

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 802**

51 Int. Cl.:

A61B 5/04 (2006.01)

A61B 5/053 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2016 PCT/DK2016/000012**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017 WO17012622**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2016 E 16827290 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3324842**

54 Título: **Dispositivo y método para evaluar el nivel de consciencia, dolor y nocicepción durante el estado de vigilia, la sedación y la anestesia general**

30 Prioridad:

17.07.2015 DK 201500420

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

11.06.2020

73 Titular/es:

**QUANTIUM MEDICAL, S.L. (100.0%)
Av. Ernest Lluch 32, TCM 2 Floor 3 Office 3.16
08302 Mataró (Barcelona), ES**

72 Inventor/es:

**JENSEN, ERIK, WEBER;
FONTANTET, JOAN y
JOSPIN, MATHIEU**

74 Agente/Representante:

LOZANO GANDIA, José

ES 2 765 802 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

Dispositivo y método para evaluar el nivel de consciencia, dolor y nocicepción durante el estado de vigilia, la sedación y la anestesia general

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a evaluar el nivel de consciencia, dolor y nocicepción en un paciente.

Antecedentes de la invención

10

La anestesia se define como un estado inducido por fármacos en el que el paciente ha perdido la consciencia, la pérdida de la sensación de dolor o la respuesta a cualquier otro estímulo. Para lograr estos objetivos, el anestesista puede usar diferentes clases de fármacos, principalmente hipnóticos y analgésicos. Esto permite que los pacientes se sometan a cirugía y a otros procedimientos sin la angustia y el dolor que de otro modo experimentarían.

15

El estado de analgesia para cirugía se alcanza mediante la administración de analgésicos. La demanda de analgésicos varía para cada paciente. Por tanto, existe la necesidad de monitorización continua, preferiblemente no invasiva, del efecto de la analgesia en el paciente. La nocicepción y la percepción del dolor definen la necesidad de analgesia para obtener alivio del dolor. Las respuestas autónomas, tales como taquicardia, hipertensión, sudoración emocional y lagrimeo, aunque no específicas, se consideran signos de nocicepción y, en consecuencia, analgesia inadecuada.

20

Cuando se administran suficientes dosis de hipnóticos, la siguiente pérdida de consciencia 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 e impiden las respuestas neurovegetativas y somáticas. Sin embargo, no siempre producen pérdida de consciencia y amnesia.

25

La anestesia es un proceso dinámico en el que los efectos de los fármacos anestésicos se contrarrestan por la intensidad de los diferentes estímulos. Cuando se rompe este equilibrio, el paciente puede evolucionar a una profundidad anestésica diferente, sin que el anestesista lo sepa. La incidencia general de conciencia intraoperatoria con recuerdo es de aproximadamente el 0,2-2%, pero puede ser mucho mayor en determinados pacientes de alto riesgo tales como pacientes con traumatismo múltiple, cesárea, cirugía cardíaca y hemodinámicamente inestables. En algunas ocasiones, los pacientes podían recordar voces o incluso ruidos. En otros casos, los pacientes no pueden moverse y avisar al anestesista que están despiertos o sienten dolor durante las maniobras quirúrgicas. Esta es una complicación que puede conducir a una disfunción psicósomática posoperatoria grave en casi el 50% de los pacientes. (Br. J. Anaesth 1998; 80: 133-39). Dado que la conciencia intraoperatoria podría ser una gran responsabilidad médico-legal para los anestesistas y podría conducir a disfunción psicósomática posoperatoria en los pacientes, debe evitarse por tanto. (Lancet. 2000; 355: 707-11; Adv Exp Med Biol. 2003; 523: 135-47). Recientemente se ha demostrado que la disfunción cognitiva posoperatoria aumentaba en pacientes donde los anestésicos se administraron en sobredosis (J Neurosurg Anesthesiol. 2013; 25 (1): 33-42).

30

35

40

Uno de los objetivos de la anestesia actual es garantizar un nivel adecuado de consciencia para impedir la conciencia sin sobrecargar inadvertidamente a los pacientes con anestésicos, lo que podría provocar un aumento de las complicaciones posoperatorias. Existen varios métodos clínicos usados ampliamente para evaluar el nivel de consciencia durante la anestesia general, incluyendo la escala de evaluación de los observadores de la alerta y la sedación (OAAS) y la escala de sedación de Ramsey. Sin embargo, las desventajas de usar escalas clínicas en el quirófano son que no pueden usarse de manera continua y que son complicadas de realizar. Además, requieren la colaboración del paciente, lo que en algunos casos puede ser difícil, por ejemplo, en los bebés. Esto ha conducido a la investigación de la evaluación automatizada del nivel de consciencia.

45

50

Recientemente, han llegado al mercado algunos dispositivos automáticos para proporcionar una cuantificación objetiva del nivel de consciencia del paciente. El método más predominante es el análisis que usa el electroencefalograma (EEG) donde se registra un EEG del cuero cabelludo y posteriormente se procesa mediante un algoritmo que mapea la señal de EEG para dar un índice, normalmente en un intervalo de 0 a 100. El método basado en EEG está bien establecido para evaluar la actividad cerebral registrando y analizando las débiles señales de biopotencial generadas en la corteza del cerebro con electrodos unidos a la piel de la superficie del cráneo. Se ha usado ampliamente durante décadas en la investigación básica de los sistemas neuronales del cerebro, así como en el diagnóstico clínico de diversas enfermedades y trastornos neurofisiológicos.

55

60

Sin embargo, la señal de EEG por sí sola no podría proporcionar una evaluación precisa del estado anestésico de un paciente, en algunas patentes se propone un enfoque multiparamétrico, tal como se muestra a continuación.

La patente estadounidense n.º 7228169 dio a conocer un método y un aparato que combinan EEG y electromiografía (EMG) para determinar el estado cerebral de un paciente con respuesta rápida.

65

La patente estadounidense n.º 7.925.338 describió un sistema que monitoriza el efecto hipnótico y el efecto de analgesia mediante el uso de modelos de EEG, farmacocinéticos y farmacodinámicos, y también la función cardiovascular. Los documentos US-2012/150059-A1 y WO-2014/091291-A1 describen sistemas similares.

5 Por tanto, existe una necesidad considerada desde hace mucho tiempo y no satisfecha de sistemas y métodos mejorados para evaluar con precisión el nivel de consciencia, dolor y nocicepción en pacientes en tiempo real durante el estado de vigilia, la sedación y la anestesia general. La presente invención pretende satisfacer todas estas necesidades.

10 Sumario de la invención

La invención se define mediante las reivindicaciones.

15 Un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo (100) para evaluar en tiempo real el efecto hipnótico y analgésico en un sujeto durante el estado de vigilia, la sedación y la anestesia general, que comprende al menos un procesador y al menos un medio legible por ordenador acoplado al procesador, comprendiendo dicho al menos un medio legible por ordenador operaciones ejecutadas por dicho al menos un procesador. Las operaciones son:

20 a. recibir datos de electroencefalografía (EEG);

b. recibir datos de interacción farmacológica del fármaco infundido en dicho sujeto;

25 c. definir un índice de consciencia (qCON) inicial como una función de dichos datos de EEG y dicho segundo conjunto de datos;

d. definir un índice de nocicepción inicial (qNOX) como una función de dichos datos de EEG y dicho segundo conjunto de datos;

30 e. proporcionar un índice de consciencia final (qCON') y un índice de nocicepción final (qNOX').

35 Está dentro del alcance de la presente invención que dicho procesador está configurado para calcular dicho índice de consciencia (qCON(')) y dicho índice de nocicepción (qNOX(')) en tiempo real usando manipulación matemática establecida a partir de la entrada de dichos datos de EEG, dicho segundo conjunto de datos de la función cerebral y dichos datos de interacción farmacológica.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el dispositivo tal como se definió anteriormente, comprendiendo además dichas operaciones recibir un segundo conjunto de datos sobre el estado de la función cerebral desde un dispositivo de tomografía de impedancia del cerebro.

40 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el dispositivo tal como se definió anteriormente, en el que dicha tomografía de impedancia del cerebro se mide a partir de los mismos electrodos que dicha EEG situado sobre la frente de dicho sujeto.

45 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el dispositivo tal como se definió anteriormente, en el que los índices qCON y qNOX se derivan de una función de al menos un parámetro seleccionado de espectros de EEG, razones de energía extraídas mediante una transformada rápida de Fourier, desviación estándar de energía en banda de frecuencia de EEG, tasa de brote-supresión, impedancia del cerebro, curva pletismográfica o cualquier combinación de los mismos.

50 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el dispositivo tal como se definió anteriormente, en el que dicho fármaco infundido tiene un grupo de efectos que consisten en: anestésico, hipnótico, analgésico, o cualquier combinación de los mismos.

55 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el dispositivo tal como se definió anteriormente, en el que dichos datos de interacción farmacológica incluyen un grupo que consiste en: datos farmacocinéticos, datos farmacodinámicos o cualquier combinación de los mismos.

60 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el dispositivo tal como se definió anteriormente, en el que dicha manipulación matemática se selecciona de un grupo que consiste en: una regresión lineal, una regresión logística, un clasificador de lógica difusa, una red neuronal, un sistema adaptativo neurodifuso de inferencia (ANFIS), una ecuación cuadrática o cualquier combinación de los mismos.

65 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el dispositivo tal como se definió anteriormente, en el que el valor de índice hipnótico qCON(') varía desde 0 hasta 100, correspondiendo al nivel de consciencia.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el dispositivo tal como se definió anteriormente, en el que el valor de índice de nocicepción qNOX(') varía desde 0 hasta 100, correspondiendo a una probabilidad de respuesta a estímulos nocivos.

5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el dispositivo tal como se definió anteriormente, en el que los índices finales qCON' y qNOX' se optimizan a partir de qCON y qNOX respectivamente, mediante la inclusión de un grupo de parámetros que consiste en: parámetros analgésicos, parámetros hipnóticos, interacción analgésica, edad, edad cerebral o cualquier combinación de los mismos.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el dispositivo tal como se definió anteriormente, que comprende además una escala de referencia desarrollada basándose en un grupo que consiste en: escala OAAS, escala de Ramsay, concentración del fármaco en el sitio de efecto, concentración al final de la expiración de los gases volátiles, respuesta o falta de respuesta a estimulación nociva o cualquier combinación de los mismos.

15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el dispositivo tal como se definió anteriormente, que comprende además un módulo de advertencia configurado para activar una alarma si la diferencia de mínimos cuadrados (LMS) entre el efecto hipnótico o analgésico evaluado por la farmacodinámica de los fármacos (farmacodinámica=PD) y el evaluado mediante qCON o qNOX es mayor que un umbral establecido; expresándose dichos LMS como:

$$LMS_{\text{nivel de dolor}} = \sum_{t=1}^N (qNOX_t - PD_{\text{dolor } t})^2$$

$$LMS_{\text{hipn}} = \sum_{t=1}^N (qCON_t - PD_{\text{hipn } t})^2$$

25 donde PD_{dolor} es el nivel de dolor evaluado por la farmacodinámica, PD_{hipn} es el efecto hipnótico evaluado por la farmacodinámica de los fármacos administrados al paciente.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el dispositivo tal como se definió anteriormente, en el que se proporciona predicción del momento de despertar tras suspender los anestésicos.

