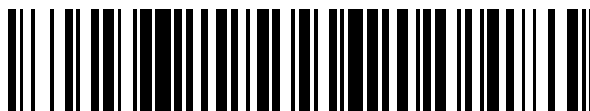


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 552**

51 Int. Cl.:

A61B 5/02 (2006.01)

A61B 5/0402 (2006.01)

A61B 5/0476 (2006.01)

A61B 5/0488 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2015** **PCT/DK2015/000052**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016** **WO16095918**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2015** **E 15869378 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** **EP 3232917**

54 Título: **Aparato para la evaluación del nivel de dolor y nocicepción durante la anestesia general usando electroencefalograma, cardiografía de impedancia pletismográfica, variabilidad de la frecuencia cardíaca y la concentración o biofase de los analgésicos**

30 Prioridad:

18.12.2014 DK 201400742

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

05.05.2020

73 Titular/es:

QUANTIUM MEDICAL S.L. (50.0%)
TecnoCampus TCM2, Av. Ernest Lluch 32 Oficina 1.05
08302 Mataró, Barcelona, ES y
HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA (50.0%)

72 Inventor/es:

JENSEN, ERIK WEBER y
GAMBÚS, PEDRO LUIS

74 Agente/Representante:

LOZANO GANDIA, José

ES 2 758 552 T3

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

DESCRIPCIÓN

Aparato para la evaluación del nivel de dolor y nocicepción durante la anestesia general usando electroencefalograma, cardiografía de impedancia pletismográfica, variabilidad de la frecuencia cardiaca y la concentración o biofase de los analgésicos

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Introducción a la anestesia

La anestesia se ha definido como un estado inducido por fármacos en el que el paciente ha perdido el conocimiento, pérdida de la sensación de dolor o cualquier otro estímulo, es decir, analgesia, y amnesia de todo el procedimiento. Además, el paciente también puede estar paralizado. (Prys-Roberts C: Anesthesia: A practical or impossible construct? Br J Anaesth 1987; 59:1341-2). Para lograr estos objetivos, el anestesiólogo puede usar diferentes clases de fármacos, principalmente hipnóticos y analgésicos. Esto permite a los pacientes someterse a cirugía y otros procedimientos sin la angustia y el dolor que de otro modo experimentarían.

Continuamente, el cerebro recibe una gran cantidad de estímulos. Sin embargo, el sujeto solo procesa una pequeña cantidad de ellos. Cuando se administran suficientes dosis de hipnóticos, la siguiente pérdida del conocimiento hace que el paciente no perciba los estímulos, pero las respuestas neurovegetativas y somáticas no se eliminan necesariamente. Cuando se administran suficientes dosis de analgésicos, bloquean los estímulos nociceptivos y evitan las respuestas neurovegetativas y somáticas. Sin embargo, no siempre producen pérdida de conocimiento y amnesia.

Uno de los objetivos de la anestesia moderna es garantizar un nivel de conciencia adecuado para evitar el despertar sin sobrecargar inadvertidamente a los pacientes con anestésicos que podrían causar un incremento de las complicaciones postoperatorias. La incidencia general de despertar intraoperatorio con recuerdo es de aproximadamente un 0,2-2 %, pero puede ser mucho mayor en determinados pacientes de alto riesgo como traumatismo múltiple, cesárea, cirugía cardíaca y pacientes hemodinámicamente inestables. A veces los pacientes podían recordar ruidos o incluso voces. En otros casos, los pacientes no se pueden mover e informar al anestesiólogo que están despiertos o, en el peor de los casos, con dolor durante las maniobras quirúrgicas. Esta es una complicación que puede dar lugar a una disfunción psicósomática postoperatoria grave en casi el 50 % de los pacientes. (Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Klasing S, Forst H, Madler C. Conscious awareness during general anesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. Br J Anaesth 1998; 80:133-39). Por lo tanto, como el despertar intraoperatorio podría ser una gran responsabilidad médico-legal para los anestesiólogos y podría dar lugar a una disfunción psicósomática postoperatoria en los pacientes, se debe evitar. (Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C: Awareness during anesthesia: a prospective case study. Lancet. 2000; 355:707-11. Sandin RH. Awareness 1960-2002, explicit recall of events during general anesthesia. Adv Exp Med Biol. 2003; 523:135-47).

Un procedimiento clínico habitual para evaluar la nocicepción durante la anestesia general es la escala de Ramsay, donde el nivel 6 es ninguna respuesta a una estimulación nociva.

Introducción a la analgesia

La nocicepción y la percepción del dolor definen la necesidad de analgesia, obteniendo alivio del dolor. El estado de analgesia para la cirugía se alcanza mediante la administración de analgésicos. La demanda de analgésicos es individual para cada paciente. Por lo tanto, existe la necesidad de una monitorización continua, preferentemente no invasiva, de la analgesia del paciente. Las respuestas neurovegetativas, tales como taquicardia, hipertensión, sudoración emocional y lagrimeo, aunque no específicas, se consideran signos de nocicepción y, en consecuencia, analgesia inadecuada.

Un procedimiento para monitorizar la conductancia cutánea se ha descrito en la patente de EE. UU. N.º 6571124 "Apparatus and method for monitoring skin conductance and method for controlling a warning signal"; sin embargo, esta patente está destinada para su uso con bebés y no adopta un enfoque multiparamétrico como en la presente patente. Adicionalmente, el procedimiento descrito en esta patente aplica un análisis más extenso del ICG mediante el análisis de datos con una transformación de Hilbert.

El sistema nervioso autónomo (SNA) consiste en dos ramas, el sistema parasimpático y el simpático, donde se activa una respuesta simpática durante la nocicepción. Una patente de EE. UU. n.º 7024234 "Method and apparatus for monitoring the autonomic nervous system" describe un algoritmo que analiza una señal fotopletismográfica para la detección de actividad del SNA durante los trastornos de la respiración relacionados con el sueño.

