biespectral se usa como variable controlada mientras que, en una realización, la razón de supresión y la información de artefactos se usan como medidas de seguridad. En una realización alternativa, pueden usarse otras señales (EEG o potencial evocado (EP)) como variable controlada, así como otras medidas procesadas calculadas a partir de estas señales tales como borde espectral de EEG, mediana de la frecuencia y energía de EEG absoluta y relativa dentro de diversas bandas de frecuencia.

La figura 7 es un diagrama de flujo de funcionamiento que ilustra el funcionamiento del controlador 108 de administración de medicamento en este entorno de ejemplo según una realización de la invención. En una etapa 704, se inicia el sistema de administración de medicamento. Preferiblemente, en esta etapa, se introducen datos antropométricos individuales del paciente, tales como, por ejemplo, peso, edad, altura y sexo. Adicionalmente, en esta etapa, pueden introducirse el índice biespectral objetivo y valores de seguridad (por ejemplo, límite de razón de supresión, límites de MAP, etc.). Preferiblemente, el sistema se inicia antes de la inducción del paciente. Adicionalmente, el anestesista establece la concentración en el sitio de efecto inicial. El anestesista u otro médico puede introducir estos datos iniciales mediante introducción manual usando una interfaz de usuario tal como se describe en más detalle a continuación. Adicionalmente, estos datos pueden introducirse mediante una interfaz de comunicaciones, tal como, por ejemplo, mediante red de área local u otras comunicaciones, siempre que esta información esté disponible para su recuperación por este medio.

En una etapa 708, se inicia el procedimiento de inducción. En una etapa 712, durante la inducción, el controlador 108 de administración de medicamento observa la respuesta del paciente a una concentración en el sitio de efecto específica del anestésico usando las diversas medidas de efecto, tales como índice biespectral, MAP, etc. Esta



observación se realiza para permitir que el controlador 108 de administración de medicamento calcule el perfil de respuesta individual del paciente. En el caso de un fármaco anestésico, el perfil de respuesta es, en una realización, una curva de Hill farmacodinámica. La gran variabilidad farmacodinámica que está presente entre pacientes puede provocar un error cuando se usa un modelo farmacocinético-farmacodinámico combinado. Esto significa que usar valores farmacocinéticos de población medios así como valores farmacodinámicos de población medios para un régimen de dosificación particular puede dar como resultado un error de dosificación significativo en cualquier paciente individual. La probabilidad de que se produzca este error puede minimizarse o al menos reducirse usando curvas de Hill individualizadas para ajustar la administración del fármaco anestésico. Por este motivo, la realización preferida calcula una curva de Hill individualizada, que se usa como perfil de respuesta de paciente y se usa para ajustar la administración del fármaco anestésico. Específicamente, en una realización, el controlador 108 de administración de medicamento inicia una inducción a una concentración en el sitio de efecto específica de anestésico que se establece preferiblemente por el anestesista. Esta concentración se aumenta automáticamente a intervalos periódicos con escalones predefinidos. Por ejemplo, en una realización, la concentración se aumenta automáticamente cada minuto con un aumento gradual de 0,5 microgramos/mililitro. Esta etapa se denomina administración de fármaco en bucle abierto controlada por sitio de efecto usando modelado farmacocinético de población. El modelado farmacocinético se conoce bien en la técnica de la anestesia. A cada nivel de concentración en la etapa 712, se observa la medida de efecto (por ejemplo, BIS). La serie resultante de datos emparejados de concentración y efecto se usa en la etapa 712 para calcular un perfil de respuesta de paciente individualizado inicial.

En una etapa 714, el controlador 108 de administración de medicamento calcula un régimen de infusión para alcanzar la concentración en el sitio de efecto especificada. El régimen de infusión, que puede calcularse en cuanto a una infusión en bolo y de mantenimiento, puede especificarse en ml/hora y usarse para dirigir la unidad 112 de administración de medicamento en la administración de medicamento al paciente 116. Durante la infusión, el controlador 108 de administración de medicamento observa las medidas de efecto. Si se alcanza el índice biespectral objetivo, se detiene el aumento de la concentración en el sitio de efecto y el controlador 108 calcula automáticamente la curva de Hill. Después de eso, el controlador 108 de administración de medicamento conmuta automáticamente de control en bucle abierto a control en bucle cerrado. Las etapas 718 y 720 ilustran esto.

En un funcionamiento en bucle cerrado, el controlador 108 de administración de medicamento funciona en el modo de bucle cerrado adaptativo, volviendo a calcular la curva de Hill en respuesta a un estado de paciente cambiante con el fin de lograr el nivel de sedación deseado con el paciente 116.

En una realización alternativa, se usa un perfil de respuesta basado en población en lugar del perfil de respuesta determinado de manera individual calculado en la etapa 712. Si están disponibles datos de respuesta de inducción, puede usarse el método bayesiano para modificar los parámetros de la curva de Hill tal como se comentó anteriormente. Entonces puede usarse el método bayesiano durante el funcionamiento en bucle cerrado para adaptar los parámetros de la curva de respuesta a un estado de paciente cambiante. Esto permite el uso del sistema de administración de fármaco en casos en los que no están disponibles datos de inducción o se considera que no son fiables debido a características del paciente, tales como enfermedad subyacente o estado físico adverso. De nuevo, la forma de la curva de respuesta de paciente puede cambiar para adaptarse a un estado de paciente cambiante.

#### Controladores de administración de medicamento

El controlador 108 de administración de medicamento puede implementarse usando una variedad de tecnologías diferentes en una variedad de arquitecturas diferentes para lograr el resultado deseado. Tal como se indicó anteriormente, un objetivo primario de un controlador 108 de administración de medicamento es detectar el efecto resultante en el paciente 116 mediante las medidas de efecto a partir del paquete 104 de sensor y ajustar la tasa de administración de medicamento para lograr el resultado deseado. Preferiblemente, se usa un dispositivo controlado por software basado en microprocesador para realizar esta función. El dispositivo basado en microprocesador incluye una interfaz de entrada para recibir medidas del paquete 104 de sensor y una interfaz de salida para proporcionar información de control a la unidad 112 de administración de medicamento.

Tal como apreciará un experto habitual en la técnica tras leer esta descripción, hay varios dispositivos y/o arquitecturas que pueden implementarse para realizar estas funciones. En la figura 8 se ilustra una arquitectura de ejemplo de este tipo. La arquitectura de ejemplo ilustrada en la figura 8 incluye un microprocesador 808, memoria 812 local, una interfaz 826 de sensor y una interfaz 830 de unidad de administración de medicamento. El microprocesador 808 puede implementarse usando una variedad de diferentes tipos de microprocesador incluyendo, por ejemplo, la familia de microprocesadores X86 o un microprocesador Pentium<sup>®</sup>.

La memoria 812 local puede incluir memoria de acceso aleatorio (RAM) y memoria de sólo lectura (ROM). La memoria 812 local puede usarse para almacenar instrucciones de programa que controlan el microprocesador 808, valores u otras variables usadas en el funcionamiento del microprocesador 808 en la ejecución de las instrucciones de programa, y resultados del funcionamiento del controlador 108 de administración de medicamento.

La interfaz 826 de sensor y la interfaz 830 de unidad de administración de medicamento se incluyen para

proporcionar interfaces para el paquete 104 de sensor y la unidad 112 de administración de medicamento, respectivamente. Las interfaces 826, 830 pueden implementarse usando interfaces cableadas o inalámbricas. Puede usarse una variedad de normas de comunicaciones tales como, por ejemplo, RS-232, RS-422, o cualquiera de varios protocolos o normas de comunicaciones alternativos.