30 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para la evaluación en tiempo real del efecto hipnótico y analgésico en un sujeto durante el estado de vigilia, la sedación y la anestesia general. El método comprende las etapas de:

- 35 a. recibir datos de electroencefalografía (EEG);
- b. recibir datos de interacción de fármacos infundidos en dicho sujeto;
- c. definir un índice de consciencia inicial (qCON) como una función de dichos datos de EEG y dicho segundo conjunto de datos;
- 40 d. definir un índice de nocicepción inicial (qNOX) como una función de dichos datos de EEG y dicho segundo conjunto de datos;
- e. proporcionar un índice de consciencia final (qCON') y un índice de nocicepción final (qNOX').

45 Está dentro del alcance de la presente invención que dicho índice de consciencia (qCON(')) y dicho índice de nocicepción (qNOX(')) se calcula en tiempo real por medio de al menos un procesador usando manipulación matemática establecida a partir de la entrada de dichos datos de EEG, dicho segundo conjunto de datos de la función cerebral y dichos datos de interacción farmacológica.

50 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método tal como se definió anteriormente, que comprende además una etapa de recibir un segundo conjunto de datos sobre el estado de la función cerebral que se obtiene a través de un dispositivo de tomografía de impedancia del cerebro.

55 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método tal como se definió anteriormente, en el que dicha tomografía de impedancia del cerebro se mide a partir de los mismos electrodos que dicho EEG situado sobre la frente de dicho sujeto.

60 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método tal como se definió anteriormente, en el que los índices qCON y qNOX se derivan de una función de al menos un parámetro seleccionado de espectros de EEG, razones de energía extraídas mediante una transformada rápida de Fourier, desviación estándar de energía en

banda de frecuencia de EEG, tasa de brote-supresión, curva pletismográfica de impedancia del cerebro o cualquier combinación de los mismos.

5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método tal como se definió anteriormente, en el que dicho fármaco infundido tiene un grupo de efectos que consisten en: anestésico, hipnótico, analgésico, o cualquier combinación de los mismos.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método tal como se definió anteriormente, en el que dichos datos de interacción farmacológica incluyen un grupo que consiste en: datos farmacocinéticos, datos farmacodinámicos o cualquier combinación de los mismos.

15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método tal como se definió anteriormente, en el que dicha manipulación matemática se selecciona de un grupo que consiste en: una regresión lineal, una regresión logística, un clasificador de lógica difusa, una red neuronal, un sistema adaptativo neurodifuso de inferencia (ANFIS), una ecuación cuadrática o cualquier combinación de los mismos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método tal como se definió anteriormente, en el que el valor de índice hipnótico qCON(') varía desde 0 hasta 100, correspondiendo al nivel de consciencia.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método tal como se definió anteriormente, en el que el valor de índice de nocicepción qNOX(') varía desde 0 hasta 100, correspondiendo a una probabilidad de respuesta a estímulos nocivos.

25 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método tal como se definió anteriormente, en el que los índices finales qCON' y qNOX' se optimizan a partir de qCON y qNOX respectivamente, mediante la inclusión de un grupo de parámetros que consiste en: parámetros analgésicos, parámetros hipnóticos, interacción analgésica, edad, edad cerebral o cualquier combinación de los mismos.

30 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método tal como se definió anteriormente, que comprende además una escala de referencia desarrollada basándose en un grupo que consiste en: escala OAAS, escala de Ramsay, concentración del fármaco en el sitio de efecto, concentración al final de la expiración de los gases volátiles, respuesta o falta de respuesta a estimulación nociva o cualquier combinación de los mismos.

35 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método tal como se definió anteriormente, que comprende además un módulo de advertencia configurado para activar una alarma si la diferencia de mínimos cuadrados (LMS) entre el efecto hipnótico o analgésico evaluado por la farmacodinámica de los fármacos (farmacodinámica=PD) y el evaluado mediante qCON o qNOX es mayor que un umbral establecido; expresándose dichos LMS como:

40

$$LMS_{\text{nivel de dolor}} = \sum_{t=1}^N (qNOX_t - PD_{\text{dolor } t})^2$$

$$LMS_{\text{hipn}} = \sum_{t=1}^N (qCON_t - PD_{\text{hipn } t})^2$$

45 donde PD_{dolor} es el nivel de dolor evaluado por la farmacodinámica, PD_{hipn} es el efecto hipnótico evaluado por la farmacodinámica de los fármacos administrados al paciente.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método tal como se definió anteriormente, en el que se proporciona predicción del momento de despertar tras suspender los anestésicos.

50 Otro objeto de la invención es proporcionar un dispositivo (100) para evaluar en tiempo real el efecto hipnótico y analgésico en un sujeto durante el estado de vigilia, la sedación y la anestesia general, que comprende al menos un procesador y al menos un medio legible por ordenador acoplado al procesador, comprendiendo dicho al menos un medio legible por ordenador operaciones ejecutadas por dicho al menos un procesador, siendo dichas operaciones:

- 55
- a. recibir datos de electroencefalografía (EEG);
 - b. recibir datos de interacción farmacológica del fármaco infundido en dicho sujeto;
 - c. definir un índice de nocicepción inicial (qNOX) como una función de dichos datos de EEG y dicho segundo conjunto de datos;
 - 60 d. proporcionar un índice de nocicepción final (qNOX');

en el que dicho procesador está configurado para calcular dicho índice de nocicepción (qNOX(')) en tiempo real usando manipulación matemática establecida a partir de la entrada de dichos datos de EEG y dichos datos de interacción farmacológica.

5 Otro objeto de la invención es proporcionar un método para evaluar en tiempo real el efecto hipnótico y analgésico en un sujeto durante el estado de vigilia, la sedación y la anestesia general, que comprende las etapas de:

a. recibir datos de electroencefalografía (EEG);

10 b. recibir datos de interacción de fármacos infundidos en dicho sujeto;

c. definir un índice de nocicepción inicial (qNOX) como una función de dichos datos de EEG y dicho segundo conjunto de datos;

15 d. proporcionar un índice de nocicepción final (qNOX');

en el que dicho índice de nocicepción (qNOX(')) se calcula en tiempo real por medio de al menos un procesador usando manipulación matemática establecida a partir de la entrada de dichos datos de EEG y dichos datos de interacción farmacológica.

20 Otro objeto de la invención es proporcionar un dispositivo (100) para evaluar en tiempo real el efecto hipnótico y analgésico en un sujeto durante el estado de vigilia, la sedación y la anestesia general, que comprende al menos un procesador y al menos un medio legible por ordenador acoplado al procesador, comprendiendo dicho al menos un medio legible por ordenador operaciones ejecutadas por dicho al menos un procesador, siendo dichas operaciones:

25 a. recibir datos de electroencefalografía (EEG);

b. recibir datos de interacción farmacológica del fármaco infundido en dicho sujeto;

30 c. definir un índice de consciencia inicial (qCON) como una función de dichos datos de EEG y dicho segundo conjunto de datos;

d. proporcionar un índice de consciencia final (qCON');

35 en el que dicho procesador está configurado para calcular dicho índice de consciencia (qCON(')) en tiempo real usando manipulación matemática establecida a partir de la entrada de dichos datos de EEG y dichos datos de interacción farmacológica.

40 Otro objeto de la invención es proporcionar un método para evaluar en tiempo real el efecto hipnótico y analgésico en un sujeto durante el estado de vigilia, la sedación y la anestesia general, que comprende las etapas de:

a. recibir datos de electroencefalografía (EEG);

45 b. recibir datos de interacción de fármacos infundidos en dicho sujeto;

c. definir un índice de consciencia inicial (qCON) como una función de dichos datos de EEG y dicho segundo conjunto de datos;

50 d. proporcionar un índice de consciencia final (qCON');

en el que dicho índice de consciencia (qCON(')) se calcula en tiempo real por medio de al menos un procesador usando manipulación matemática establecida a partir de la entrada de dichos datos de EEG y dichos datos de interacción farmacológica.

55 **Breve descripción de las figuras**

Para una mejor comprensión de la invención y para mostrar cómo puede llevarse a cabo la misma, haciendo referencia específica ahora a los dibujos en detalle, se destaca que los detalles mostrados son a modo de ejemplo y únicamente para fines de discusión ilustrativa de las realizaciones preferidas de la presente invención, y se presentan con el fin de proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácil de entender de los principios y aspectos conceptuales de la invención. En los dibujos adjuntos:

La figura 1 es una ilustración esquemática de la salida de los índices qCON(') y qNOX(').

65 La figura 2 es un diagrama representativo de las posiciones de los electrodos en la frente de un sujeto.

La figura 3 es un ejemplo de la curva pletismográfica de la impedancia del cerebro.

La figura 4 es una ilustración esquemática de la salida del índice de consciencia qCON.

5 La figura 5 es una ilustración esquemática de la salida del índice final qCON'.

La figura 6a muestra la escala de referencia, NOXref, de qNOX sin compensación para respuesta a estimulación nociva.

10 La figura 6b muestra la escala de referencia; NOXref, de qNOX con compensación para respuesta a estimulación nociva. Las cruces indican el valor de NOXref cuando el paciente responde a estimulación nociva.

La figura 7 es una ilustración esquemática de la salida del índice de nocicepción qNOX.

15 La figura 8 ilustra a modo de ejemplo una evolución de qNOX durante la infusión de un analgésico.

La figura 9 es una curva sigmoidea que muestra la relación conceptual entre qNOX(°) y la probabilidad de respuesta a un estímulo nocivo.

20 La figura 10 es una ilustración esquemática de la salida del índice final qNOX'.

La figura 11 ilustra a modo de ejemplo una estimación del momento de despertar basándose en el índice qCON'.

25 La figura 12 muestra la representación gráfica del tiempo frente a la frecuencia de la EEG frontal de un sujeto de 19 años (a) y un sujeto de 84 años (b). En la figura 12a, el sujeto se anestesió desde 600 hasta 1800 s.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

30 La siguiente descripción se proporciona, junto con todas las figuras de la presente invención, para permitir que cualquier experto en la técnica implemente dicha invención y expone los ejemplos adecuados para llevar a cabo esta invención. La invención puede aplicarse a otras realizaciones o se pone en práctica o lleva a cabo de diversos modos. También ha de entenderse que la terminología empleada en este documento es para el fin de descripción y no debe considerarse limitativa.

35 La patente estadounidense n.º 7725173 da a conocer un método y un aparato para medir la capacidad de respuesta de un sujeto con un nivel de consciencia disminuido. En este sistema, la señal de EEG medida desde un paciente se digitaliza, se filtra para excluir artefactos de alta y baja frecuencia y se procesa como conjuntos de ventanas o "épocas" de 5 segundos. El método de procesamiento calcula la potencia de alta frecuencia de la señal de EEG, definida como la potencia en una banda que se extiende desde 20 Hz a 35 Hz en una sola época, y almacena el
40 valor calculado. Este cálculo se repite para cada época que produce una serie temporal (conocida como la primera medida), que es la potencia de EEG de alta frecuencia en cada época. El método de procesamiento calcula entonces una variable de cambio indicativa de los cambios en la potencia de EEG de alta frecuencia. El proceso primero encuentra el valor mínimo en el plazo del 1 minuto anterior de la primera medida. Entonces se determina la variable de cambio restando el valor mínimo de la primera medida del valor actual de la primera medida. Finalmente,
45 se calcula un índice de respuesta promediando valores sucesivos del logaritmo de la variable de cambio durante 30 minutos. El índice de respuesta es indicativo de los cambios de potencia de EEG de alta frecuencia media/acumulativa con respecto al tiempo. La solicitud enseña que pueden usarse otras medidas en lugar de la potencia de EEG de alta frecuencia como la primera medida, tales como la entropía de EEG o medidas basadas en análisis de espectro fractal, complejidad de Lempel-Ziv o análisis biespectrales o multiespectrales o el índice biespectral.
50

La tomografía de impedancia del cerebro se describió anteriormente por Pollard BJ (Euro J Anaesthesiology 2011(28): 97-98). Proporciona una nueva técnica de obtención de imágenes que arroja luz sobre la consciencia humana. Varias publicaciones (Anesthesiology 2003; 99 (4): 802-12) demostraron que podían combinarse
55 concentraciones de fármacos en el sitio del efecto (por ejemplo, propofol y remifentanilo) con un índice derivado de EEG para generar un índice más preciso del nivel de consciencia.