Un procedimiento para evaluar el nivel de nocicepción durante la anestesia se ha descrito en la patente de EE. UU. n.º 2005143665 "Method and an apparatus for pulse plethysmograph based detection of nociception during anesthesia or sedation" de HUIKU MATTI V T (FI); KORHONEN ILKKA (FI); VAN GILS MARCUS J (FI); JOUSI

MIKKO O (FI); LOTJONEN JYRKI M P (FI). Esta patente explora la detección de nocicepción por pletismografía (PM) a partir de la cual se derivan una serie de parámetros: la amplitud máxima de la curva PM, la amplitud de la muesca dicrótica, el intervalo de latido cardíaco (RR) y otros parámetros derivados de la curva PM. Estos parámetros se usan para diseñar un índice final que use un enfoque de regresión logística múltiple.

En la presente patente se aplica una combinación de parámetros adicionales de HR, SpO2, ICG, EEG y EMG facial. Esto proporciona un procedimiento más seguro porque el índice final, denominado "Índice de nocicepción compuesto" (CNI), es una combinación de parámetros que son independientes.

En 1992, Pomfrett presentó la solicitud de patente para la patente de EE. UU. n.º 5.372.140 que propone un procedimiento y un aparato para proporcionar una medida de la profundidad de anestesia basada en el análisis de la frecuencia cardíaca latido a latido conjuntamente con la respiración. Para ese propósito, se analiza una serie de las llamadas ondas R de la señal cardíaca para determinar la posición en el tiempo de cada onda R con respecto al ciclo respiratorio dentro del cual se produce, y se deriva un valor de medición que representa el grado de agrupamiento. Además, se utiliza un estadístico llamado circular con una prueba de aleatoriedad, y finalmente se compara el valor de medición con un valor de referencia para encontrar la profundidad de anestesia. La medida propuesta está relacionada con la arritmia sinusal respiratoria, que está controlada principalmente por el sistema nervioso parasimpático. La medida está poco relacionada con el funcionamiento del sistema nervioso simpático y, por tanto, es posible que no mida las reacciones simpáticas al dolor. Como conclusión, el procedimiento y el aparato divulgados no proporcionan resultados, lo que se podría considerar una medida objetiva del nivel de analgesia de un paciente.

Cohen-laroque presentó en 1998 la solicitud de patente "Device for determining the depth of anesthesia", documento de patente de EE. UU. n.º 6.120.443. La patente describe una actividad cardíaca del paciente, detectando una onda periódica desde allí, calculando intervalos de tiempo entre ondas sucesivas, determinando una serie de intervalos de tiempo y calculando una dimensión fractal de dicha serie, así como calculando una profundidad de anestesia como una función de la dimensión fractal. La señal se filtra calculando la correlación máxima entre la señal muestreada y una señal teórica, tras lo cual se sugiere un período de señal entre 20 y 80 intervalos, reagrupando a continuación los intervalos de tiempo para formar varias series digitales, y finalmente se aproxima la dimensión fractal determinando una dimensión de correlación entre dichas series digitales, tras lo cual se usan de dos a diez series. El procedimiento divulgado se basa matemáticamente en una dimensión de correlación informática para la señal de frecuencia cardíaca latido a latido. Teóricamente, la dimensión de correlación requiere una secuencia de datos muy larga, lo que da lugar a grandes retrasos en la monitorización en tiempo real. Aunque el autor de la invención propone usar secuencias de datos relativamente cortas para minimizar el retraso de adquisición, esto hace que la base teórica del procedimiento sea cuestionable. Como anteriormente, también este procedimiento y aparato divulgado no proporcionan resultados, lo que se podría considerar una medida objetiva o fiable del nivel de analgesia de un paciente.

Huiku *et al* presentaron el 10/14/2002 "A method and an apparatus for pulse plethysmograph based detection of nociception during anesthesia or sedation" y en 2003 Iika Korhonen presentó una solicitud titulada "Monitoring a condition of a patient during anesthesia or sedation", patente de EE. UU. n.º 6685649. Ambas patentes se refieren a una invención para la detección de nocicepción mediante el análisis de intervalos RR logrados a partir del ECG o bien a partir de la TA. A partir del intervalo RR se define el intervalo RR enfatizado por aceleración. La patente es diferente de la presente invención, ya que no combina el ECG con los rasgos característicos extraídos del EEG ni usa las concentraciones de analgésicos.

En otro ejemplo, el documento de patente US 5372140 relata un procedimiento y un aparato para proporcionar una medida de la profundidad de anestesia basada en el análisis de la frecuencia cardíaca latido a latido conjuntamente con la respiración, que no proporciona resultados que se podrían considerar una medida objetiva del nivel de analgesia de un paciente. El documento de patente US 6120443 relata un procedimiento para calcular la profundidad de anestesia como una función de la dimensión fractal de una serie de intervalos de tiempo entre ondas sucesivas de actividad cardíaca de un paciente. Este procedimiento divulgado se basa matemáticamente en una dimensión de correlación informática para la señal de frecuencia cardíaca latido a latido. Teóricamente, la dimensión de correlación requiere una secuencia de datos muy larga, lo que da lugar a grandes retrasos en la monitorización en tiempo real.

La nocicepción y la percepción del dolor definen la necesidad de analgesia, para obtener alivio del dolor. El estado de analgesia para la cirugía se alcanza mediante la administración de analgésicos. La demanda de analgésicos es individual para cada paciente; por lo tanto, existe la necesidad de una monitorización continua, preferentemente no invasiva, de la analgesia del paciente. Las respuestas neurovegetativas, tales como taquicardia, hipertensión, sudoración emocional y lagrimeo, aunque no específicas, se consideran signos de nocicepción y, en consecuencia, analgesia inadecuada.