5 Adicionalmente, pueden incluirse características en la arquitectura de la unidad 108 de administración de medicamento para proporcionar una funcionalidad potenciada o adicional. Estas características adicionales pueden incluir, por ejemplo, una pantalla 816, una interfaz 818 de datos, una interfaz 820 de usuario y almacenamiento 814 local. Ahora se describen diversas realizaciones de cada uno de estos componentes adicionales. La pantalla 816 puede incluirse para proporcionar información a un anestésista u otro médico que usa el controlador 108 de administración de medicamento. La pantalla 816 puede implementarse usando tecnología convencional y puede implementarse, por ejemplo, como una pantalla LCD o CRT. La pantalla 816 puede implementarse como una simple pantalla de sólo texto que proporciona al usuario una o más líneas de texto que informan al usuario del estado o la operación actual que está realizándose por el controlador 108 de administración de medicamento. Alternativamente, la pantalla 816 puede implementarse como una pantalla de ordenador más convencional que ofrece texto y gráficos al usuario tal como se encuentra en muchos ordenadores personales basados en Windows<sup>®</sup>. De hecho, en una realización, el software usado para controlar el controlador 108 de administración de medicamento es un paquete de software diseñado para funcionar con el sistema operativo Windows<sup>®</sup>. La pantalla 816 también puede implementarse como una pantalla táctil para facilitar las entradas del usuario. También pueden usarse dispositivos o configuraciones de pantalla alternativos, dependiendo de la aplicación.

La interfaz 820 de usuario puede incluirse para proporcionar al usuario unos medios para introducir datos de usuario en el controlador 108 de administración de medicamento. La interfaz de usuario puede incluir, por ejemplo, un teclado o teclado numérico, un dispositivo de puntero tal como un ratón u otro dispositivo de puntero y un lector de etiquetas codificadas. Los ejemplos de un lector de etiquetas codificadas pueden incluir, por ejemplo, lectores de etiquetas de código de barras, lectores de tiras magnéticas, lectores de OCR u otros dispositivos de lectura de código. El médico puede usar la interfaz 820 de usuario para proporcionar datos usados por el controlador 108 de administración de medicamento en su funcionamiento así como para controlar o alterar de otro modo el funcionamiento del controlador 108 de administración de medicamento. Tal como se indicó anteriormente, un operario puede introducir atributos de paciente tales como altura, peso, edad y sexo en el controlador 108 de administración de medicamento. La interfaz 820 de usuario puede proporcionarse para facilitar tal entrada.

También puede incluirse una interfaz 818 de datos para permitir que el controlador 108 de administración de medicamento acceda a datos de, o proporcione datos a, otras entidades o dispositivos. Por ejemplo, pueden estar disponibles atributos de paciente u otros datos para el controlador 108 de administración de medicamento a través de una base de datos externa u otra fuente externa. La interfaz 818 de datos puede usarse como conducto para proporcionar estos datos al controlador 108 de administración de medicamento. En una realización, la interfaz 818 de datos puede implementarse usando una interfaz de red para permitir que el controlador 108 de administración de medicamento proporcione información a, o acceda a información de, una o más bases de datos u otras entidades en una red informática. La interfaz 818 de datos puede implementarse como una interfaz cableada o inalámbrica.

Preferiblemente, el controlador 108 de administración de medicamento se implementa como un dispositivo fijo o transportable en vez de un dispositivo portátil. Por tanto, el controlador 108 de administración de medicamento se diseña para enchufarse en un enchufe de pared de C/A. Sin embargo, pueden implementarse realizaciones alternativas en las que el controlador 108 de administración de medicamento funciona por baterías u otra fuente de alimentación independiente portátil o transportable. Evidentemente, la selección de componentes, especialmente, por ejemplo, la pantalla, puede realizarse basándose en características de consumo de energía y disipación de calor.

Adicionalmente, puede incluirse un dispositivo 814 de almacenamiento local para proporcionar almacenamiento para datos o almacenamiento adicional para instrucciones de programa. El almacenamiento 814 local puede implementarse, por ejemplo, como una unidad de disco u otro dispositivo de almacenamiento. El almacenamiento 814 local puede usarse para almacenar una variedad de datos de paciente o datos de medicamento así como para almacenar un historial de las operaciones realizadas por el controlador 108 de administración de medicamento.

Tal como se indicó anteriormente, hay numerosas arquitecturas alternativas que pueden implementarse para proporcionar la funcionalidad del controlador 108 de administración de medicamento. Los ejemplos comentados anteriormente con referencia a la figura 8 se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. Tras leer esta descripción resultará evidente para un experto habitual en la técnica cómo implementar el controlador 108 de administración de medicamento usando varias arquitecturas y componentes alternativos.

Tal como se comentó, el controlador 108 de administración de medicamento determina parámetros de administración para el medicamento basándose en el perfil de respuesta determinado. En una realización, el parámetro de administración determinado es una tasa de infusión requerida. La tasa de infusión de un medicamento puede calcularse mediante una fórmula matemática directa basándose en la diferencia entre el valor medido y el valor objetivo elegido establecido por el usuario. Con frecuencia, los controladores convencionales funcionan sin

conocer el metabolismo del fármaco y los valores de concentración alcanzados. Sin un ajuste fino para una situación específica, estos controladores convencionales pueden ser lentos en el establecimiento del control y llegar a ser peligrosos de usar debido a posibles oscilaciones. Además, el ajuste fino de controladores convencionales es difícil ya que el organismo humano y sus respuestas a medicamento son muy complejos. Como resultado, esto puede conducir a dificultades clínicas debido al complejo comportamiento farmacológico de los productos usados, la variabilidad farmacológica entre individuos y las reacciones del paciente a estímulos externos.

Puede usarse un controlador basado en modelo para controlar la administración de fármacos en respuesta a efectos clínicos en el que el control se basa en conocimiento del fármaco y su efecto en el organismo humano basándose en un modelo matemático. En una realización preferida, se usa un controlador adaptativo basado en modelo que compara la salida predicha por el modelo con valores de salida reales con el fin de ajustar los parámetros de modelo para el individuo. Según una realización preferida de la invención, el controlador 108 de administración de medicamento calcula un valor de concentración objetivo para un sistema de TCI (infusión controlada por objetivo) que dirige hacia esta concentración calculando el régimen de infusión correspondiente. Usando un sistema de TCI, puede reducirse la complejidad de entrada-salida. Dicho de otro modo, si el sistema puede dirigir inmediatamente la concentración en el sitio de efecto o en sangre, en vez de la tasa de bombeo, no tiene que tenerse en cuenta un comportamiento de tercer orden del anestésico u otro medicamento en el organismo por el controlador 108 de administración de medicamento dado que el sistema de TCI lo compensa. Por tanto, esto reduce el orden global del sistema que va a controlarse, proporcionando un resultado mucho más rápido. Además, esto proporciona una manera sencilla de comprobar rápidamente las acciones del controlador 108 de administración de medicamento, ya que una concentración en el sitio de efecto o en sangre particular del fármaco puede relacionarse fácilmente con un determinado efecto. Además, el controlador 108 de administración de medicamento puede programarse para no ir más allá de determinados límites, tales como los de la dosificación o duración de administración de fármaco, con el fin de evitar condiciones peligrosas.

En una realización, la invención usa RUGLOOP<sup>®</sup> como programa de TCI de farmacocinética (PK). El programa RUGLOOP lo escribieron Tom De Smet y Michel Struys. Otra realización usa STANPUMP como programa de TCI de PK; este programa lo escribió Steven L. Shafer, M.D. de Stanford University, Anesthesiology Service (112A) PAVAC, 3801 Miranda Avenue, Palo Alto, California 94304, y está disponible de forma gratuita del autor. Estos programas de TCI pueden dirigir tanto la concentración en el sitio de efecto como en sangre. RUGLOOP se describe en una tesis escrita por Tom De Smet y titulada "Ontwerp Van Een Computergestuurd closed-loop Anesthesiesysteem (diseño de un sistema de anestesia de bucle cerrado controlado por ordenador)", presentada en el Department of Electronics and Information Systems, Faculty of Applied Sciences, University of Gent, 1995. Los algoritmos en RUGLOOP están adaptados a partir de Shafer, S.L. y Gregg, K.M., "Algorithms to Rapidly Achieve and Maintain Stable Drug Effect with a Computer-Controlled Infusion Pump", J. Pharmacokinetics Biopharm. 20(2):147-169 y Shafer, S.L., Siegel, L.C., Cooke, J.E. y Scott, J.C. "Testing Computer-Controlled Infusion Pumps by Simulation", Anesthesiology, 68:261-266, 1988. RUGLOOP está disponible de forma gratuita de Aspect Medical Systems, Newton, MA.