La solicitud PCT n.º WO2012010173 dio a conocer un aparato para la identificación en línea del efecto de fármacos usando interacciones farmacológicas y señales fisiológicas, en particular la interacción entre anestésicos y
60 analgésicos combinados con la EEG para la evaluación precisa del nivel de consciencia en pacientes despiertos, sedados y anestesiados. Las concentraciones en el sitio del efecto de propofol y remifentanilo se introducen como entradas en un modelo. Por el contrario, un método según algunas realizaciones de la presente invención, de manera adicional o alternativa, usa entradas de parámetros hipnóticos y parámetros analgésicos, que pueden incluir varios parámetros diferentes de la infusión. Estos nuevos parámetros podrían ser, pero sin limitarse a, velocidad de
65 infusión, variación de la velocidad de infusión, cantidad total infundida, integral y derivada de cantidades infundidas a lo largo de un intervalo de tiempo. El uso de entradas de parámetros hipnóticos y parámetros analgésicos puede

proporcionar una precisión aumentada de la salida final.

La publicación PCT WO 2014/091291 A1 da a conocer un método para determinar la probabilidad de respuesta al dolor y la nocicepción de un sujeto durante diferentes niveles de estado de vigilia. El método incluye utilizar la entrada de un sensor de EEG para calcular un índice de nocicepción. En cambio, un método de algunas realizaciones de la presente invención, de manera adicional o alternativa, recibe entrada de datos de interacción farmacológica del fármaco infundido en un sujeto, y el cálculo del índice de consciencia y el índice de nocicepción incluye datos de interacción farmacológica. El cálculo del índice de consciencia y el índice de nocicepción usando datos de interacción farmacológica puede proporcionar una precisión aumentada de los índices finales.

En la presente invención, se emplea una combinación de parámetros de EEG, tomografía de impedancia de cerebro, farmacocinética y farmacodinámica de fármacos. Hay publicaciones (J Neurosci. 6 de octubre de 2010; 30(40): 13211-13219) que sugieren que hay un cambio en los datos de EEG en relación con la edad de los sujetos, normalmente se reduce la energía de EEG. Por tanto, es necesario desarrollar un método de evaluación cuantitativa de los cambios relacionados con la edad en la EEG e incorporar el parámetro de edad en los datos de EEG (Electroencephalogram Clin Neurophysiol 1998; 107(6): 415-21). Por tanto, en la presente invención, la edad y la edad cerebral también se usan como entrada para generar los índices finales de consciencia y nocicepción. Con el aumento de la edad, la energía total y la energía en la banda alfa disminuyen tal como se muestra en la figura 12. En particular, la disminución en la energía en la banda alfa (10-15 Hz) durante la anestesia entre los jóvenes (figura 12a) y los ancianos (figura 12b) puede usarse para compensar el valor de la energía en la banda alfa antes de introducir el parámetro en el clasificador. Por otro lado, si los datos de EEG del paciente están disponibles antes de que se inicie la anestesia, entonces el paciente puede clasificarse en un grupo de edad particular, posiblemente diferente de la edad real, este término se denomina "edad cerebral". Este conocimiento previo puede usarse para saber qué nivel de ondas alfa se esperaría durante la anestesia. El objetivo de la presente invención es proporcionar un aparato y un método seguros usando un enfoque multiparamétrico para evaluar en tiempo real el efecto hipnótico y analgésico del/de los fármaco(s) en el paciente durante el estado de vigilia, la sedación y la anestesia general.

El término "tomografía de impedancia del cerebro" se refiere a continuación en el presente documento a la tomografía de impedancia eléctrica de la función cerebral, la señal se registra a partir de los mismos electrodos que el dispositivo de EEG. Hay una variedad de dispositivos, procesadores y sistemas para la adquisición y el procesamiento de datos de tomografía del cerebro.

El término "qCON" se refiere a continuación en el presente documento a un índice de nivel de consciencia; el valor varía desde 0 hasta 100 y está normalizado, correspondiendo al nivel de consciencia desde bajo hasta alto.

El término "qCON'" se refiere a continuación en el presente documento a la versión final de qCON; el valor varía desde 0 hasta 100 y está normalizado, correspondiendo al nivel de consciencia desde bajo hasta alto.

El término "qNOX" se refiere a continuación en el presente documento a un índice de nocicepción; el valor varía desde 0 hasta 100 y está normalizado, correspondiendo a la probabilidad de respuesta a estímulos nocivos desde bajo hasta alto.

El término "qNOX'" se refiere a continuación en el presente documento a la versión final de qNOX; el valor varía desde 0 hasta 100 y está normalizado, correspondiendo a la probabilidad de respuesta a estímulos nocivos desde bajo hasta alto.

El término "edad cerebral" se refiere a continuación en el presente documento a la edad corregida para determinados comportamientos de EEG.

El término "fármaco" se refiere a continuación en el presente documento a cualquier tipo de al menos una sustancia o medicamento que tiene efecto anestésico, analgésico o hipnótico. El/los fármaco(s) anestésico(s) e hipnótico(s) pueden administrarse por vía oral, mediante bombas, mediante inyector, mediante inhalador, mediante vaporizadores o cualquier combinación de los mismos.

El término "transformada rápida de Fourier (FFT)" se refiere a continuación en el presente documento a un algoritmo para calcular la transformada discreta de Fourier (DFT) y su inversa. Una transformada de Fourier convierte el tiempo (o el espacio) en frecuencia y viceversa; una FFT calcula rápidamente tales transformaciones. Como resultado, las transformadas rápidas de Fourier se usan ampliamente para muchas aplicaciones en ingeniería, ciencias y matemáticas.

El término "escala de evaluación de los observadores de la alerta y la sedación (OAAS)" se refiere a continuación en el presente documento a una escala clínica para evaluar el nivel de consciencia durante la anestesia general tal como se muestra en la tabla a continuación:

Puntuación de capacidad de respuesta

5 Responde fácilmente al nombre pronunciado en tono normal.

4 Respuesta letárgica al nombre pronunciado en tono normal.

5 3 Responde sólo después de que el nombre se pronuncie en voz alta o repetidamente.

2 Responde sólo tras pinchar o sacudir levemente.

1 Responde sólo tras estímulos nocivos.

10

0 No hay respuesta tras estímulos nocivos.

El término “escala de sedación de Ramsey” se refiere a continuación en el presente documento a una escala clínica para evaluar el nivel de consciencia durante la anestesia general tal como se muestra en la tabla a continuación:

15

Puntuación de capacidad de respuesta

6 No hay respuesta a un ligero golpecito glabelar o a un estímulo auditivo fuerte

20

5 Respuesta lenta a un ligero golpecito glabelar o a un estímulo auditivo fuerte

4 Respuesta rápida a un ligero golpecito glabelar o a un estímulo auditivo fuerte

3 Sólo responde a órdenes

25

2 Cooperativo, orientado, tranquilo

1 Ansioso, agitado, inquieto

30

Ahora se hace referencia a la figura 1, que muestra la ilustración esquemática de la salida de los índices de nivel de consciencia qCON(') y los índices de nivel de nocicepción qNOX(') desde el dispositivo (100) y el método dado a conocer en la presente invención. Se registran uno o múltiples canales de EEG (110) y tomografía de impedancia del cerebro (120) a partir de cuatro electrodos (10) de cuero cabelludo situados a la izquierda, el medio y la derecha en la frente de un sujeto (figura 2). La EEG (110) y la tomografía de impedancia (120) junto con los datos de farmacocinética y farmacodinámica (140) del fármaco infundido se usan todos ellos como entrada para el dispositivo (100) que comprende al menos un procesador y al menos un medio legible por ordenador acoplado al procesador. El dispositivo (100) evalúa de manera precisa en tiempo real el efecto hipnótico y analgésico del fármaco infundido en el sujeto durante el estado de vigilia, la sedación y la anestesia general, a través de las etapas de: a) recibir datos de EEG (110); b) recibir datos del dispositivo de tomografía de impedancia del cerebro (120); c) obtener parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos del/de los fármaco(s) infundido(s) en el sujeto; d) definir índices iniciales de consciencia qCON y nocicepción qNOX como una función de dichos datos de EEG y tomografía de impedancia del cerebro; y e) proporcionar salida de índices finales de consciencia qCON' y nocicepción qNOX' en tiempo real a partir del procesamiento de la entrada de datos de EEG, tomografía del cerebro e interacción farmacológica usando manipulación matemática establecida. La manipulación matemática puede ser una regresión lineal, una regresión logística, un clasificador de lógica difusa, una ecuación cuadrática, una red neuronal o un híbrido entre un sistema de lógica difusa y una red neuronal tal como un sistema adaptativo neurodifuso de inferencia (ANFIS). El qNOX adopta valores bajos si el paciente no responde a estímulos nocivos y valores altos si el paciente está respondiendo.

35

40

45

50

Según una realización de la presente invención, los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos infundidos se introducen en el módulo de procesamiento. Los parámetros pueden ser la cantidad de fármacos infundidos, en total o en una ventana de tiempo establecido, el/los derivado(s) de los fármacos infundidos, la concentración plasmática y la concentración en el sitio de efecto evaluada por el modelo de Schneider, el modelo de Minto o un modelo usando un sistema adaptativo neurodifuso de inferencia (ANFIS).

55

Según otra realización de la presente invención, se usa el modelo matemático basado en ANFIS para el desarrollo tanto de qCON como de qNOX. ANFIS es un híbrido de una red neuronal artificial y un sistema de lógica difusa, y fue desarrollado por Jang en 1993 (IEEE Trans on Systems, Man and Cybernetics 1993, 23:665-685.) Representa un sistema difuso de tipo Sugeno en una arquitectura de red de prealimentación en cinco capas especial donde las entradas no se cuentan como una capa. El modelo difuso de Sugeno de primer orden lo propusieron originalmente Takagi y Sugeno en 1985 (IEEE Trans. on Systems, Man and Cybernetics, 1985; 15:116-132) y lo elaboraron adicionalmente Sugeno y Kang en 1988 (Structure identification of fuzzy models. 1988; 28:15-33).

60

65

En ANFIS se aplican procedimientos de aprendizaje convencionales de la teoría de redes neuronales. Se usa retropropagación para aprender los parámetros antecedentes, es decir, las funciones de pertenencia; se usa estimación de mínimos cuadrados para determinar los coeficientes de las combinaciones lineales en las consecuentes de las reglas. Una época en el procedimiento de aprendizaje tiene dos pasos. En el primer paso, que

es el paso directo, los patrones de entrada se propagan y los parámetros consecuentes óptimos se estiman mediante un procedimiento iterativo de mínimos cuadrados, mientras que los parámetros antecedentes se fijan para el ciclo actual a través del conjunto de entrenamiento. En el segundo paso, que es el paso hacia atrás, los patrones se propagan de nuevo. En este paso, se usa retropropagación para modificar los parámetros antecedentes, mientras que los parámetros consecuentes permanecen fijos. Este procedimiento se repite entonces en el número deseado de épocas. Si los parámetros antecedentes se eligen inicialmente de manera apropiada, basándose en el conocimiento del experto, entonces será suficiente una época de entrenamiento. Esto se debe a que el algoritmo de mínimos cuadrados medios (LMS) determina los parámetros consecuentes óptimos en un paso. Además, si los antecedentes no cambian significativamente mediante el uso del método de descenso de gradiente, el cálculo de LMS de los consecuentes no conducirá a otro resultado a través de épocas sucesivas.