Se han relatado previamente varios procedimientos para monitorizar la nocicepción. En el documento de patente US 6571124 se ha reivindicado un procedimiento de monitorización por conductancia cutánea; sin embargo, este procedimiento se especifica para su uso exclusivo con neonatos y no adopta un enfoque multiparamétrico. En otro

ejemplo, el documento de patente US 7024234 relata un algoritmo que analiza una señal fotopletiomográfica para la detección de la actividad del sistema nervioso autónomo durante los trastornos de la respiración relacionados con el sueño. Aún en otro ejemplo, el documento de patente US 2005143665 relata un procedimiento para evaluar el nivel de nocicepción durante la anestesia mediante pletismografía a partir del cual se derivan una serie parámetros que se usan para diseñar un índice final que usa un enfoque de regresión logística múltiple. Aún en otro ejemplo, el documento de patente 6685649 relata un procedimiento para la detección de nocicepción mediante el análisis de intervalos RR logrados a partir de datos de ECG o bien de datos de la tensión arterial. A partir de los intervalos RR se define el intervalo RR enfatizado por aceleración. El documento de patente US 2009/0076339 divulga un procedimiento para monitorizar la nocicepción de un paciente durante la anestesia general mediante la extracción de intervalos RR del ECG y la tensión arterial. El procedimiento se basa en la detección de un incremento simultáneo de la FC y la TA, definido como ausencia de barorreflejo. Sin embargo, el procedimiento descrito no puede detectar si el paciente ha sufrido una sobredosis de analgesia, sino que solo detecta si el paciente responde o no a estímulos dolorosos con un valor predictivo positivo de un 30 %. Todavía en otro ejemplo, el documento de patente EP 1495715 relata un procedimiento de medición de un índice de hipnosis así como un índice de analgesia que son independientes entre sí.

Por último, Marugg presentó el 12/10/2013 "a device and method for determining the probability of response to pain and nociception of a subject t". Este es un procedimiento para determinar la probabilidad de respuesta al dolor y la nocicepción (qNOX final) de un sujeto durante diferentes niveles de despertar, que comprende las etapas de: (a) recibir datos de electroencefalografía (EEG) y datos de electromiografía (EMG); (b) definir un índice de conciencia (qCON) en función de los datos del EEG; (c) definir un índice de nocicepción (qNOX inicial) en función de los datos del EEG y los datos del EMG; y, (d) definir un factor de ponderado alfa a en función de qCON; en el que, si $qNOX > qCON$ y $qCON < k1$ iniciales a se define mediante la siguiente fórmula: $[alfa] = k2 - k4 * (qCON - k3)$; donde $k1$, $k2$, $k3$ y $k4$ son valores predeterminados; si $[alfa] > k2$, $[alfa]$ se define mediante la siguiente fórmula $[alfa] = k2$; además, en el que un qNOX final se define mediante la siguiente fórmula: $qNOX \text{ final} = (1 - [alfa]) * qNOX \text{ inicial} + [alfa] * qCON$. Si bien esta publicación se podría considerar la más cercana a la técnica anterior, varios rasgos característicos de la presente invención son novedosos, no obvios y responden a la necesidad sentida durante mucho tiempo de un aparato mejor y más completo para la evaluación del nivel de dolor y nocicepción durante la anestesia general.

El documento WO 2014/091291 A1 divulga un procedimiento y un dispositivo para determinar la probabilidad de respuesta al dolor y la nocicepción que comprende obtener datos de EEG, EMG y EGG, realizar transformaciones rápidas de Fourier (FFT) en dichos datos, calcular la deriva de Fokker-Planck y los coeficientes de difusión entre los datos del EEG y la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y combinar la información resultante en un índice de conciencia y un índice de nocicepción.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Es un objetivo de la invención divulgar un aparato equipado con medios para estimar el dolor y la nocicepción durante la vigilia, durante la anestesia general o la sedación a partir de datos que incluyen electroencefalograma (EEG), electromiograma facial (EMG), variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) por electrocardiograma (ECG) y pletismografía por cardiografía de impedancia (ICG), comprendiendo el aparato los siguientes rasgos característicos: medios para obtener una señal que contiene EEG y EMG facial, estando dicho medio adaptado para grabar desde el cuero cabelludo de un sujeto con tres electrodos situados en mitad de la frente, en la parte izquierda (derecha) de la frente y en la mejilla izquierda (derecha); medios para obtener una señal de ECG de tres derivaciones y adaptaciones para calcular el intervalo R-R y la VFC a partir de dicha señal de ECG; medios para obtener una señal de ICG con cuatro electrodos situados en el tórax del paciente; medios para obtener la pletismografía de la ICG; adaptación para calcular la transformada rápida de Fourier (FFT) y las distribuciones Choi-Williams durante aproximadamente 1-60 segundos de la señal de EEG; adaptaciones para calcular el espectro de frecuencia en aproximadamente 1 a 10 segundos de la señal de EMG; adaptaciones para calcular la frecuencia del borde espectral del espectro del intervalo R-R del ECG durante aproximadamente 2-6 minutos; adaptaciones para calcular la transformada de Hilbert de la señal de la ICG a partir de la cual se estima el número de picos por encima de determinado umbral en la primera derivada de la fase de Hilbert; medios adaptados para combinar los datos extraídos del EEG, EMG, ECG e ICG en un índice final de nocicepción representado por una escala de 0 a 99, donde un valor de 99 representa una alta probabilidad de respuesta a estímulos nocivos leves y un valor cercano o igual a 0 corresponde a un bloqueo total de estímulos nocivos aferentes, por ejemplo obtenidos por fármacos anestésicos locales.

Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el aparato definido adicionalmente de modo que la posición de los electrodos puede ser la mitad de la frente (Fp, en el sistema internacional de posicionamiento de electrodos 10-20), la parte izquierda de la frente (F7) y la mejilla izquierda (proceso temporal) 2 cm por debajo de la línea del ojo media o la posición del electrodo puede ser de forma alternativa la mitad de la frente, la parte derecha de la frente y la mejilla derecha (proceso temporal) 2 cm por debajo de la línea del ojo media.

Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el aparato refinado adicionalmente calculando la VFC haciendo una transformada rápida de Fourier (FFT) de la señal definida como el intervalo R-R; se usa el noventa y cinco por ciento de la frecuencia del borde espectral (SEF) del espectro para el cálculo posterior del índice de nocicepción.

- 5 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el aparato refinado adicionalmente calculando la transformada de Hilbert de la curva pletismográfica.

10 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el aparato refinado adicionalmente mediante la estimación de la distribución de Choi-Williams en aproximadamente al menos 1-60 s y aproximadamente al menos 0-100 Hz, se calcula la variabilidad de la energía de los cuadrados de 1 s y 1 Hz.

Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el aparato refinado adicionalmente calculando la información mutua y la deriva de Fokker-Planck y los coeficientes de difusión entre el EEG y la cardiografía de impedancia.

- 15 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el aparato definido adicionalmente mediante el cálculo de la energía en diferentes bandas de frecuencia del espectro.

20 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el aparato definido adicionalmente como el principio de la transformada rápida de Fourier (FFT) de los intervalos R-R; a partir del espectro, se calcula el noventa y cinco por ciento de la frecuencia del borde espectral (SEF) y se usa para el cálculo posterior del índice de nocicepción.

25 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el aparato refinado adicionalmente de modo que el ICG se mide con una frecuencia de muestreo de aproximadamente 250 Hz, después de lo cual se lleva a cabo la transformada de Hilbert en una señal de aproximadamente 1 a 10 s de duración; a partir de la cual se calcula el número de picos en la primera derivada de la fase de Hilbert que están por encima de determinado umbral; este parámetro se usa para el cálculo posterior del índice de nocicepción.

30 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el aparato que describe parámetros que se incluyen en un clasificador, que podría ser, pero no necesariamente, una regresión lineal o logística múltiple, una ecuación cuadrática o un razonador de inferencia difuso o un sistema de inferencia difusa neuronal adaptativo, donde la salida del clasificador es el índice de nocicepción, un índice asociado con la probabilidad de respuesta del paciente a estímulos nocivos.

35 Por tanto, un objetivo de la invención es divulgar un procedimiento para estimar el dolor y calcular el nivel de nocicepción durante la vigilia, durante la anestesia general o la sedación a partir de datos que incluyen electroencefalograma (EEG), electromiograma facial (EMG), variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) por electrocardiograma (ECG) y pletismografía por cardiografía de impedancia (ICG), comprendiendo el procedimiento las etapas de: obtener una señal que contiene EEG y EMG facial desde el cuero cabelludo de un sujeto con tres electrodos situados en mitad de la frente, en la parte izquierda (derecha) de la frente y en la mejilla izquierda (derecha); obtener una señal de ECG de tres derivaciones y calcular el intervalo R-R y la VFC a partir de dicha señal de ECG; obtener una señal de ICG con cuatro electrodos situados en el tórax del paciente; obtener la pletismografía de la ICG; calcular la transformada rápida de Fourier (FFT) y las distribuciones Choi-Williams durante aproximadamente 1-60 segundos de la señal de EEG; calcular el espectro de frecuencia en aproximadamente 1 a 10 segundos de la señal de EMG; calcular la frecuencia del borde espectral del espectro del intervalo R-R del ECG durante aproximadamente 2-6 minutos; calcular la transformada de Hilbert de la señal de la ICG a partir de la cual se estima el número de picos por encima de determinado umbral en la primera derivada de la fase de Hilbert; combinar los datos extraídos del EEG, EMG, ECG e ICG en un índice final de nocicepción representado por una escala de 0 a 99, donde un valor de 99 representa una alta probabilidad de respuesta a estímulos nocivos leves y un valor cercano o igual a 0 corresponde a un bloqueo total de estímulos nocivos aferentes, por ejemplo obtenidos por fármacos anestésicos locales.

50 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el procedimiento en el que dichos electrodos se pueden situar además en un lugar seleccionado del grupo que consiste en: la mitad de la frente (Fp, en el sistema internacional de posicionamiento de electrodos 10-20), la parte izquierda de la frente (F7) y la mejilla izquierda (proceso temporal) 2 cm por debajo de la línea del ojo media o la posición del electrodo puede ser de forma alternativa la mitad de la frente, la parte derecha de la frente y la mejilla derecha (proceso temporal) 2 cm por debajo de la línea del ojo media, y cualquier combinación de los mismos.

60 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el procedimiento en el que dicha etapa comprende además etapa de calcular la VFC haciendo una transformada rápida de Fourier (FFT) de la señal definida como el intervalo R-R; se usa el noventa y cinco por ciento de la frecuencia del borde espectral (SEF) del espectro para el cálculo posterior del índice de nocicepción.

65 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el procedimiento en el que dicha etapa comprende además una etapa de calcular la transformada de Hilbert de la curva pletismográfica.

Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el procedimiento en el que dicha etapa comprende además una etapa de estimar la distribución de Choi-Williams en aproximadamente al menos 1-60 s y aproximadamente al menos 0-100 Hz, se calcula la variabilidad de la energía de los cuadrados de 1 s y 1 Hz.

5 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el procedimiento en el que dicho procedimiento comprende además una etapa de calcular la información mutua y la deriva de Fokker-Planck y los coeficientes de difusión entre el EEG y la cardiografía de impedancia.

10 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el procedimiento en el que dicha etapa comprende además una etapa de calcular la energía en diferentes bandas de frecuencia del espectro.

15 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el procedimiento en el que dicha etapa se define adicionalmente como el principio de la transformada rápida de Fourier (FFT) de los intervalos R-R; a partir del espectro, se calcula el noventa y cinco por ciento de la frecuencia del borde espectral (SEF) y se usa para el cálculo posterior del índice de nocicepción.

20 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el procedimiento en el que dicha etapa se refina adicionalmente de modo que el ICG se mide con una frecuencia de muestreo de aproximadamente 250 Hz, después de lo cual se lleva a cabo la transformada de Hilbert en una señal de 1 a 10 s de duración; a partir de la cual se calcula el número de picos en la primera derivada de la fase de Hilbert que están por encima de determinado umbral; este parámetro se usa para el cálculo posterior del índice de nocicepción.

25 Por tanto, otro objetivo de la invención es divulgar el procedimiento en el que dicho procedimiento describe parámetros que se incluyen en un clasificador, que podría ser, pero no necesariamente, una regresión lineal o logística múltiple, una ecuación cuadrática o un razonador de inferencia difuso o un sistema de inferencia difusa neuronal adaptativo, donde la salida del clasificador es el índice de nocicepción, un índice asociado con la probabilidad de respuesta del paciente a estímulos nocivos.