Dado que en una realización se usa RUGLOOP, pueden usarse parámetros farmacocinéticos preestablecidos sin modificación. Se usa una curva de Hill basada en población y se usa el método bayesiano para adaptarla a la respuesta específica de un paciente individual. Una realización usa RUGLOOP para dirigir una concentración en el sitio de efecto deseada, correspondiente a un determinado punto de ajuste de efecto previamente programado por el anestésico o médico durante el procedimiento de arranque. Para alcanzar y mantener el punto de ajuste de efecto deseado, la curva de Hill basada en población puede adaptarse a un paciente individual usando información de inducción. El método bayesiano descrito anteriormente puede usarse para adaptar la curva de Hill a cambios que se producen en el paciente durante la estimulación quirúrgica u otra.

Tal como se indicó anteriormente, pueden usarse otras medidas vitales en la determinación de cambios que van a realizarse en la administración del medicamento. Por ejemplo, en una aplicación anestésica, pueden registrarse medidas tales como SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub> y HR por el microprocesador para monitorizar la administración segura del medicamento. Pueden proporcionarse alarmas con el fin de alertar al anestésico o usuario de situaciones peligrosas.

Tal como se indicó anteriormente, la unidad 112 de administración de medicamento puede implementarse usando una variedad de tecnologías. En una realización, se implementa una bomba de jeringa Graseby<sup>®</sup> 3400 como unidad 112 de administración de medicamento. Esta bomba puede comunicarse con un controlador a través de una interfaz de RS-232. Pueden establecerse tasas de infusión de bomba a entre 0 y 1200 ml/hora por el controlador 108 de administración de medicamento en estas realizaciones. Es importante observar que pueden aparecer problemas con la administración de fármaco adecuada usando bombas de jeringa cuando las tasas de infusión cambian con mucha frecuencia, especialmente en el intervalo de tasa baja. Particularmente, con algunas bombas, el error entre el volumen de infusión calculado y el volumen real administrado aumenta con el aumento de la frecuencia de cambio de tasa y la disminución de la tasa de administración promedio. Por tanto, se incluyen precauciones en el algoritmo para reducir la frecuencia de envío de una nueva tasa de bombeo calculada a la bomba de jeringa. Por ejemplo, en vez de enviar una nueva tasa calculada a la bomba cada tres segundos, el controlador 108 de administración de medicamento se configura para enviar una nueva tasa de bombeo calculada una vez cada diez segundos, proporcionando una administración más precisa. En este ejemplo específico, el intervalo de diez segundos se elige

porque es el intervalo de tiempo para un nuevo cálculo a partir del algoritmo de modelo farmacocinético.

En una realización, por motivos de seguridad, se proporciona al anestesista la opción de volver al control en bucle abierto durante la administración del medicamento. En este modo, el controlador permanece en un modo en espera y el perfil de respuesta del paciente está disponible si se desea volver al modo de bucle cerrado. En el modo de bucle abierto, el controlador 108 de administración de medicamento puede establecerse para administrar el medicamento a una concentración específica según se establece por el usuario. En una realización, aunque el operario cancele o ponga en espera la administración de medicamento, el controlador 108 de administración de medicamento permanece conectado y sigue actualizando el perfil de respuesta del paciente y calculando la concentración de medicamento del paciente aunque no se administre medicamento. Por tanto, cuando el operario desee detener el control manual, el controlador de administración de medicamento puede volver a entrar en el modo de bucle cerrado y volver a iniciar su acción. Como tal, el controlador 108 de administración de medicamento usa la concentración de medicamento restante en ese momento y calcula cuánto medicamento se requiere para alcanzar y mantener la concentración de punto de ajuste.

En una realización, el controlador 108 de administración de medicamento consulta al anestesista u operario sobre si está de acuerdo con el punto más bajo calculado para el perfil de respuesta. Si este valor más bajo no tiene sentido el anestesista u operario, usando su experiencia y criterio clínico, puede cambiar el valor a un nivel inferior o superior. Entonces, puede volver a calcularse el perfil de respuesta con el nuevo valor más bajo.

Tal como se indicó anteriormente, en una realización el controlador de bucle cerrado usa la relación farmacodinámica individualizada del paciente para gestionar la función del controlador. Durante el funcionamiento en bucle cerrado, el controlador 108 de administración de medicamento usa los valores medidos para calcular un valor de concentración objetivo para el programa de unidad de administración que realizará el régimen de infusión correspondiente. Puede usarse un sistema de TCI para reducir la complejidad de entrada-salida porque permite seleccionar como objetivo la concentración en el sitio de efecto o en sangre en lugar de la tasa de infusión de bomba. Como resultado, se circunvala el comportamiento farmacocinético de tercer orden del anestésico en el organismo. Esto da como resultado un orden global reducido del sistema que va a controlarse y garantiza mejores resultados que usando un controlador PID (proporcional-integral-derivado) para controlar la tasa de infusión.

#### Realizaciones de software

Los diversos componentes de la invención pueden implementarse usando hardware, software o una combinación de ambos. La figura 9 es un diagrama de bloques que ilustra un sistema informático de uso general, incluyendo ejemplos de medios legibles por ordenador para proporcionar software informático o instrucciones para realizar la funcionalidad descrita en el presente documento. El sistema 902 informático ilustrado incluye uno o más microprocesadores, tales como el microprocesador 904. El microprocesador 904 está conectado a un bus 906 de comunicación. Se describen diversas realizaciones de software en cuanto a este sistema informático de ejemplo. Tras leer esta descripción, resultará evidente para un experto habitual en la técnica relevante cómo implementar la invención usando otros sistemas informáticos o arquitecturas informáticas, incluyendo, por ejemplo, las arquitecturas o partes de las arquitecturas ilustradas en las figuras 1, 6 y 8.

El sistema 902 informático también incluye una memoria 908 principal, preferiblemente memoria de acceso aleatorio (RAM), y también puede incluir una memoria 910 secundaria. La memoria 910 secundaria puede incluir, por ejemplo, una unidad 912 de disco duro y/o una unidad 914 de almacenamiento extraíble, que representa una unidad de disquete, una unidad de cinta magnética, una unidad de disco óptico, etc. La unidad 914 de almacenamiento extraíble lee de y/o escribe en medios 928 de almacenamiento extraíbles. Los medios 928 de almacenamiento extraíbles representan un disquete, cinta magnética, disco óptico, etc., que lee y en el que escribe la unidad 914 de almacenamiento extraíble. Tal como se apreciará, los medios 928 de almacenamiento extraíbles incluyen un medio de almacenamiento que puede usarse por ordenador que tiene en el mismo software informático y/o datos.

En realizaciones alternativas, la memoria 910 secundaria incluye otros medios similares para permitir cargar programas informáticos u otras instrucciones en el sistema 902 informático. Tales medios pueden incluir, por ejemplo, una unidad 922 de almacenamiento extraíble y una interfaz 920 de unidad de almacenamiento extraíble. Los ejemplos de las mismas pueden incluir un cartucho de programa y una interfaz de cartucho (tal como, por ejemplo, la encontrada en dispositivos de videojuegos), un chip de memoria extraíble (tal como, por ejemplo, un EPROM, PROM u otro dispositivo de memoria) y conector asociado, y otras unidades 922 de almacenamiento extraíbles e interfaces 920 de unidad de almacenamiento extraíble que permiten transferir software y datos de la unidad 922 de almacenamiento extraíble al sistema 902 informático. En algunas realizaciones, la unidad 922 de almacenamiento extraíble puede fijarse de manera permanente a la interfaz 920 de unidad de almacenamiento extraíble.