Según otra realización de la presente invención, se aplica una transformada rápida de Fourier (FFT) a la EEG y se define la energía en bandas de frecuencia. Posteriormente se calculan las razones que se usan como entrada para el módulo de procesamiento. También se usan el brote-supresión (BS) y la desviación estándar de la amplitud de la EEG en una banda de frecuencia y una ventana de tiempo.

El brote-supresión (BS) se extrae del dominio de tiempo de la EEG (110) y se lleva a cabo una FFT en la EEG que permite el cálculo de la energía en distintas bandas de frecuencia. Esto se ha dado a conocer en Jensen EW *et al.* "Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia" (Acta Anaesthesiol Scand. 2014; 58(8):933-41).

Se ha añadido un nuevo elemento al algoritmo, que es la desviación estándar del logaritmo a la energía de las bandas de frecuencia (por ejemplo, 5-40 Hz) durante una ventana de tiempo. También se usa como entrada para el módulo de procesamiento. El cálculo de dicha desviación estándar se describe en el siguiente párrafo.

Se mide la potencia en una banda de frecuencia, Pn (por ejemplo, 5-40 Hz) y se calcula el logaritmo, denominado Log(Pn). Se calcula la desviación estándar (SD) de n valores consecutivos de Log(Pn). Este valor se denomina SDPn. Luego se realiza el suavizado, definiendo

$$SDPn_anterior = (1-\alpha) \times SDPn_anterior + \alpha \times SDPn(1)$$

donde n es un número entero en el intervalo de 5 a 100, siendo el valor normal de n de 10; y α está en el intervalo de 0 a 1, siendo valor normal de α de 0,03. SDPn_anterior es una estimación de la morfología de la EEG antes de que se produzca el brote-supresión. Esto se caracteriza por periodos de EEG de baja amplitud seguidos por brotes, sin embargo, la EEG de baja amplitud no se suprime tanto como durante el brote-supresión, por lo tanto, esta morfología se denomina cerca del brote-supresión (NBS).

El SDPn_anterior es entonces una entrada al módulo de procesamiento, normalmente un ANFIS o una regresión logística múltiple.

Según otra realización de la presente invención, los índices iniciales de consciencia qCON y nocicepción qNOX se definen como una función de dichos datos de EEG, el dispositivo (100) proporciona la salida de índices finales de consciencia qCON' y nocicepción qNOX' en tiempo real a partir del procesamiento de la entrada de EEG y los datos de interacción farmacológica usando manipulación matemática establecida. La manipulación matemática puede ser una regresión lineal, una regresión logística, un clasificador de lógica difusa, una red neuronal o un híbrido entre un sistema de lógica difusa y una red neuronal tal como un sistema adaptativo neurodifuso de inferencia (ANFIS).

Según otra realización de la presente invención, la impedancia se mide a partir de los mismos electrodos que la EEG (tal como se muestra en la figura 2). La impedancia cambia en función de la anestesia. La curva de tomografía de impedancia del cerebro por sí sola se correlaciona con el flujo sanguíneo cerebral, la amplitud y la derivada de la curva pletismográfica es proporcional al flujo sanguíneo cerebral; esto se muestra en la reciente solicitud de patente de Jensen EW (solicitud de patente de Dinamarca n.º 201500062). El flujo sanguíneo cerebral normalmente disminuirá durante la anestesia, pero también podría disminuir debido a pérdida de sangre o debido a vasoespasmos que podrían producirse en la UCI. En la figura 3 se muestra un ejemplo de la curva de tomografía de impedancia del cerebro registrada a partir de un paciente en estado de vigilia, donde el eje x representa el tiempo (s) y el eje y representa la señal de impedancia.

La curva pletismográfica de impedancia del cerebro se logra aplicando una corriente constante de 50-800 μ A entre los electrodos superior e inferior en el cuero cabelludo (tal como se muestra en la figura 2). La corriente buscará la trayectoria con la impedancia más baja, es decir, las arterias llenas de sangre. Por tanto, cuanto más sangre esté presente, menor será la impedancia y, en consecuencia, también el voltaje. La pletismografía de voltaje de cada latido cardíaco se correlaciona con el volumen cerebral por latido (BV). El pletismograma de voltaje (VP) mostrará fluctuaciones periódicas a partir de las cuales puede detectarse la frecuencia cardíaca (HR).

La HR también puede detectarse a partir del ECG 15 y las dos se compararon para garantizar un rendimiento correcto. A partir del BV y la HR, puede calcularse el flujo sanguíneo por minuto (BF) mediante

$$BF = HR \times BV \quad (2)$$

El intervalo de BF es de 0 a 10 l/min, mientras que el intervalo fisiológico normal es de 1 a 6 l/min.

5 La impedancia se mide en el intervalo de 5-300.000 Hz y se usa para ambos índices qCON y qNOX. Con intervalos
periódicos se mide la impedancia media entre los electrodos y la piel. Esto se realiza en un intervalo de baja
frecuencia, normalmente de 70 Hz. En la presente invención, la curva de impedancia es pasiva, lo que significa que
no cambia con los estímulos. La curva pletismográfica se promedia a lo largo de una ventana de tiempo, por ejemplo
10 de 10 s, y este valor, normalmente de 20 - 50 Ohm, se usa como entrada al módulo de procesamiento. Si la
impedancia es alta, es decir, por encima de 10 KOhm, entonces normalmente se producen más artefactos y debe
realizarse compensación en el índice qCON. Se realiza una medición continua de la impedancia a una frecuencia en
el intervalo de 10 a 100 KHz, normalmente a 50 KHz.

15 Según otra realización de la presente invención, se desarrolló el algoritmo de qCON usando cuatro razones de
frecuencia de EEG (15), la tasa de brote-supresión (35) y la desviación estándar (25) de las razones espectrales de
EEG a lo largo de una ventana de tiempo (por ejemplo, 10 s) tal como se muestra en la figura 4. Las razones
espectrales de EEG se alimentaron a un sistema adaptativo neurodifuso de interferencia (ANFIS) o a una ecuación
cuadrática. Se desarrolló una escala de referencia basándose en la escala OAAS y la escala de Ramsay. Las
20 concentraciones del fármaco (por ejemplo, propofol y remifentanilo) en el sitio de efecto y la concentración al final de
la espiración de los gases volátiles se usan como control de consistencia, es decir, los datos en los que el nivel de
OAAS o Ramsay indica un estado diferente (despierto frente a anestesiado) de lo que se espera de las
concentraciones anestésicas, se rechazan y no se usan en el entrenamiento del modelo. El modelo ANFIS se
entrena usando las razones espectrales, el brote-supresión y la desviación estándar como entrada, mientras que la
escala clínica de referencia fue la salida. La BSR (*burst-suppression ratio*) es el porcentaje de EEG casi isoelectrónico
25 en una ventana de 30 s. Tanto la supresión como los brotes deben tener una duración de más de 1 s para añadirse
al recuento final de BS, detectado por un algoritmo de máxima verosimilitud. Las razones de frecuencia se calculan
cada segundo, por tanto, el qCON se actualiza cada segundo. Se ha aplicado un promedio móvil exponencial para
suavizar las transiciones rápidas. Suponiendo que no hay artefactos en la EEG, el tiempo de actualización del
cincuenta por ciento de qCON es de 5 s. Las razones de frecuencia se definen en la siguiente ecuación:

30

$$Frecuencia_n = 20 \times \log \frac{E_n}{E_{tot}} \quad (3)$$

donde

35

$$E_{tot} = E(1 - 44 \text{ Hz})$$

$$E_1 = E(4 - 8 \text{ Hz})$$

$$E_2 = E(8 - 13 \text{ Hz})$$

40

$$E_3 = E(11 - 22 \text{ Hz})$$

$$E_4 = E(33 - 44 \text{ Hz})$$

45

El índice qCON se define como una combinación de parámetros espectrales de EEG y de tiempo de EEG, los datos
de la tomografía de impedancia del cerebro también se añaden como entrada tal como se muestra en la figura 4.

50

Ahora se hace referencia a la figura 5, que muestra el diagrama de flujo de la versión final de qCON, denominado
qCON'. El parámetro principal es qCON, que luego se optimiza por otros parámetros, incluyendo las bandas de
frecuencia (15), los parámetros analgésicos (45), los parámetros hipnóticos (55), la interacción analgésica (65), la
edad (75) y la edad cerebral (85) tal como se muestra en la figura 5. El elemento 15 son bandas de frecuencia
adicionales. qNOX se usa para compensar el qCON'. Los elementos 45 a 65 están relacionados con las
interacciones farmacológicas, por ejemplo, la farmacocinética y la farmacodinámica del fármaco hipnótico (por
ejemplo, propofol) y el fármaco analgésico (por ejemplo, remifentanilo). La interacción entre los fármacos
normalmente se define mediante el uso de un modelo ANFIS. La edad (75) y la edad cerebral (85) también son
55 entradas. El comportamiento medio de la EEG cambia con la edad, por eso la edad es una entrada. Sin embargo,
existe una variación interpersonal de las ondas alfa y potencialmente de otras bandas de EEG, es decir, el sujeto
puede tener 40 años pero sus ondas alfa mientras está despierto corresponden a un sujeto de 50 años de edad. La
edad cerebral se usa para corregir esta variación. Por tanto, el valor de la edad cerebral también se usa como
entrada para el módulo de procesamiento. Estos parámetros se combinan para producir el índice final qCON'
60 mediante el uso del modelo ANFIS, regresión logística lineal, ecuaciones cuadráticas u otros algoritmos conocidos
en el estado de la técnica.

Según otra realización de la presente invención, el índice de nocicepción qNOX se desarrolla ajustando los datos de EEG a una escala de referencia similar a qCON. La escala de referencia está compuesta por el índice de consciencia qCON, las concentraciones de fármaco infundido (en este caso, remifentanilo) y la respuesta o falta de respuesta a estimulación nociva tal como intubación traqueal, inserción o incisión de las vías respiratorias con mascarilla laríngea (LMA) tal como se muestra en las figuras 6a y 6b.

La referencia se define tal como sigue:

Si $qCON \leq 20$, entonces $NOX_{ref} = 0$;

Si $20 < qCON \leq 40$, entonces $NOX_{ref} = 1$;

Si $40 < qCON \leq 60$, entonces $NOX_{ref} = 2$;

Si $60 < qCON \leq 80$, entonces $NOX_{ref} = 3$;

Si $80 < qCON \leq 100$, entonces $NOX_{ref} = 4$.

La concentración de remifentanilo en el sitio de efecto (CeREMI) se añade después,

$$NOX_{ref} = NOX_{ref} + 6 - CeREMI$$

Si el paciente responde a una estimulación nociva (por ejemplo, se mueve tras estimulación nociva), entonces $NOX_{ref} = 10$ durante un periodo de 1 minuto tras la estimulación nociva, figura 6b. En caso contrario, NOX_{ref} permanece sin cambios tal como se muestra en la figura 6a.