Descripción de la invención

30 Se proporciona la siguiente descripción, para permitir que cualquier experto en la técnica haga uso de la invención y exponga los mejores modos contemplados por el autor de la invención para llevar a cabo esta invención. Sin embargo, se adaptan diversas modificaciones para que sean evidentes para los expertos en la técnica, ya que los principios genéricos de la presente invención se han definido específicamente para proporcionar un aparato para la evaluación del nivel de dolor y nocicepción durante la vigilia o durante la anestesia general. Por tanto, se ha obtenido un novedoso procedimiento para aplicar dicho aparato.

El término "EEG" se refiere a continuación en el presente documento a electroencefalograma.

40 El término "EMG" se refiere a continuación en el presente documento a electromiograma facial.

El término "VFR" se refiere a continuación en el presente documento a variabilidad de la frecuencia cardíaca.

45 El término "ECG" se refiere a continuación en el presente documento a electrocardiograma.

El término "ICG" se refiere a continuación en el presente documento a pletismografía por cardiografía de impedancia.

50 El término "FFT" se refiere a continuación en el presente documento a transformada rápida de Fourier.

El término "CNI" se refiere a continuación en el presente documento a índice de nocicepción compuesto.

55 El término "ANFIS" se refiere a continuación en el presente documento a sistema de inferencia difuso neuronal adaptativo.

El término "SEF" se refiere a continuación en el presente documento a frecuencia del borde espectral.

El término "aproximadamente" se refiere a continuación en el presente documento a ± 25 % del valor mencionado.

60 En un modo de realización de la presente invención, el aparato está equipado con medios para medir el dolor y está adaptado para calcular el nivel de nocicepción durante la vigilia, durante la anestesia general o la sedación a partir de datos que incluyen el electroencefalograma (EEG), el electromiograma facial (EMG), la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) por electrocardiograma (ECG) y pletismografía por cardiografía de impedancia (ICG), comprendiendo el aparato los siguientes rasgos característicos:

65

1. medios para obtener una señal que contiene EEG y EMG facial, estando dicho medio adaptado para grabar del cuero cabelludo de un sujeto con tres electrodos situados en la mitad de la frente, la parte izquierda (derecha) de la frente y la mejilla izquierda (derecha);

2. medios para obtener una señal de ECG de tres derivaciones y adaptaciones para calcular el intervalo R-R y la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) a partir de dicha señal de ECG;

3. medios para obtener una señal de cardiografía de impedancia (ICG) con cuatro electrodos situados en el tórax del paciente;

4. medios para obtener la pletismografía de la cardiografía de impedancia (ICG);

5. adaptación para calcular la transformada rápida de Fourier (FFT) y las distribuciones Choi-Williams durante 1-60 segundos de la señal de EEG;

6. adaptaciones para calcular el espectro de frecuencia en una señal de EMG de 1-10 segundos;

7. adaptaciones para calcular la frecuencia del borde espectral del espectro del intervalo R-R del ECG durante aproximadamente 2-6 minutos;

8. adaptaciones para calcular la transformada de Hilbert de la señal de ICG a partir de la cual se estima el número de picos por encima de determinado umbral en la primera derivada de la fase de Hilbert;

9. medios adaptados para combinar los datos extraídos del EEG, EMG, ECG e ICG en un índice final de nocicepción representado por una escala de 0 a 99, donde un valor de 99 representa una alta probabilidad de respuesta a estímulos nocivos leves y un valor de cercano o igual a 0 corresponde a un bloqueo total de estímulos nocivos aferentes, por ejemplo obtenidos por fármacos anestésicos locales.

Con referencia ahora a la figura 1, que muestra el diagrama de flujo de la invención. Las señales del EEG (2) y EMG (4) de un canal se registran (1) desde tres electrodos de superficie colocados en la frente del sujeto. El ECG (8) se registra con 4 electrodos de superficie situados dos en el tórax y dos en el cuello, se estima la transformada rápida de Fourier (9) y posteriormente se calcula la variabilidad de la frecuencia cardíaca (10). Los parámetros extraídos del EEG, EMG y VFC se usan todos como entrada al clasificador (13), que podría ser una regresión lineal, una regresión logística, un clasificador de lógica difusa, una red neuronal o bien un híbrido entre un sistema de lógica difusa y una red neuronal tal como un sistema de inferencia difusa neuronal adaptativo (ANFIS). La salida del clasificador es el índice de nocicepción compuesto (CNI) (14). El CNI está asumiendo valores bajos si el paciente no responde a estímulos nocivos y valores altos si el paciente está respondiendo.

En un modo de realización, la posición de los electrodos la posición de los electrodos puede ser la mitad de la frente (Fp, en el sistema internacional de posicionamiento de electrodos 10-20), la parte izquierda de la frente (F7) y la mejilla izquierda (proceso temporal) 2 cm por debajo de la línea del ojo media o la posición del electrodo puede ser de forma alternativa la mitad de la frente, la parte derecha de la frente y la mejilla derecha (proceso temporal) 2 cm por debajo de la línea del ojo media.

Las bandas de frecuencia (3) se extraen del dominio de tiempo del EEG (2). Se lleva a cabo una FFT del EEG que permite el cálculo de proporciones de frecuencia. Se calculan la información mutua, la deriva de Fokker-Planck y los coeficientes de difusión y la correlación cruzada para las bandas de frecuencia del EEG y el ECG.

En el modo de realización preferente, la cardiografía de impedancia se registra a partir de los mismos electrodos mediante los que se registra el ECG (6). Se usan una transformada de Hilbert y la primera derivada de la curva pletismográfica como entrada al clasificador (7).

Un ejemplo del comportamiento del CNI se muestra en la figura 2. El eje de abscisas indica el tiempo mientras que el eje de ordenadas indica el CNI y la concentración del sitio del efecto de un analgésico, en este ejemplo remifentanilo. Cuando no se administran analgésicos al paciente, el ICN es alto, lo que indica que el paciente tiene una alta probabilidad de responder a estímulos nocivos, lo que da lugar a complicaciones hemodinámicas tales como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Cuando los analgésicos, por ejemplo el remifentanilo, comienzan a surtir efecto, el CNI está cayendo a un valor menor, lo que indica una menor probabilidad de respuesta a un estímulo nocivo. Sin embargo, un estímulo nocivo muy fuerte podría incrementar el CNI aunque se haya administrado analgesia.