El sistema 902 informático también puede incluir una interfaz 924 de comunicaciones. La interfaz 924 de comunicaciones permite transferir software y datos entre el sistema 902 informático y dispositivos externos. Los ejemplos de la interfaz 924 de comunicaciones pueden incluir un módem, una interfaz de red (tal como una tarjeta de Ethernet), un puerto de comunicaciones, una ranura PCMCIA y tarjeta, etc. El software y los datos transferidos a

través de la interfaz 924 de comunicaciones están en forma de señales que pueden ser electrónicas, electromagnéticas, ópticas u otras señales que pueden recibirse por la interfaz 924 de comunicaciones. Estas señales se proporcionan a la interfaz 924 de comunicaciones a través de un canal 928. Este canal 928 porta señales y puede implementarse usando un medio inalámbrico, hilo o cable, fibra óptica u otro medio de comunicaciones. Algunos ejemplos de un canal pueden incluir una línea telefónica, una conexión de teléfono celular, una conexión de RF, una red, Internet y otros canales de comunicaciones.

En este documento, los términos “medio de programa informático” y “medio que puede usarse por ordenador” se usan para referirse de manera general a medios tales como medios 928 de almacenamiento extraíbles, un disco duro instalado en la unidad 912 de disco duro, unidad 922 de almacenamiento extraíble y señales en el canal 928. Estos términos también pueden referirse a la memoria 908 principal en la que la memoria 908 principal almacena un programa informático o una parte del mismo. Estos productos de programa informático son medios para proporcionar software al sistema 902 informático.

Pueden almacenarse programas informáticos o instrucciones (también denominados lógica de control informática) en la memoria 908 principal y/o la memoria 910 secundaria. También pueden recibirse programas informáticos a través de la interfaz 924 de comunicaciones. Tales programas informáticos, cuando se ejecutan, permiten que el sistema 902 informático realice las características de la presente invención tal como se comenta en el presente documento. En particular, los programas informáticos, cuando se ejecutan, permiten que el microprocesador 904 realice las características de la presente invención. Por consiguiente, tales programas informáticos representan controladores del sistema 902 informático.

En una realización en la que los elementos se implementan usando software, el software puede almacenarse en un producto de programa informático y cargarse en el sistema 902 informático usando la unidad 914 de almacenamiento extraíble, la unidad 922 de almacenamiento extraíble y la unidad 912 de disco duro o la interfaz 924 de comunicaciones. La lógica de control (software), cuando se ejecuta por el microprocesador 904, hace que el microprocesador 904 realice las funciones de la invención tal como se describen en el presente documento.

En otra realización, los elementos se implementan principalmente en hardware usando, por ejemplo, componentes de hardware tales como circuitos integrados específicos de aplicación (ASIC). La implementación de la máquina de estado de hardware para realizar las funciones descritas en el presente documento resultará evidente para los expertos habituales en la(s) técnica(s) relevante(s). Aunque no es un “programa informático” en el sentido tradicional, los componentes de hardware pueden considerarse un medio de programa informático (aunque, quizás, cableado) que permite que el sistema realice las funciones descritas. En aún otra realización, se implementan elementos usando una combinación tanto de hardware como de software. En esta realización, la combinación del hardware y el software puede considerarse igualmente un medio de programa informático que permite que el sistema realice las funciones descritas.

Aunque anteriormente se han descrito diversas realizaciones de la presente invención, debe entenderse que se han presentado únicamente a modo de ejemplo, y no de limitación. Por tanto, la amplitud y el alcance de la presente invención no deben limitarse por ninguna de las realizaciones a modo de ejemplo descritas anteriormente, sino que deben definirse únicamente según las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

**REIVINDICACIONES**

1. Sistema para controlar la administración de medicamento que comprende:
  - 5 un paquete (104) de sensor que tiene uno o más sensores, configurado para medir la respuesta de un paciente a la administración de medicamento;
  - una unidad (112) de administración de medicamento configurada para administrar medicamento a un paciente a una tasa establecida por un controlador (108) de administración de medicamento;
  - 10 un controlador (108) de administración de medicamento configurado para:
    - recibir datos de medición a partir del paquete (104) de sensor;
    - 15 controlar la unidad (112) de administración de medicamento para ajustar la tasa de administración de medicamento;
    - determinar un perfil de respuesta a medicamento inicial;
    - 20 actualizar de manera repetida, en un procedimiento en bucle cerrado, el perfil (316) de respuesta a medicamento usando dichos datos de medición recibidos a partir del paquete (104) de sensor adaptando parámetros de dicho perfil de respuesta a medicamento, siendo dichos parámetros indicativos de cambios en la respuesta del paciente a la administración de dicho medicamento;
    - 25 calcular una nueva tasa de administración de medicamento basándose en el perfil (316) de respuesta a medicamento, si el perfil de respuesta de paciente actualizado ha cambiado; e
    - indicar a la unidad (112) de administración de medicamento que administre medicamento;
    - 30 caracterizado porque el controlador (108) de administración de medicamento está configurado para actualizar el perfil (316) de respuesta a medicamento usando:
      - una técnica de minimización en una única función de mérito que combina un error de ajuste de datos de medición en un perfil de respuesta a medicamento existente y la divergencia del perfil de respuesta a medicamento a partir del perfil de respuesta a medicamento inicial.
  - 35 2. Sistema según la reivindicación 1, en el que un perfil (202) de respuesta a medicamento inicial es un perfil de respuesta a medicamento derivado de población.
  - 40 3. Sistema según la reivindicación 1, en el que un perfil (200) de respuesta a medicamento inicial es un perfil de respuesta a medicamento específico de paciente calculado a partir de datos muestreados durante una administración inicial del medicamento.
  - 45 4. Sistema según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que dichos parámetros de dicho perfil de respuesta a medicamento se adaptan al paciente de una manera controlada mediante una combinación ponderada de dichos datos muestreados y dicho perfil de respuesta a medicamento inicial.
  - 50 5. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada parámetro del perfil de respuesta a medicamento se adapta de manera individual.
  - 55 6. Sistema según la reivindicación 1, en el que el grado al que se usan los datos muestreados para actualizar dicho perfil de respuesta a medicamento con respecto a cambios en la respuesta del paciente se pondera basándose en una antigüedad de dichos datos y, preferiblemente en el que dichos datos de muestra ponderados por la antigüedad se convierten en un valor de una única muestra equivalente para mejorar una ponderación objetiva de todos los factores contribuyentes en una función de mérito, independientemente del número de muestras.
  - 60 7. Sistema según la reivindicación 1, que comprende además medios para calcular una estimación de una bondad de ajuste del perfil de respuesta a medicamento obtenido.
  8. Sistema según la reivindicación 7, que comprende además medios para determinar si usar el perfil de medicamento calculado en el funcionamiento en bucle cerrado basándose en dicha estimación de dicha bondad de ajuste.
  - 65 9. Sistema según la reivindicación 7, que comprende además medios para establecer un nuevo perfil de respuesta a medicamento como perfil de respuesta a medicamento inicial durante la administración de

medicamento basándose en la bondad de ajuste calculada.

- 5 10. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además medios para continuar muestreando datos y actualizar el perfil de respuesta a medicamento si el procedimiento funciona en un estado en bucle abierto temporal.