Entonces se transforma NOX_{ref} a la escala de 0 a 100:

$$NOX_{ref} = NOX_{ref} \times 10$$

Según otra realización de la presente invención, la entrada al modelo qNOX incluye las 4 razones de frecuencia (95), que oscilan entre 1 y 44 Hz. qNOX se compensa por qCON tal como se muestra en la figura 7. Si qCON está por debajo de 25, se supone que el paciente está en un estado de anestesia tan profunda que es improbable la respuesta a estimulación nociva. qNOX usa la ecuación (3) tal como se describe para el cálculo de qCON. El denominador E_{tot} es igual, pero las cuatro razones de frecuencia (95) son diferentes. Por ejemplo, se usan las razones de frecuencia a continuación:

$$E_5 = E(1 - 8 \text{ Hz})$$

$$E_6 = E(8 - 13 \text{ Hz})$$

$$E_7 = E(21 - 26 \text{ Hz})$$

$$E_8 = E(30 - 44 \text{ Hz})$$

Según otra realización de la presente invención, qNOX cambia junto con la concentración de analgésicos en el sitio de efecto. La figura 8 muestra que los cambios en el índice qNOX se correlacionan con el cambio en la concentración de remifentanilo, un analgésico, en el sitio de efecto. El eje x indica el tiempo mientras que el eje y indica qNOX en el intervalo de 0 a 100 y la concentración de remifentanilo en el sitio de efecto. Cuando no se administran analgésicos al paciente, el valor de qNOX es alto, lo que indica que el paciente tiene una alta probabilidad de responder a estímulos nocivos, lo que conduce a complicaciones hemodinámicas como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Cuando el remifentanilo comienza a hacer efecto, entonces qNOX disminuye hasta un valor inferior, lo que indica menos probabilidad de respuesta a un estímulos nocivos. Sin embargo, un estímulo nocivo muy fuerte podría provocar que qNOX aumentara aunque se haya administrado analgesia.

Según otra realización de la presente invención, el intervalo de qNOX es de 0 a 100 correspondiendo a una probabilidad de respuesta a estímulos nocivos tras una regresión logística de forma sigmoidea tal como se muestra en la figura 9. qNOX a un valor de 100 corresponde a una probabilidad de respuesta a estímulos nocivos cerca del 100%. En cambio, qNOX a un valor de 0 corresponde a un bloqueo total de estímulos nocivos, que podrían obtenerse mediante fármacos anestésicos locales o altas concentraciones de analgésicos (por ejemplo remifentanilo).

Ahora se hace referencia a la figura 10 que muestra el diagrama de flujo de la versión final de qNOX, denominado qNOX'. qNOX' incluye información adicional tal como parámetros analgésicos (45), parámetros hipnóticos (56),

interacción analgésica (65), edad (75) y edad cerebral (85) tal como se muestra en la figura 10. El motivo para introducir parámetros adicionales es igual que para qCON. Tanto para qCON' como para qNOX' no se usa ninguna fórmula subyacente, la relación se rige por los datos de entrenamiento.

5 La fórmula óptima para definir la salida, qCON' y qNOX', se obtiene mediante el entrenamiento del modelo, con datos donde se conoce tanto la entrada como la salida. Este es un enfoque basado en datos sin función subyacente que rige la relación entre entrada y salida.

10 Según otra realización de la presente invención, se calcula la diferencia de mínimos cuadrados (LMS) entre el nivel de dolor evaluado por la concentración de fármacos (farmacodinámica=PD) y el nivel de dolor evaluado por qNOX. También se proporciona la diferencia de LMS entre el efecto hipnótico evaluado por la concentración de fármacos (farmacodinámica=PD) y el efecto hipnótico evaluado por qCON. Esto puede expresarse como:

$$LMS_{\text{nivel de dolor}} = \sum_{t=1}^N (qNOX_t - PD_{\text{dolor}_t})^2 \quad (4)$$

15

$$LMS_{\text{hipn}} = \sum_{t=1}^N (qCON_t - PD_{\text{hipn}_t})^2 \quad (5)$$

Donde PD_{dolor} es el nivel de dolor evaluado por la farmacodinámica, PD_{hipn} es el efecto hipnótico evaluado por la farmacodinámica de los fármacos administrados al paciente. La diferencia de LMS resultante se envía a un módulo de advertencia configurado para activar una alarma si dichos LMS son mayores que un umbral establecido.

20

Según otra realización de la presente invención, se proporciona predicción del momento de despertar tras haberse suspendido los anestésicos, lo que es un parámetro útil para el anestesista para la planificación adicional del flujo de pacientes. Esto se lleva a cabo mediante la pendiente promedio de qCON'. Mediante la estimación de la pendiente a lo largo de una ventana de tiempo, puede calcularse el tiempo hasta que qCON' está por encima de un umbral determinado, tal como se muestra en la figura 11, donde el eje x representa el tiempo y el eje y representa qCON' en el intervalo de 0 a 100.

25

qCON y qNOX podrían calcularse según la ecuación cuadrática tal como se muestra a continuación,

$$Salida = \frac{\text{Ordenada en el origen}}{\text{el origen}} + \sum_i a_{1,i} * Entrada_i + \sum_i a_{2,i} * Entrada_i^2 + \sum_{i,j>i} a_{3,ij} * Entrada_i * Entrada_j$$

30

Donde i,j = de 1 a 6; a₁ = coeficientes lineales; a₂ = coeficientes cuadráticos; y a₃ = coeficientes de interacción. La estructura del modelo puede observarse en las figuras 13 y 14.

35 El EOG es una abreviatura de electrooculograma, que puede calcularse como la cantidad de picos que están por encima de un determinado umbral de amplitud en una ventana de EEG.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (100) para evaluar en tiempo real el efecto hipnótico y analgésico en un sujeto durante el estado de vigilia, la sedación y la anestesia general, que comprende al menos un procesador y al menos un medio legible por ordenador acoplado al procesador, comprendiendo dicho al menos un medio legible por ordenador operaciones ejecutadas por dicho al menos un procesador, siendo dichas operaciones:
 - a. recibir datos de electroencefalografía (EEG);
 - b. recibir un segundo conjunto de datos sobre el estado de la función cerebral desde un dispositivo de tomografía de impedancia del cerebro;
 - c. recibir datos de interacción farmacológica del fármaco infundido en dicho sujeto;
 - d. definir un índice de nocicepción inicial (qNOX) como una función de dichos datos de EEG y dicho segundo conjunto de datos;
 - e. proporcionar un índice de nocicepción final (qNOX');

en el que dicho procesador está configurado para calcular dicho índice de nocicepción (qNOX(')) en tiempo real usando manipulación matemática establecida a partir de la entrada de dichos datos de EEG y dichos datos de interacción farmacológica.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicha tomografía de impedancia del cerebro se mide a partir de los mismos electrodos que dicha EEG situado sobre la frente de dicho sujeto.
3. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 2, en el que se define adicionalmente un índice de consciencia inicial (qCON) como una función de dichos datos de EEG y dicho segundo conjunto de datos y se proporciona un índice de consciencia final (qCON'), en el que dicho procesador también está configurado para calcular dicho índice de consciencia (qCON(')) en tiempo real usando manipulación matemática establecida a partir de la entrada de dichos datos de EEG y dichos datos de interacción farmacológica.
4. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 3, en el que los índices qCON o qNOX se derivan de una función de al menos un parámetro seleccionado de espectros de EEG, razones de energía extraídas mediante una transformada rápida de Fourier, desviación estándar de energía en banda de frecuencia de EEG, tasa de brote-supresión, curva pletismográfica de impedancia del cerebro o cualquier combinación de los mismos.
5. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho fármaco infundido tiene un grupo de efectos que consisten en: anestésico, hipnótico, analgésico, o cualquier combinación de los mismos.
6. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dichos datos de interacción farmacológica incluyen un grupo que consiste en: datos farmacocinéticos, datos farmacodinámicos o cualquier combinación de los mismos.
7. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicha manipulación matemática se selecciona de un grupo que consiste en: una regresión lineal, una ecuación cuadrática, una regresión logística, un clasificador de lógica difusa, una red neuronal, un sistema adaptativo neurodifuso de inferencia (ANFIS) o cualquier combinación de los mismos.
8. Dispositivo según la reivindicación 3, en el que un valor del índice hipnótico qCON(') varía desde 0 hasta 100, correspondiendo al nivel de consciencia.
9. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que un valor del índice de nocicepción qNOX(') varía desde 0 hasta 100, correspondiendo a una probabilidad de respuesta a estímulos nocivos.
10. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 3, en el que los índices qCON' o qNOX' finales se optimizan a partir de qCON o qNOX, respectivamente, mediante la inclusión de un grupo de parámetros que consiste en: parámetros analgésicos, parámetros hipnóticos, interacción analgésica, edad, edad cerebral o cualquier combinación de los mismos.
11. Dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además una escala de referencia desarrollada basándose en un grupo que consiste en: escala OAAS, escala de Ramsay, concentración del/de los fármaco(s) en el sitio de efecto, concentración al final de la expiración de los gases volátiles, respuesta o falta de respuesta a estimulación nociva o cualquier combinación de los mismos.
12. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 3, que comprende además un módulo de advertencia configurado para activar una alarma si la diferencia de mínimos cuadrados (LMS) entre el efecto hipnótico o analgésico

evaluado por la farmacodinámica de los fármacos (farmacodinámica=PD) y el evaluado mediante qCON o qNOX es mayor que un umbral establecido; expresándose dichos LMS como:

$$LMS_{\text{nivel de dolor}} = \sum_{t=1}^N (qNOX_t - PD_{\text{dolor } t})^2$$

$$LMS_{\text{hipn}} = \sum_{t=1}^N (qCON_t - PD_{\text{hipn } t})^2$$

donde PD_{dolor} es el nivel de dolor evaluado por la farmacodinámica, PD_{hipn} es el efecto hipnótico evaluado por la farmacodinámica de los fármacos administrados al paciente.

13. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que se proporciona predicción del momento de despertar tras suspender los anestésicos.

14. Método para evaluar en tiempo real el efecto hipnótico y analgésico en un sujeto durante el estado de vigilia, la sedación y la anestesia general, que comprende las etapas de:

a. recibir datos de electroencefalografía (EEG);

b. recibir un segundo conjunto de datos sobre el estado de la función cerebral desde un dispositivo de tomografía de impedancia del cerebro;

c. recibir datos de interacción de fármacos infundidos en dicho sujeto;

d. definir un índice de nocicepción inicial (qNOX) como una función de dichos datos de EEG y dicho segundo conjunto de datos;

e. proporcionar un índice de nocicepción final (qNOX'); en el que dicho índice de nocicepción (qNOX(')) se calcula en tiempo real por medio de al menos un procesador usando manipulación matemática establecida a partir de la entrada de dichos datos de EEG y dichos datos de interacción farmacológica.

15. Método según la reivindicación 14, en el que se define adicionalmente un índice de consciencia inicial (qCON) como una función de dichos datos de EEG y dicho segundo conjunto de datos y se proporciona un índice de consciencia final (qCON'), en el que dicho procesador también está configurado para calcular dicho índice de consciencia (qCON(')) en tiempo real usando manipulación matemática establecida a partir de la entrada de dichos datos de EEG y dichos datos de interacción farmacológica.