El intervalo del CNI podría ser de 0 a 99. La probabilidad de respuesta a estímulos nocivos sigue una regresión logística con conformación sigmoideal. Esto se muestra en la figura 3, que muestra que un valor de 99 del CNI significa que la probabilidad de respuesta a estímulos nocivos ligeros es cercana a 1. La definición de un CNI igual a 0 es un bloqueo total del estímulo nocivo aferente.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca

5 La VFC se calcula realizando una transformada rápida de Fourier en la señal de la FC, durante un período de 120-800 s. A partir de esto, se calcula la frecuencia del borde espectral (SEF) como la frecuencia donde se obtiene un 95 % del área del espectro total, como se muestra en la figura 4. La SEF de la VFC se usa como entrada al clasificador como se muestra en la figura 1 (10).

El EEG

10 Se aplica una transformada rápida de Fourier (FFT) al EEG y se define la energía en bandas de frecuencia. A partir de eso se calculan las proporciones que se usan como entrada al clasificador. Se calculan la información mutua, la deriva de Fokker-Planck y los coeficientes de difusión y la correlación cruzada para las frecuencias calculadas del EEG, EEG y el ECG.

15 La curva pletismográfica

20 En el modo de realización preferente, la curva pletismográfica se construye mediante inyección de una corriente en dos electrodos, mientras se registra el voltaje entre dos electrodos contiguos, preferentemente a una frecuencia en el intervalo de 10-200 KHz. A continuación se calcula la impedancia y la curva pletismográfica se define como la impedancia o la cardiografía de impedancia.

La concentración y biofase de analgésicos

25 La concentración de los analgésicos podría ser, pero sin limitarse a, la concentración plasmática del remifentanilo infundido por una bomba de infusión. La biofase podría ser la concentración en el sitio del efecto de remifentanilo. Cualquiera de los dos se podría usar como entrada al modelo.

30 En un modo de realización preferente de la presente invención, las mediciones mencionadas anteriormente se realizan durante la vigilia, durante la anestesia general o sedación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0061]

35 Figura 1 que muestra un diagrama de flujo esquemático de la presente invención.

Figura 2 que muestra un gráfico esquemático de la evolución del índice compuesto de nocicepción (CNI) durante la infusión de un analgésico.

40 Figura 3 que muestra un gráfico esquemático de la curva sigmoideal que muestra la relación conceptual entre el índice de nocicepción compuesto (CNI) y la probabilidad de respuesta a un estímulo nocivo.

45 Figura 4 que muestra un diagrama de flujo esquemático del análisis espectral de los intervalos R-R que se estima mediante una transformada rápida de Fourier. La frecuencia del borde espectral (SEF) se define como la frecuencia donde se alcanza el 95 % del área o energía del espectro.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato equipado con medios para estimar el dolor y la nocicepción durante la vigilia, durante la anestesia general o la sedación a partir de datos que incluyen el electroencefalograma (EEG), el electromiograma facial (EMG), la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) por electrocardiograma (ECG) y pletismografía por cardiografía de impedancia (ICG), comprendiendo el aparato los siguientes rasgos característicos:
 - (a) medios para obtener una señal que contiene EEG y EMG facial, estando dicho medio adaptado para grabar del cuero cabelludo de un sujeto con tres electrodos situados en la mitad de la frente, la parte izquierda (derecha) de la frente y la mejilla izquierda (derecha);
 - (b) medios para obtener una señal de ECG de tres derivaciones y adaptaciones para calcular el intervalo R-R y la VFC a partir de dicha señal de ECG;
 - (c) medios para obtener una señal de ICG con cuatro electrodos situados en el tórax del paciente;
 - (d) medios para obtener la pletismografía del ICG;
 - (e) adaptación para calcular la transformada rápida de Fourier (FFT) y las distribuciones Choi-Williams durante aproximadamente 1-60 segundos de la señal de EEG;
 - (f) adaptaciones para calcular el espectro de frecuencia en una señal de EMG de aproximadamente 1-10 segundos;
 - (g) adaptaciones para calcular la frecuencia del borde espectral del espectro del intervalo R-R del ECG durante aproximadamente 2-6 minutos;
 - (h) adaptaciones para calcular la transformada de Hilbert de la señal de ICG a partir de la cual se estima el número de picos por encima de determinado umbral en la primera derivada de la fase de Hilbert;
 - (i) medios adaptados para combinar los datos extraídos del EEG, EMG, ECG e ICG en un índice final de nocicepción representado por una escala de 0 a 99, donde un valor de 99 representa una alta probabilidad de respuesta a estímulos nocivos leves y un valor de cercano o igual a 0 corresponde a un bloqueo total de estímulos nocivos aferentes, por ejemplo obtenidos por fármacos anestésicos locales.
2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1a se define además de modo que la posición de los electrodos puede ser la mitad de la frente (Fp, en el sistema internacional de posicionamiento de electrodos 10-20), la parte izquierda de la frente (F7) y la mejilla izquierda (proceso temporal) 2 cm por debajo de la línea del ojo media o la posición del electrodo puede ser de forma alternativa la mitad de la frente, la parte derecha de la frente y la mejilla derecha (proceso temporal) 2 cm por debajo de la línea del ojo media.
3. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1b se refina adicionalmente calculando la VFC haciendo una transformada rápida de Fourier (FFT) de la señal definida como el intervalo R-R; se usa el noventa y cinco por ciento de la frecuencia del borde espectral (SEF) del espectro para el cálculo posterior del índice de nocicepción.
4. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1d se refina adicionalmente calculando la transformada de Hilbert de la curva pletismográfica.
5. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1e se refina adicionalmente estimando la distribución de Choi-Williams en aproximadamente al menos 1-60 s y aproximadamente al menos 0-100 Hz, se calcula la variabilidad de la energía de los cuadrados de 1 s y 1 Hz.
6. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, que se refina adicionalmente calculando la información mutua y la deriva de Fokker-Planck y los coeficientes de difusión entre el EEG y la cardiografía de impedancia.
7. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1f se define adicionalmente calculando la energía en diferentes bandas de frecuencia del espectro.
8. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1g se define adicionalmente como el principio de la transformada rápida de Fourier (FFT) de los intervalos R-R; a partir del espectro, se calcula el noventa y cinco por ciento de la frecuencia del borde espectral (SEF) y se usa para el cálculo posterior del índice de nocicepción.
9. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1h se refina adicionalmente de modo que el ICG se mide con una frecuencia de muestreo de aproximadamente 250 Hz, después de lo cual se lleva a cabo la transformada de Hilbert en una señal de aproximadamente 1 a 10 s de duración; a partir de la cual se calcula el número de picos en la

primera derivada de la fase de Hilbert que están por encima de determinado umbral; este parámetro se usa para el cálculo posterior del índice de nocicepción.