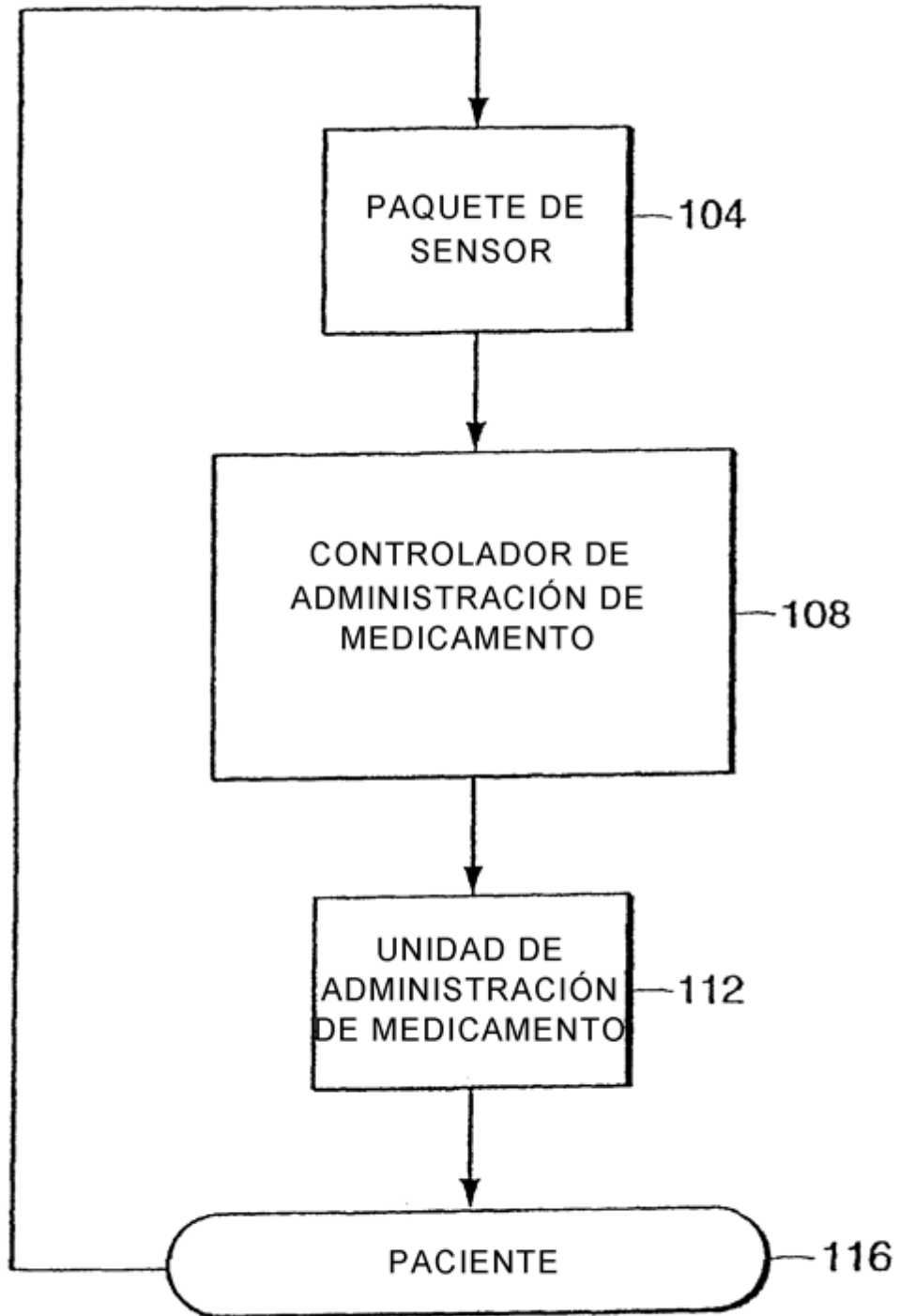


FIG. 1



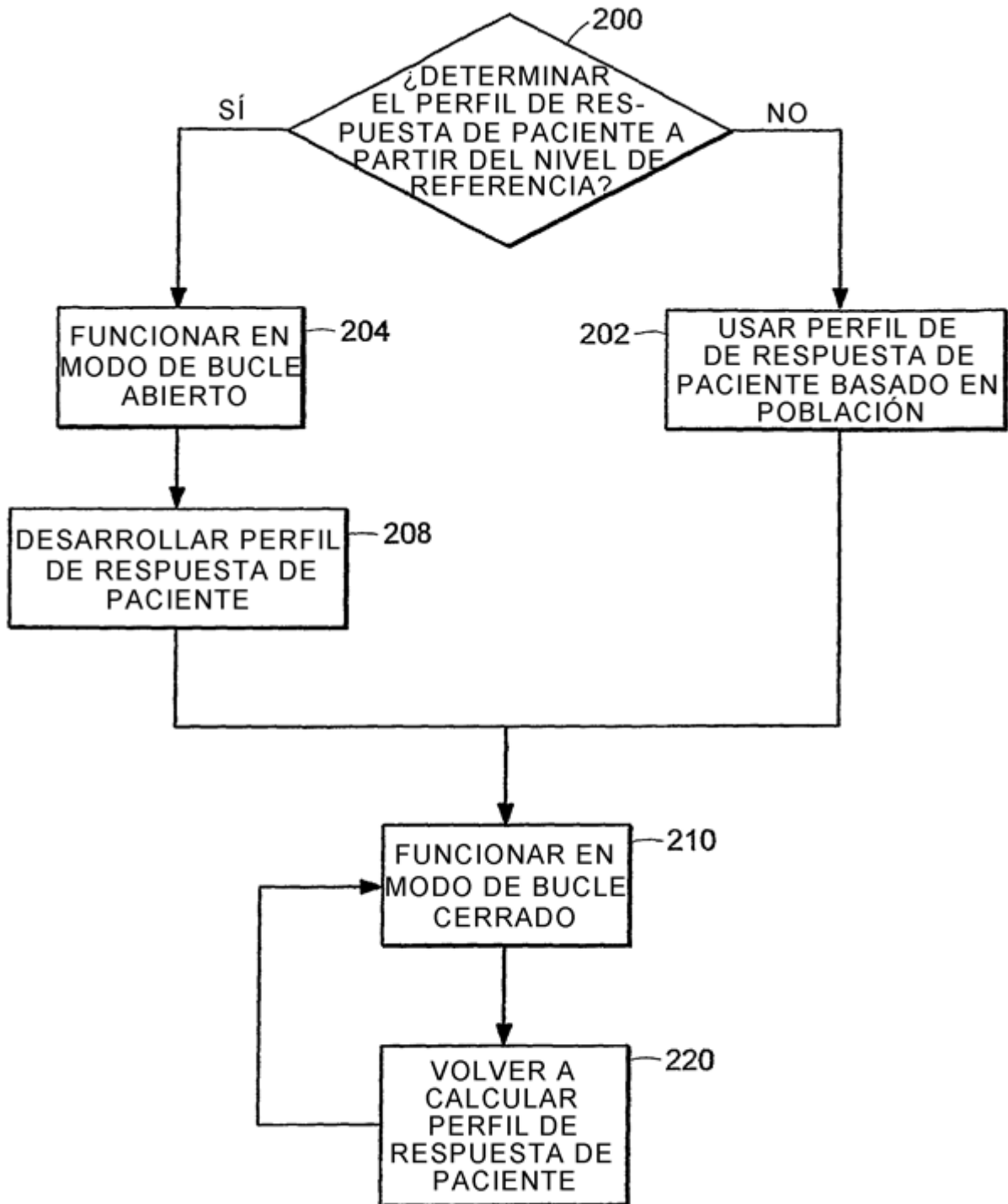


FIG. 2