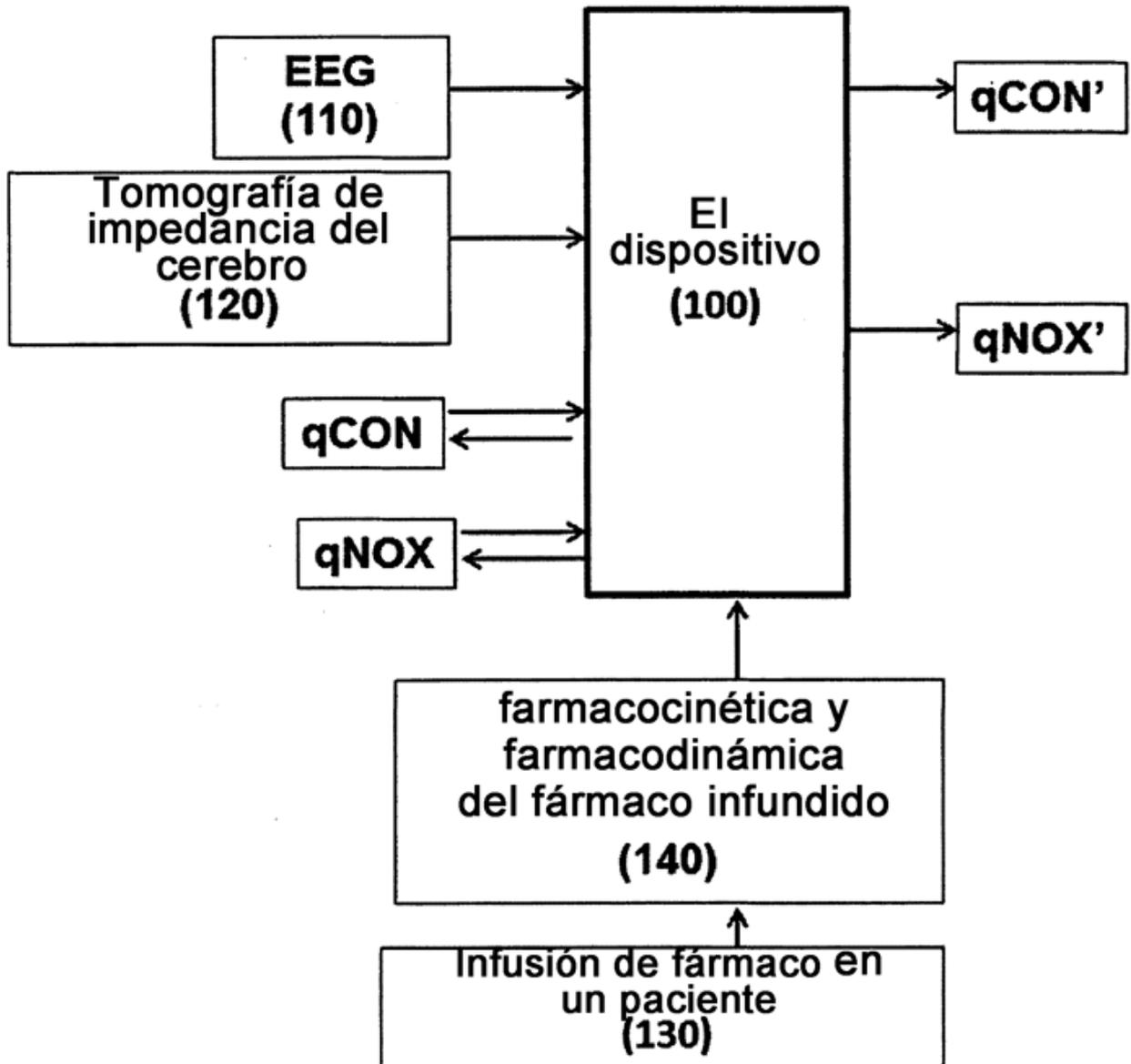


Figura 1

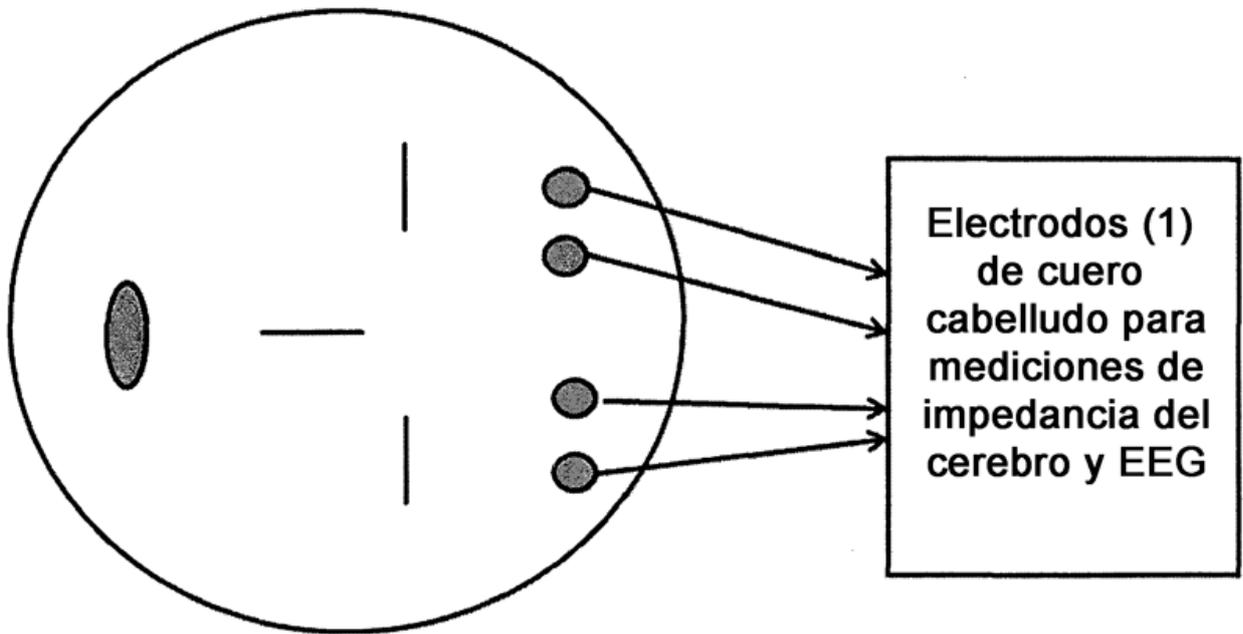


Figura 2

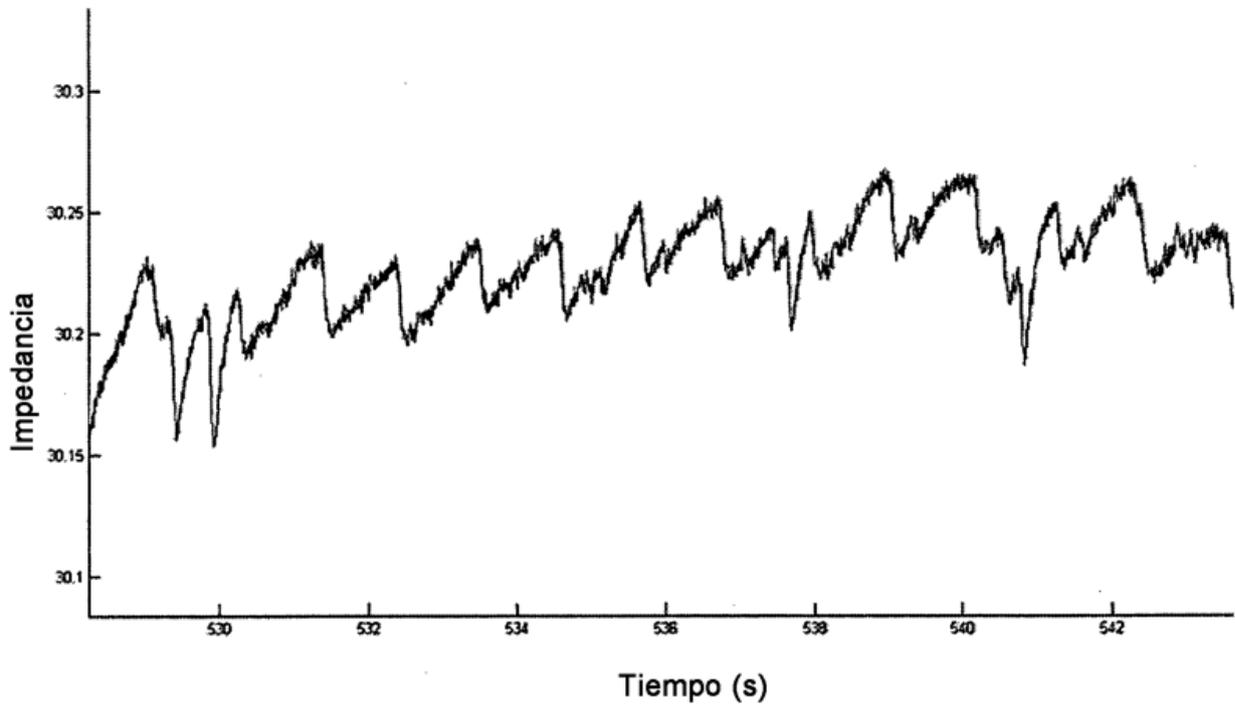


Figura 3

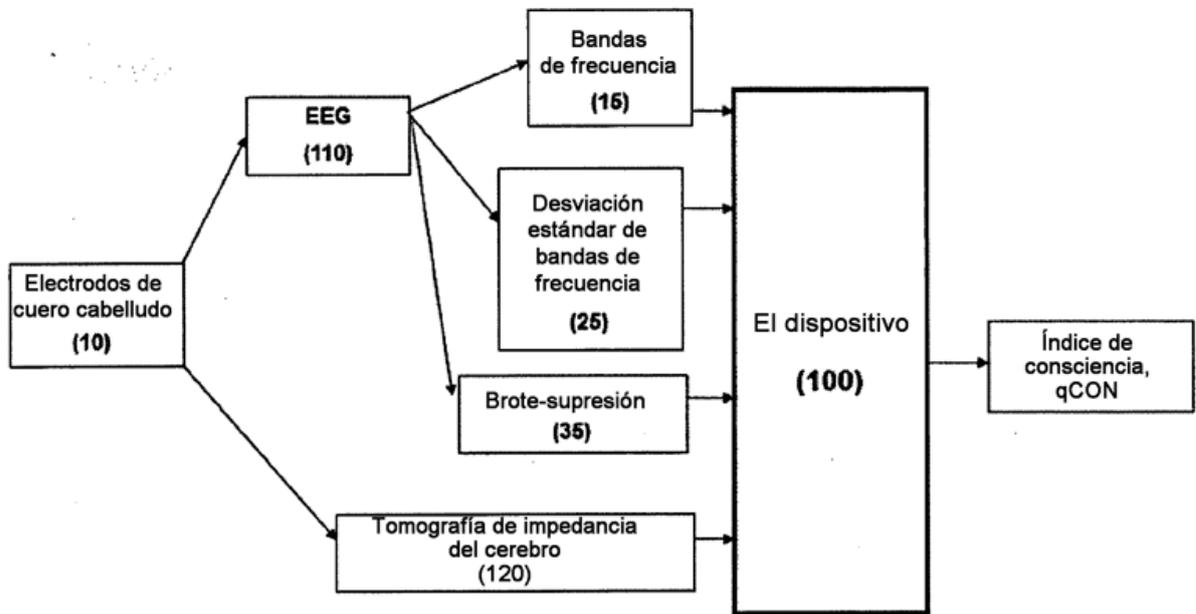


Figura 4

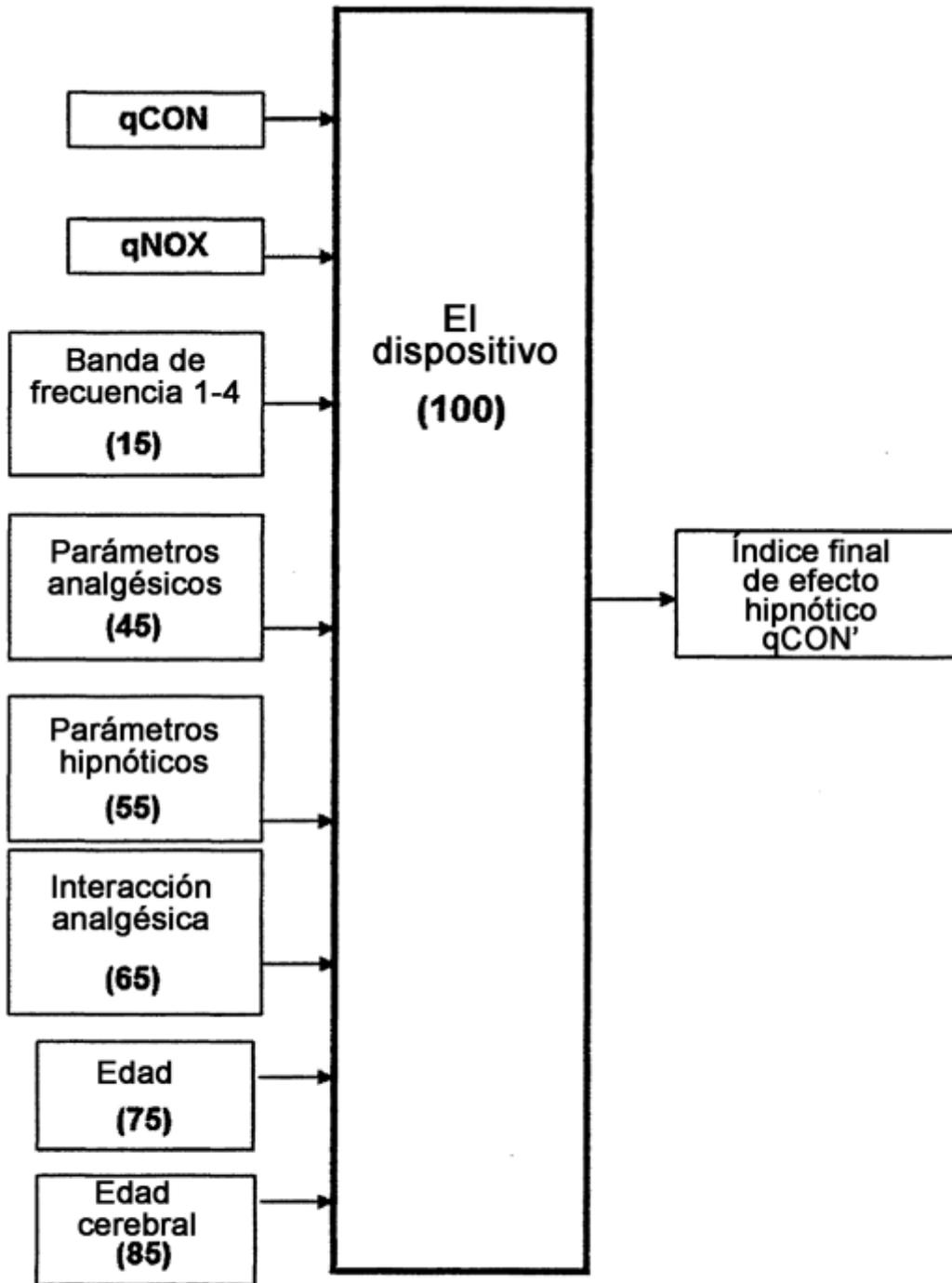