10. El aparato de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 describe parámetros que se incluyen en un clasificador, que podría ser, pero no necesariamente, una regresión lineal o logística múltiple, una ecuación cuadrática o un razonador de inferencia difuso o un sistema de inferencia difusa neuronal adaptativo, donde la salida del clasificador es el índice de nocicepción, un índice asociado con la probabilidad de respuesta del paciente a estímulos nocivos.

11. Un procedimiento para estimar el dolor y para calcular el nivel de nocicepción durante la vigilia, durante la anestesia general o la sedación a partir de datos que incluyen el electroencefalograma (EEG), el electromiograma facial (EMG), la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) por electrocardiograma (ECG) y pletismografía por cardiografía de impedancia (ICG), comprendiendo el procedimiento las etapas de:

(a) obtener una grabación de señal que contenga EEG y EMG facial del cuero cabelludo de un sujeto con tres electrodos situados en la mitad de la frente, la parte izquierda (derecha) de la frente y la mejilla izquierda (derecha);

(b) obtener una señal de ECG de tres derivaciones y calcular el intervalo R-R y la VFC a partir de dicha señal de ECG;

(c) obtener una señal de ICG con cuatro electrodos situados en el tórax del paciente;

(d) obtener la pletismografía del ICG;

(e) calcular la transformada rápida de Fourier (FFT) y las distribuciones Choi-Williams durante aproximadamente 1-60 segundos de la señal de EEG;

(f) calcular el espectro de frecuencia en una señal de EMG de 1-10 segundos;

(g) calcular la frecuencia del borde espectral del espectro del intervalo R-R del ECG durante aproximadamente 2-6 minutos;

(h) calcular la transformada de Hilbert de la señal de ICG a partir de la cual se estima el número de picos por encima de determinado umbral en la primera derivada de la fase de Hilbert;

(i) combinar los datos extraídos del EEG, EMG, ECG e ICG en un índice final de nocicepción representado por una escala de 0 a 99, donde un valor de 99 representa una alta probabilidad de respuesta a estímulos nocivos leves y un valor de cercano o igual a 0 corresponde a un bloqueo total de estímulos nocivos aferentes, por ejemplo obtenidos por fármacos anestésicos locales.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11a, en el que dichos electrodos se pueden situar además en un lugar seleccionado del grupo que consiste en: la mitad de la frente (Fp, en el sistema internacional de posicionamiento de electrodos 10-20), la parte izquierda de la frente (F7) y la mejilla izquierda (proceso temporal) 2 cm por debajo de la línea del ojo media o la posición del electrodo puede ser de forma alternativa la mitad de la frente, la parte derecha de la frente y la mejilla derecha (proceso temporal) 2 cm por debajo de la línea del ojo media, y cualquier combinación de los mismos.

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11b, en el que dicha etapa comprende además una etapa de calcular la VFC haciendo una transformada rápida de Fourier (FFT) de la señal definida como el intervalo R-R; se usa el noventa y cinco por ciento de la frecuencia del borde espectral (SEF) del espectro para el cálculo posterior del índice de nocicepción.

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11d, en el que dicha etapa comprende además una etapa de calcular la transformada de Hilbert de la curva pletismográfica.

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11e, en el que dicha etapa comprende además una etapa de estimar la distribución de Choi-Williams en aproximadamente al menos 1-60 s y aproximadamente al menos 0-100 Hz, se calcula la variabilidad de la energía de los cuadrados de 1 s y 1 Hz.

16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho procedimiento comprende además una etapa de calcular la información mutua y la deriva de Fokker-Planck y los coeficientes de difusión entre el EEG y la cardiografía de impedancia.

17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11f, en el que dicha etapa comprende además una etapa de calcular la energía en diferentes bandas de frecuencia del espectro.

18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11g, en el que dicha etapa se define además como el principio de la transformada rápida de Fourier (FFT) de los intervalos R-R; a partir del espectro, se calcula el noventa y cinco por ciento de la frecuencia del borde espectral (SEF) y se usa para el cálculo posterior del índice de nocicepción.

5 19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11h, en el que dicha etapa se refina adicionalmente de modo que el ICG se mide con una frecuencia de muestreo de aproximadamente 10-1024 Hz, después de lo cual se lleva a cabo la transformada de Hilbert en una señal de aproximadamente 1 a 10 s de duración; a partir de la cual se calcula el número de picos en la primera derivada de la fase de Hilbert que están por encima de determinado
10 umbral; este parámetro se usa para el cálculo posterior del índice de nocicepción.

20. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 11-19, en el que dicho procedimiento describe parámetros que se incluyen en un clasificador, que podría ser, pero no necesariamente, una regresión lineal o logística múltiple, una ecuación cuadrática o un razonador de inferencia difuso o un sistema de inferencia difusa neuronal adaptativo,
15 donde la salida del clasificador es el índice de nocicepción, un índice asociado con la probabilidad de respuesta del paciente estímulos nocivos.