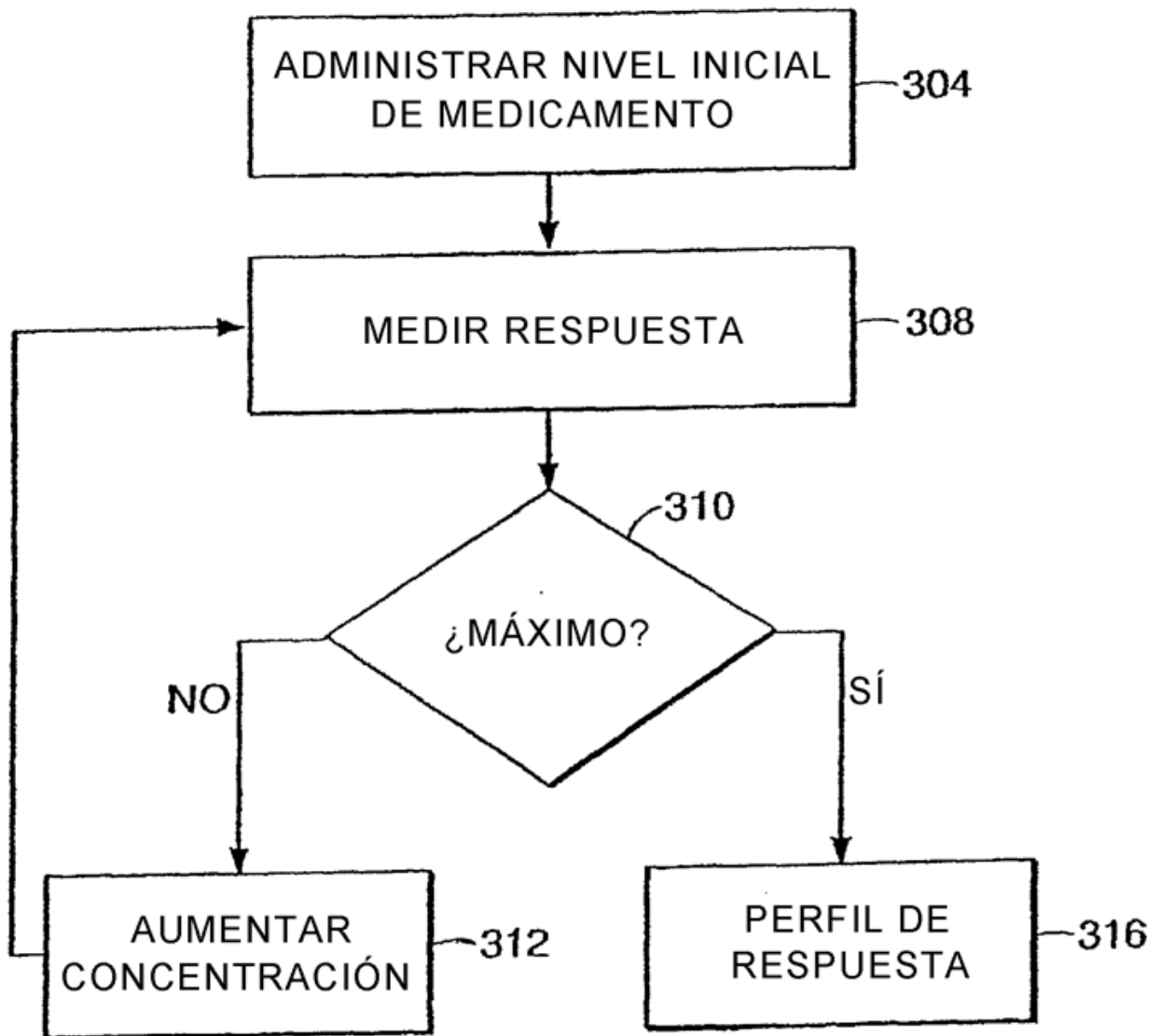


FIG. 3

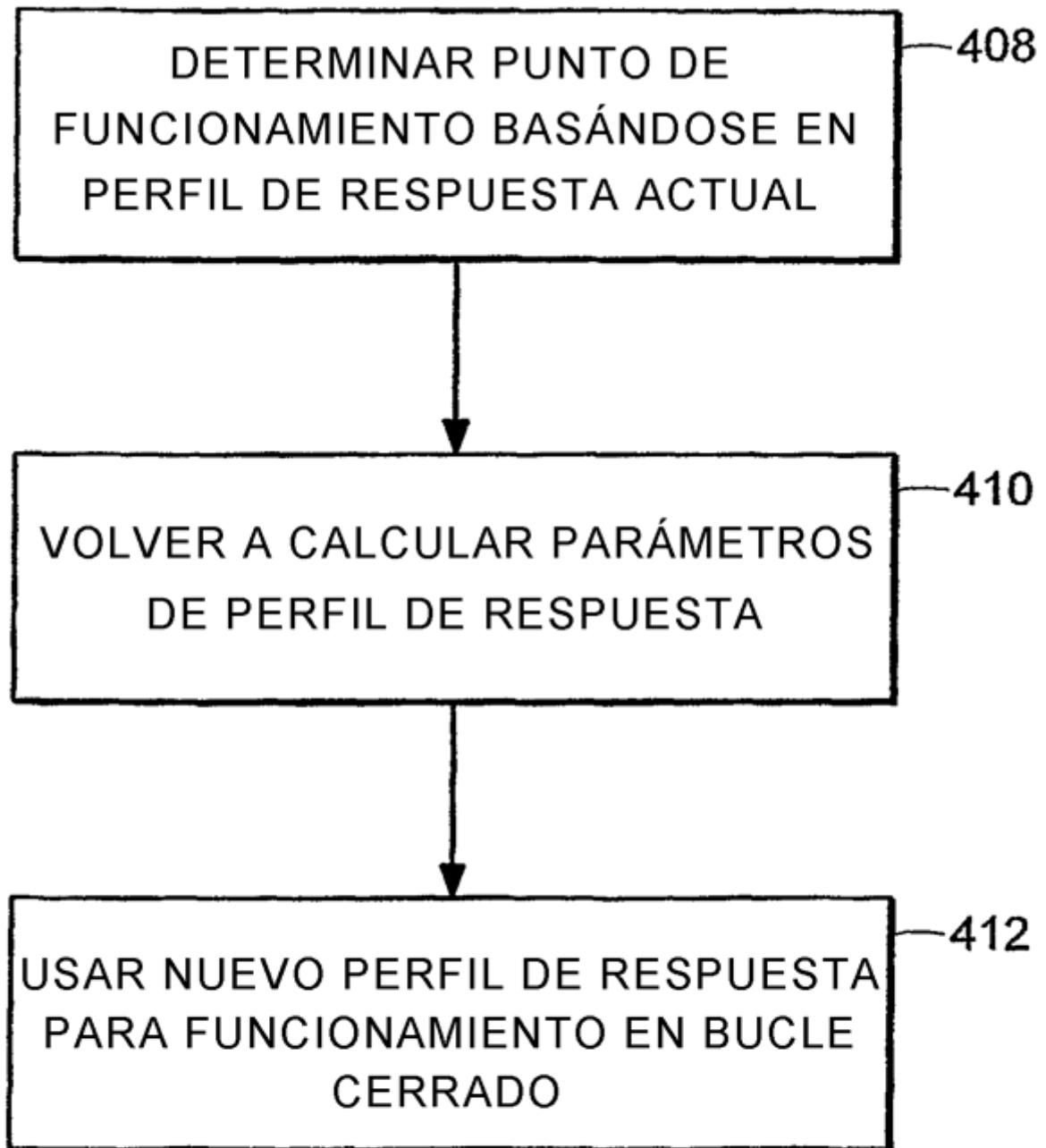


FIG. 4

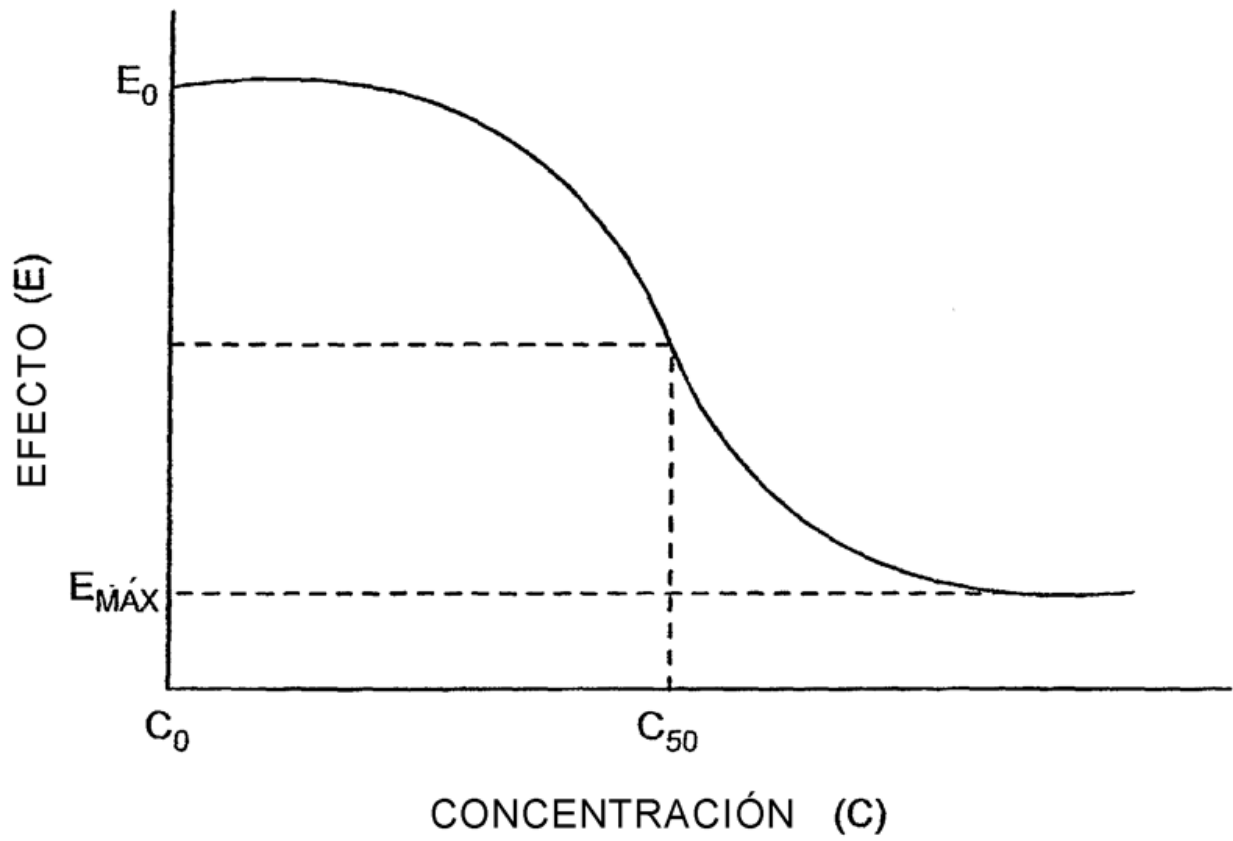