Figura 5

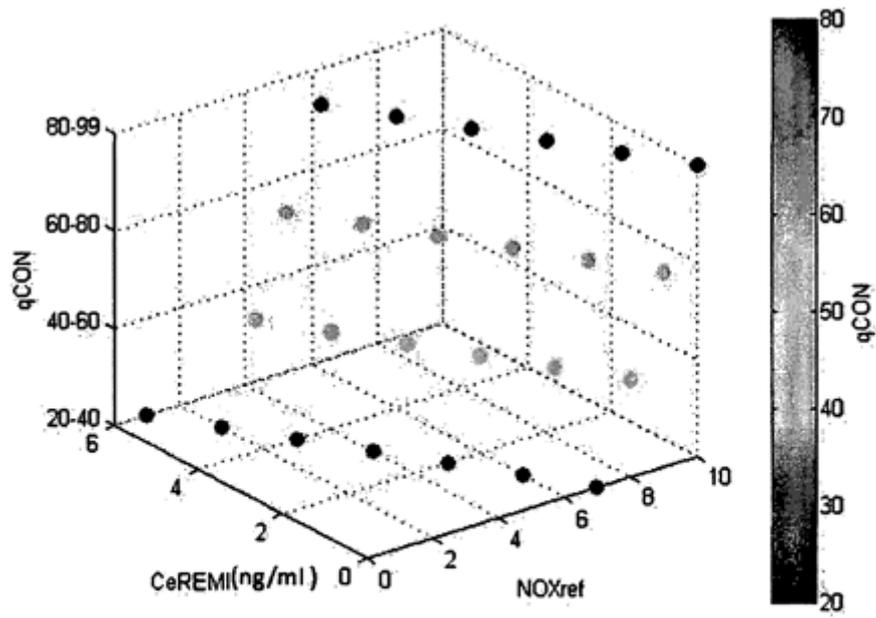


Figura 6a

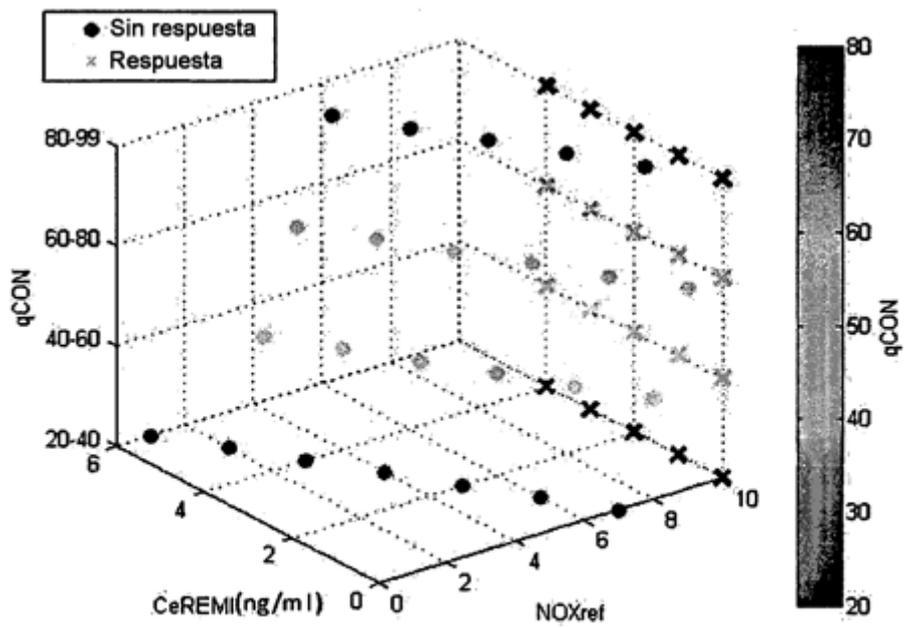


Figura 6b

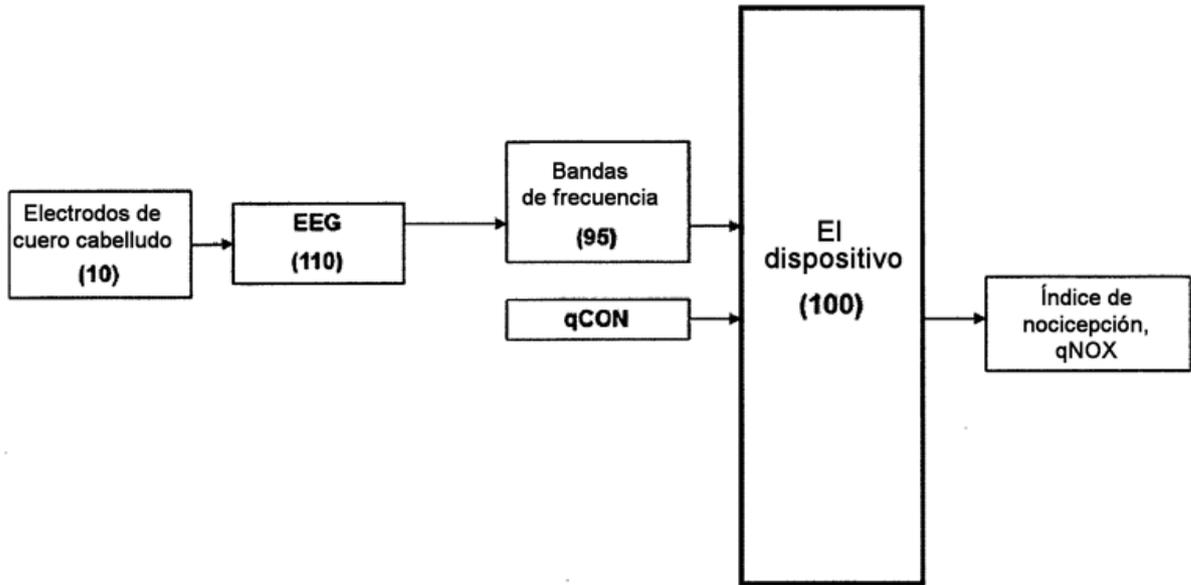


Figura 7

Probabilidad de respuesta a estímulos nocivos