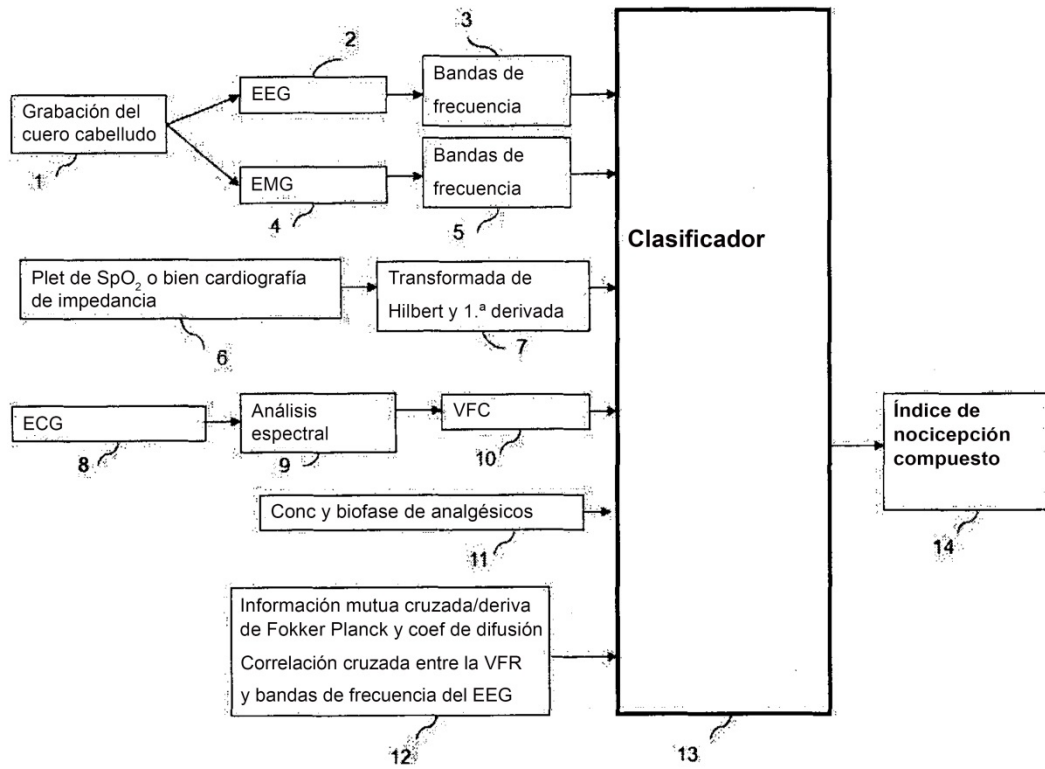


Figura 1

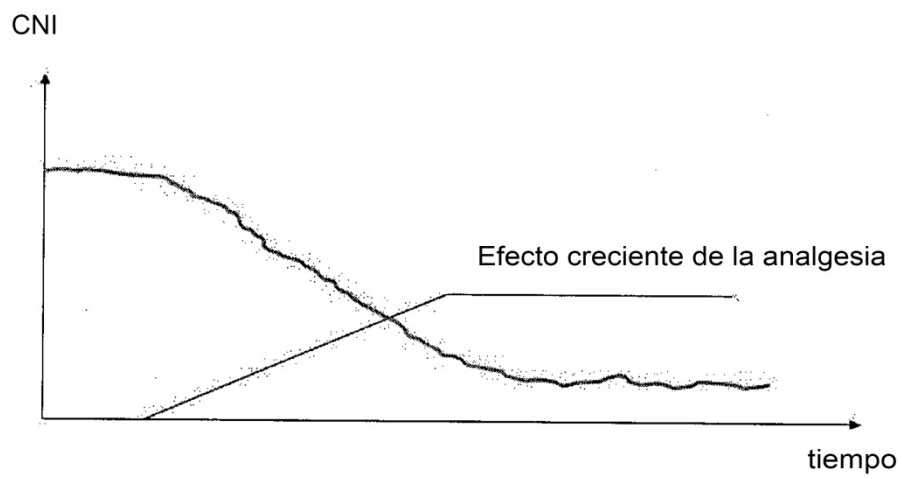


Figura 2

Probabilidad de respuesta a estímulos nocivos

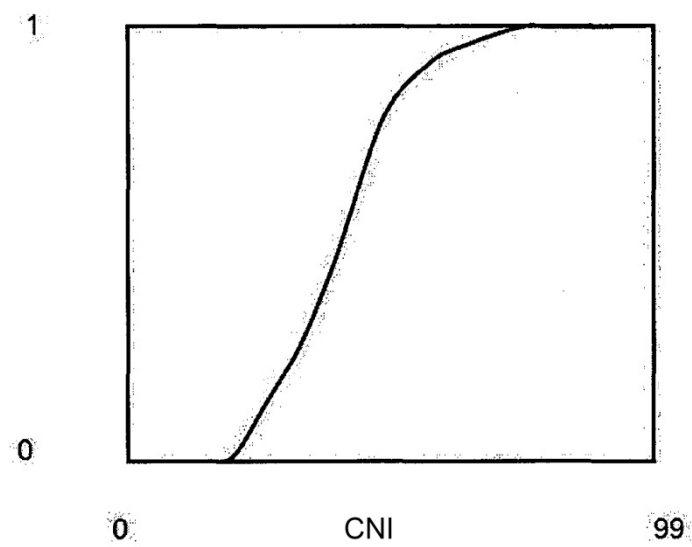


Figura 3

Amplitud de la FFT de los intervalos RR

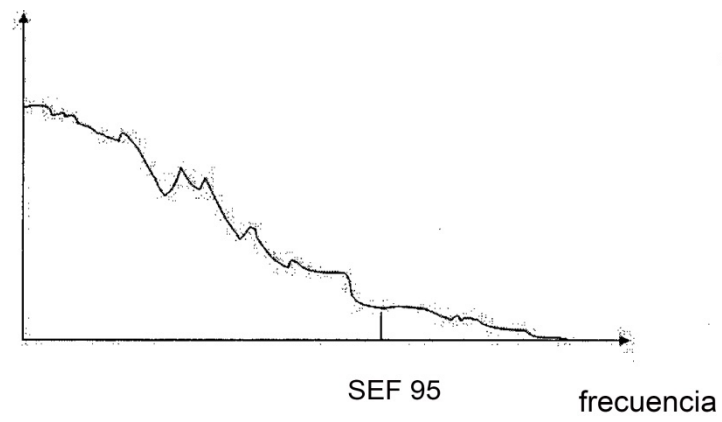


Figura 4