FIG. 5

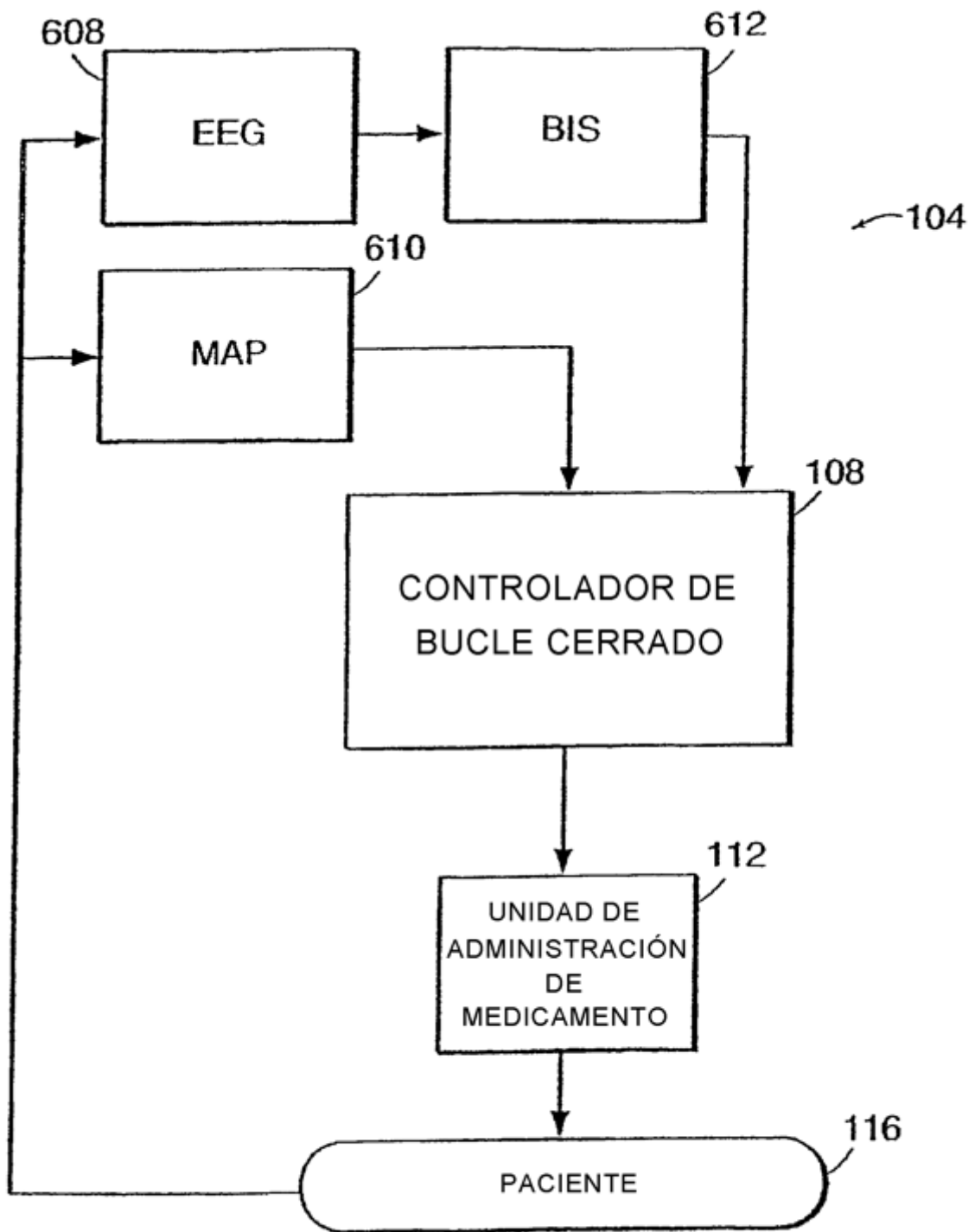


FIG. 6

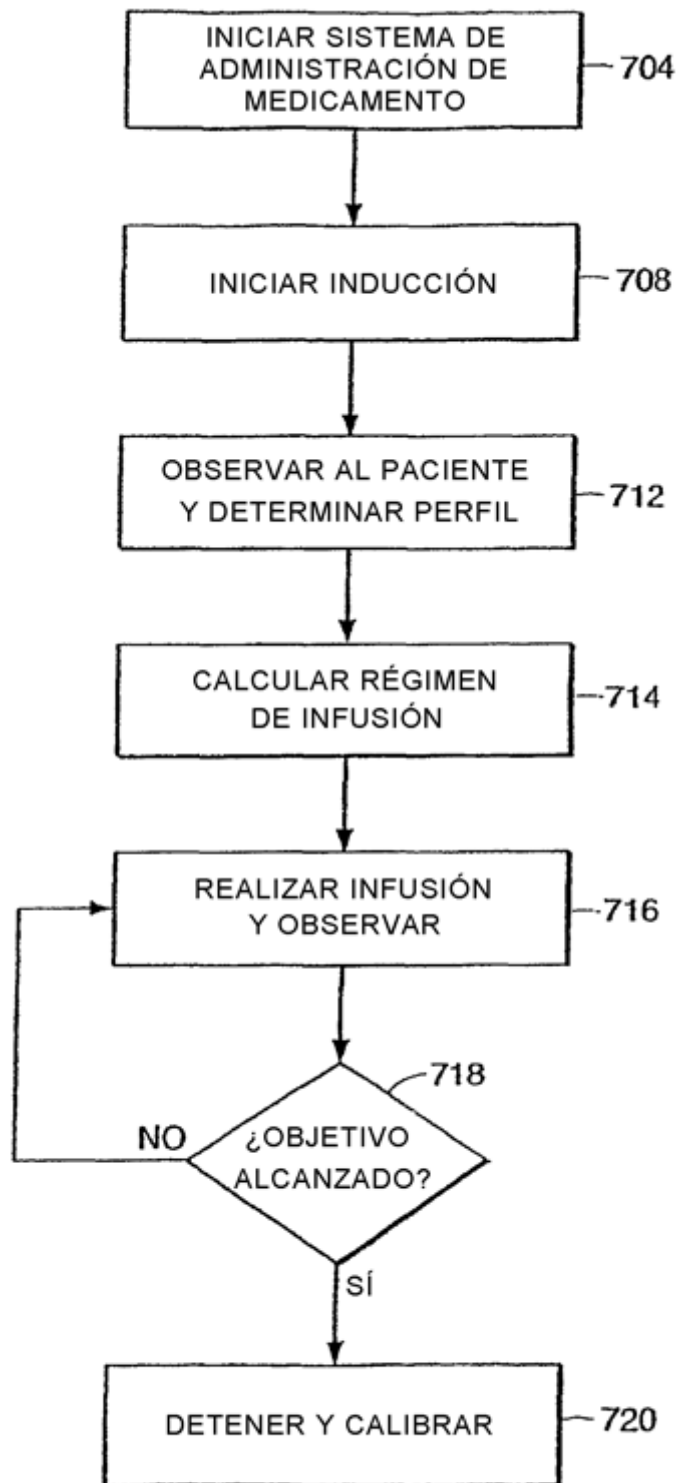