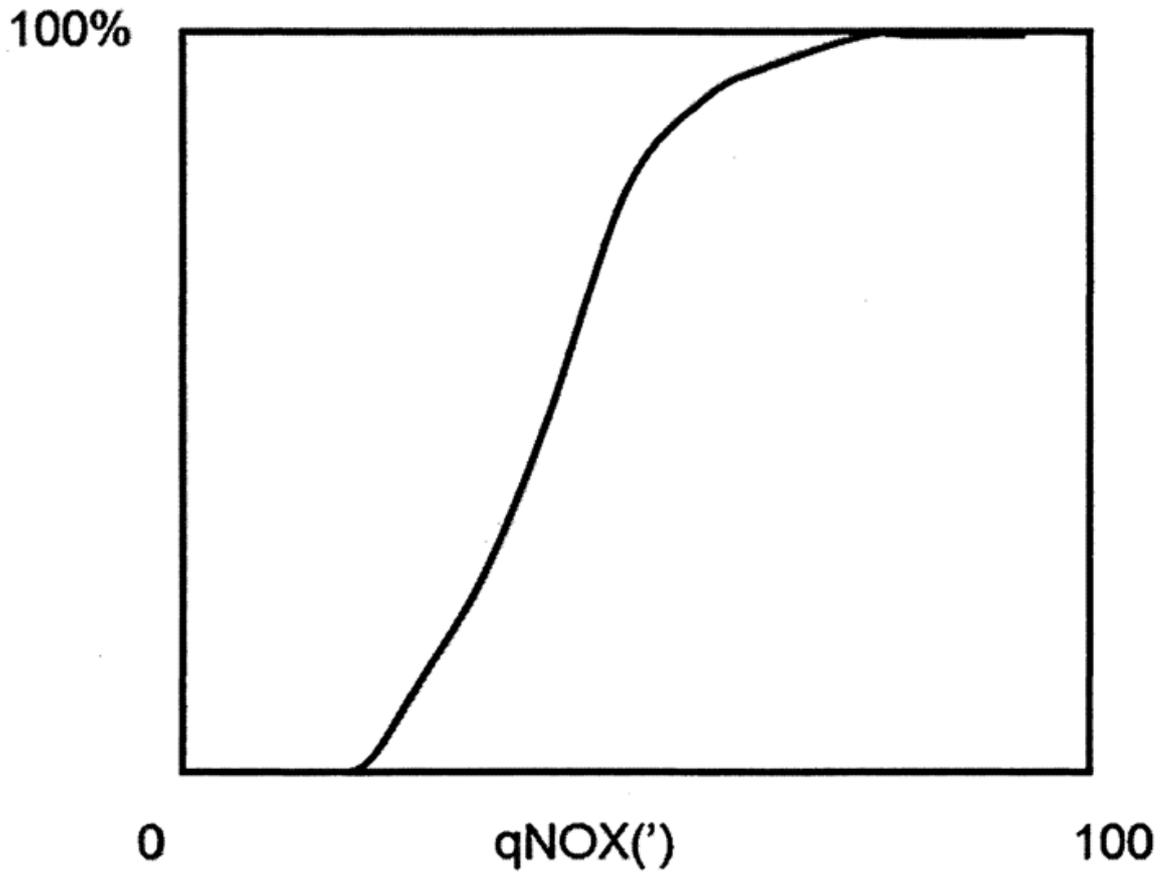


Figura 9

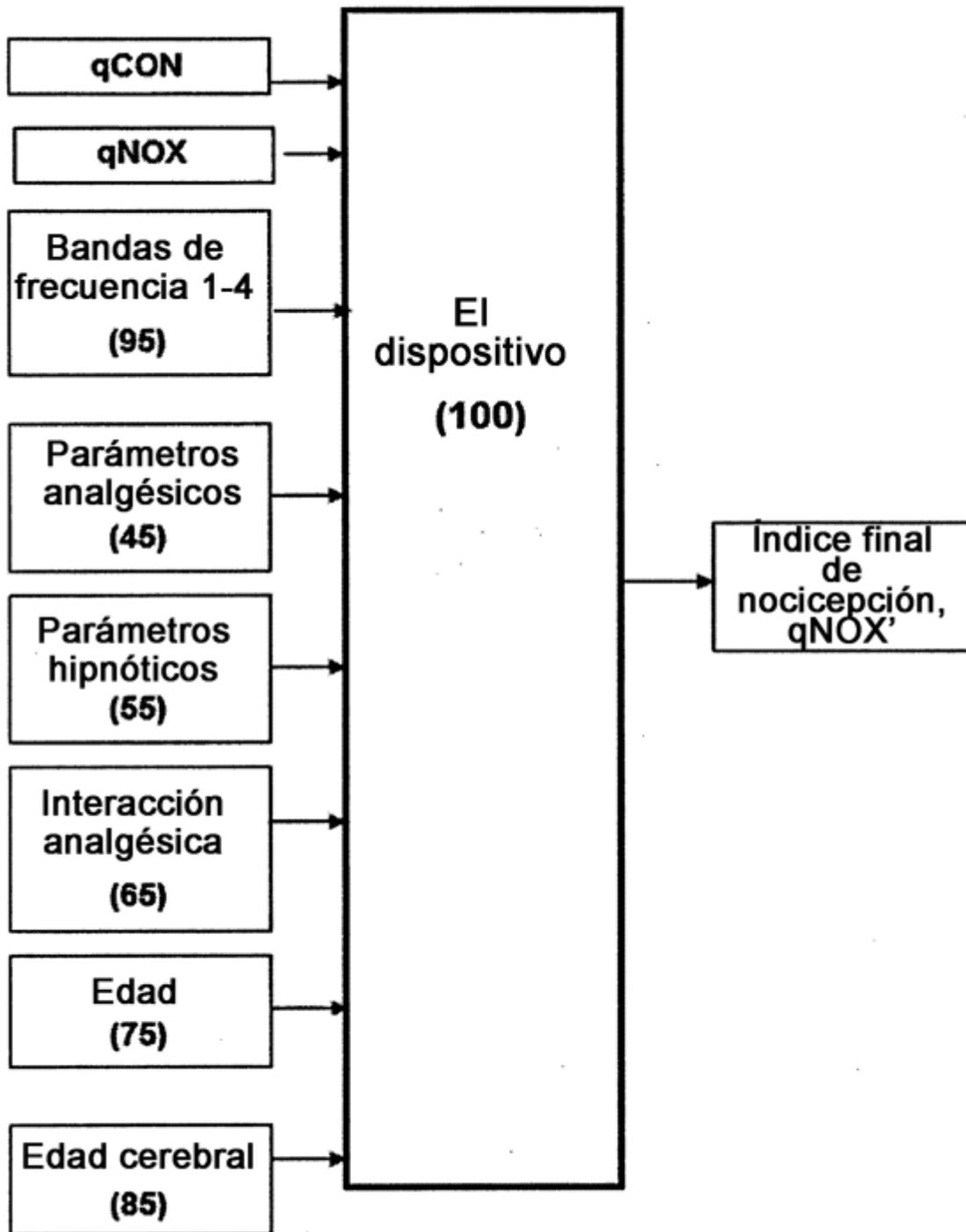


Figura 10

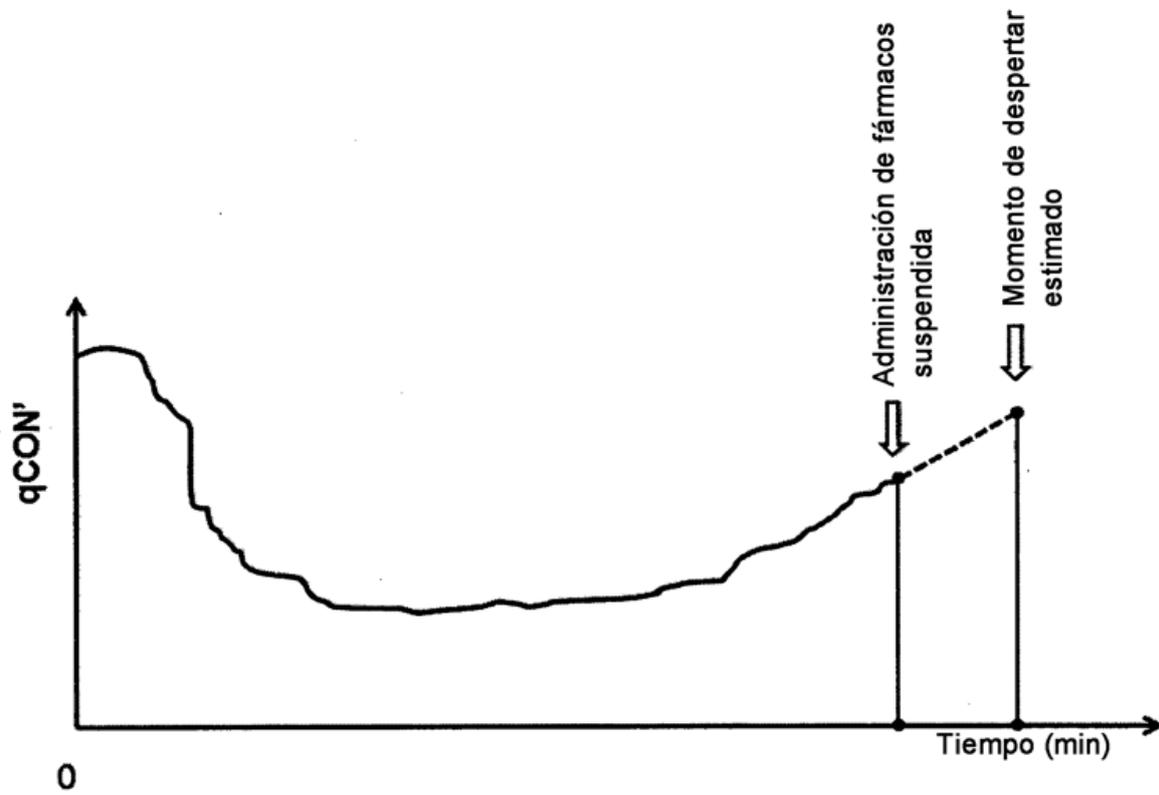
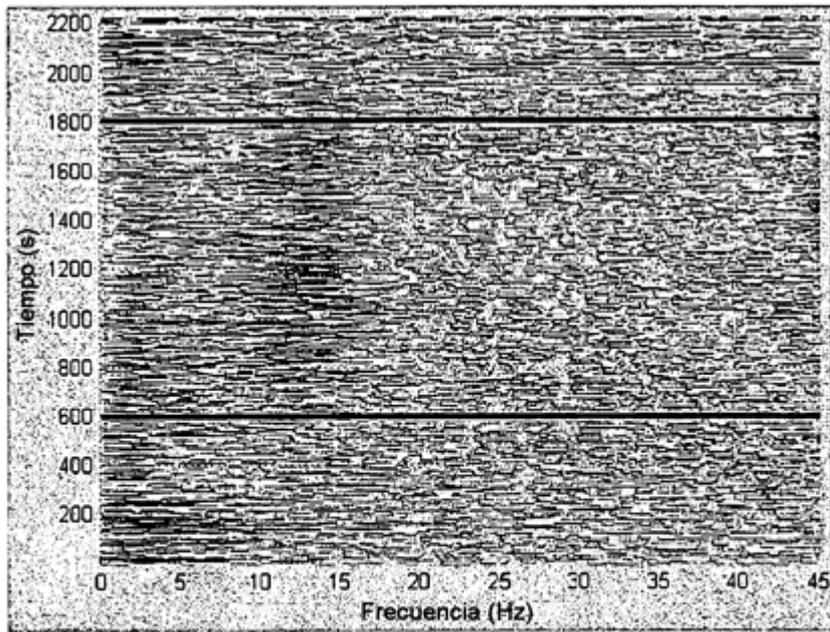
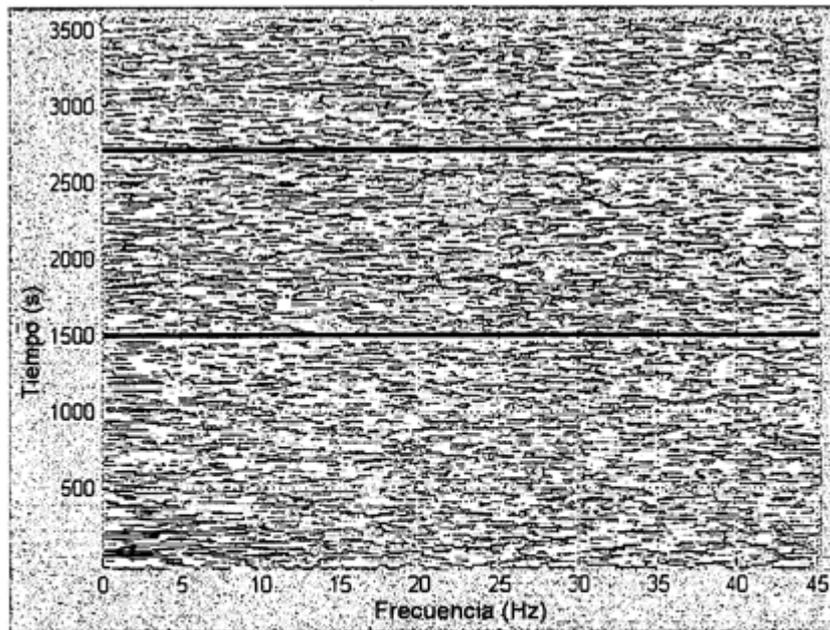


Figura 11



A



B

Figura 12