FIG. 7

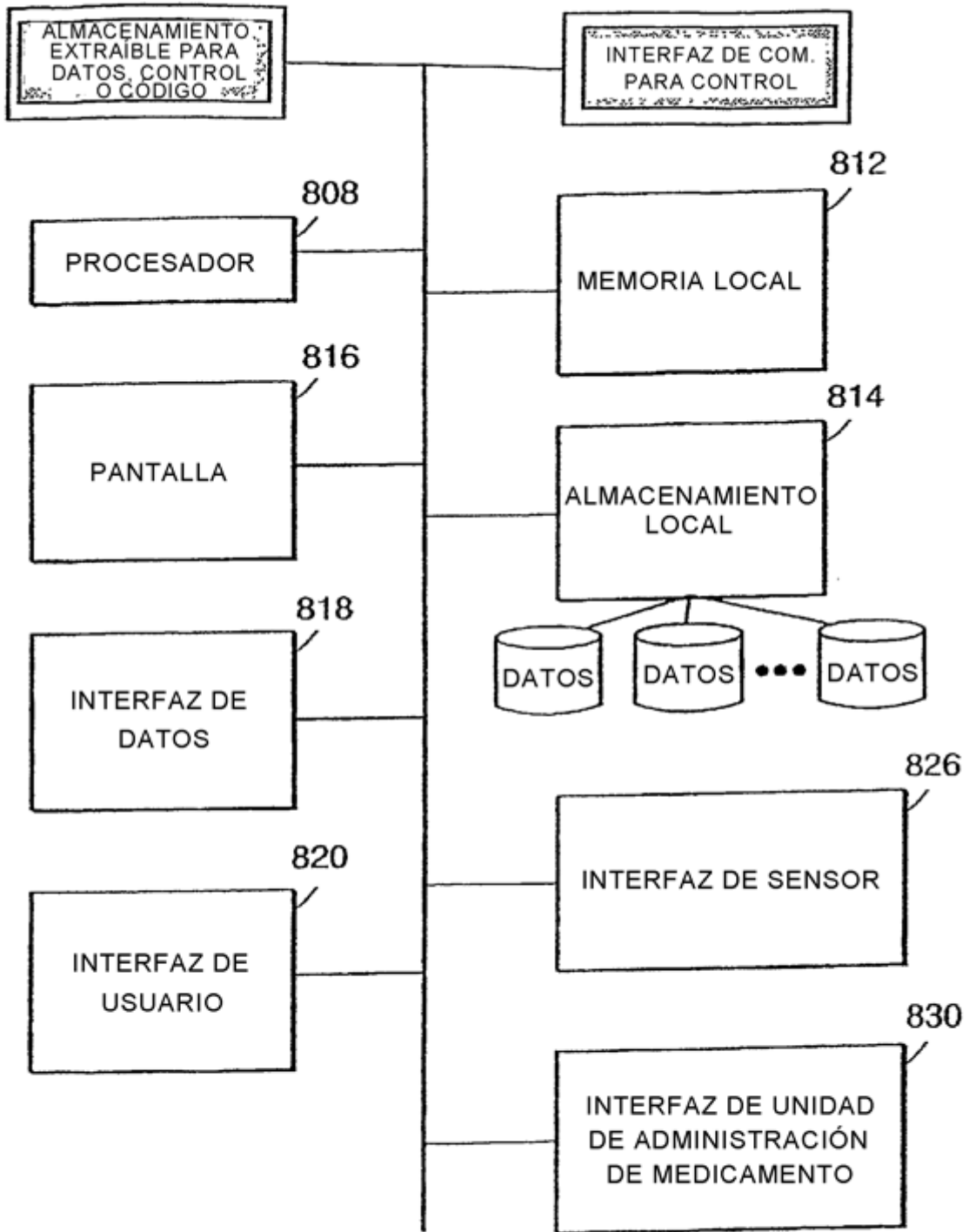


FIG. 8

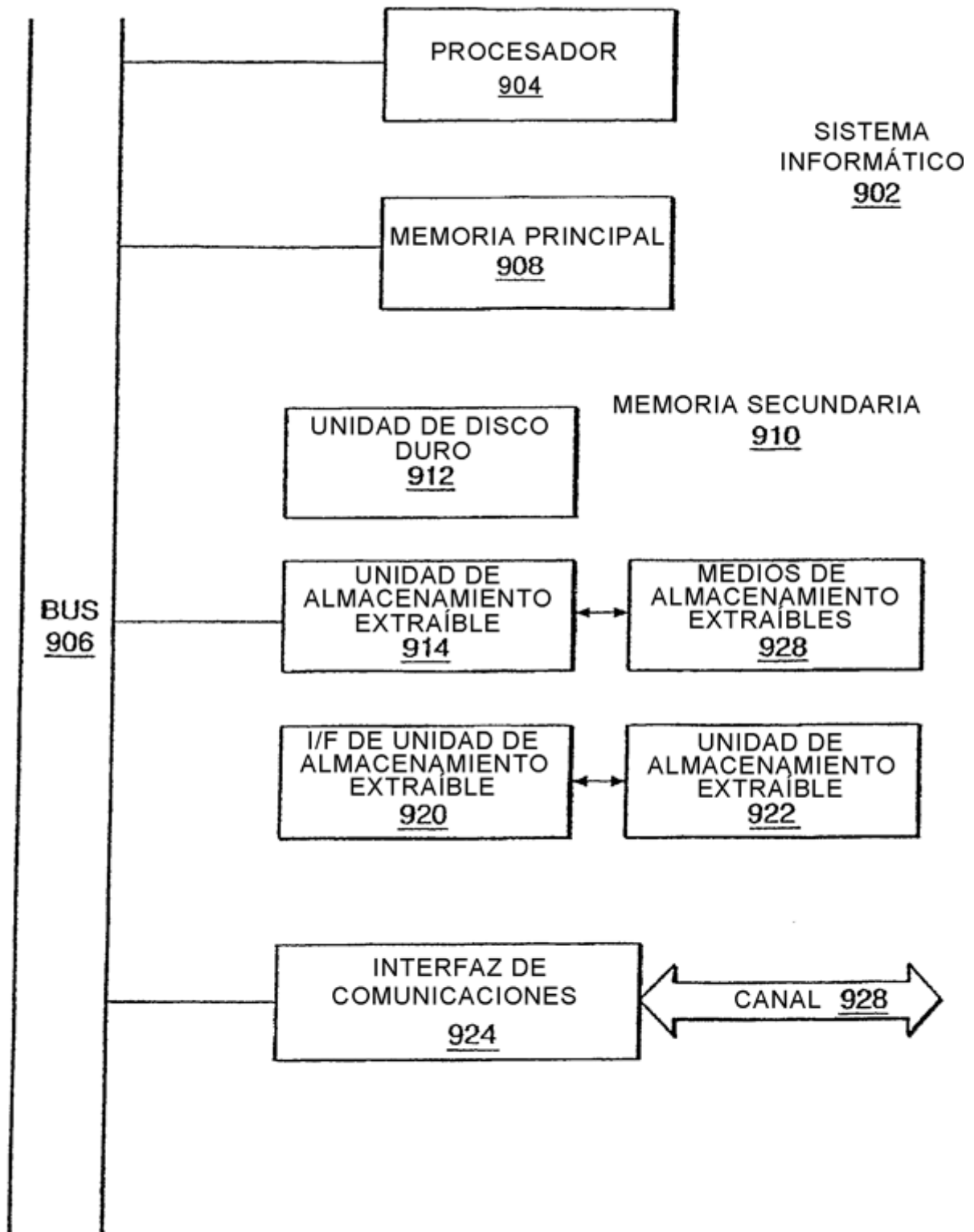


FIG. 9