

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 208**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/142** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61M 5/172** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2009 PCT/FR2009/052412**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2010 WO10081947**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09801743 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 2389208**

54 Título: **Sistema de control de medios de inyección de agentes de anestesia o de sedación con vistas a la inducción de las mismas**

30 Prioridad:

**15.01.2009 FR 0950213**

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

**25.02.2021**

73 Titular/es:

**MEDSTEER (100.0%)  
25 Rue Pasteur  
95410 Groslay, FR**

72 Inventor/es:

**CHAZOT, THIERRY;  
LIU, NGAI y  
TRILLAT, BERNARD**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

**ES 2 808 208 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

Sistema de control de medios de inyección de agentes de anestesia o de sedación con vistas a la inducción de las mismas

5

**[0001]** La presente invención se refiere a un sistema de control de medios de inyección de agentes de anestesia o de sedación en modo de anestesia o de sedación intravenosa con un objetivo de concentración o de caudal másico, a un paciente, con vistas a la inducción y al mantenimiento de esta anestesia o de esta sedación.

10 **[0002]** Una anestesia general para una intervención quirúrgica puede definirse como un estado reversible, en el que el paciente debe estar inconsciente gracias al uso de un agente hipnótico, con analgesia gracias al uso de un agente morfínomimético y cuyos músculos deben relajarse gracias al uso de paralizantes que facilitan la intervención quirúrgica.

15 **[0003]** Esta anestesia general se obtiene así por inhalación de gas o por inyección intravenosa de agentes de anestesia o mediante su asociación.

**[0004]** El uso exclusivo de agentes de anestesia intravenosos es una práctica habitual. La evaluación de la profundidad de la anestesia o la titulación de los agentes de anestesia se lleva a cabo con ayuda de criterios clínicos o paraclínicos.

20

**[0005]** En la actualidad, la adaptación posológica de los agentes de anestesia se realiza con respecto a las modificaciones somáticas (movimientos) o del sistema nervioso autónomo (taquicardia, hipertensión, sudoración, modificaciones pupilares) que son provocadas por la cirugía o que atestiguan una baja dosificación farmacológica.

25

**[0006]** Sin embargo, los signos clínicos no siempre son específicos o pueden estar ausentes. Los movimientos ya no siguen un criterio fiable cuando se usan paralizantes.

30 **[0007]** Las modificaciones cardiovasculares no son específicas de los agentes de anestesia usados y pueden relacionarse con la cirugía (hemorragia, pinzado vascular...) o con el paciente (hipertensión arterial, tratamientos cardiovasculares...).

**[0008]** La anestesia intravenosa con un objetivo de concentración también denominada AIVOC es un procedimiento practicado para titular la inyección de agente hipnótico o de agente morfínomimético.

35

**[0009]** Este procedimiento consiste en usar un modelo farmacocinético del agente que calcula una concentración plasmática y/o una concentración con «sitio de efecto» es decir en el nivel cerebral, con la hipótesis de que existe una relación entre la concentración calculada y el efecto del medicamento.

40 **[0010]** Ahora bien, las concentraciones calculadas por los modelos tienen una correlación muy deficiente con el estado clínico del paciente y su uso no ha mostrado mejoras en el manejo de las personas operadas con respecto a un uso estándar (es decir, en perfusión de masa) de los mismos agentes anestésicos.

45 **[0011]** El interés de las herramientas de AIVOC es ofrecer a los médicos la posibilidad de adaptaciones posológicas más rápidas que las variaciones expresadas en concentraciones en masa.

**[0012]** La presencia de un anestesiólogo sigue siendo así indispensable durante una anestesia.

50 **[0013]** Sin embargo, no siempre está disponible un anestesiólogo durante situaciones de urgencia, de conflictos militares o cuando el paciente no puede ser trasladado.

**[0014]** Un medio para medir la profundidad de la anestesia o el efecto de los agentes de anestesia consiste en medir la actividad electrocortical o el electroencefalograma (EEG) del paciente.

55 **[0015]** Los agentes de anestesia modifican la morfología de la señal EEG de manera específica en cada agente. Sin embargo, solo los expertos en encefalografía con formación suficiente pueden detectar estas modificaciones. La medida del EEG se ha usado sobre todo en anestesia durante protocolos de investigación para cuantificar el efecto de los agentes de anestesia.

60 **[0016]** La interpretación en tiempo real de las modificaciones del EEG en bloque operativo se ha facilitado por la aparición de monitores que permiten un análisis en tiempo real de esta señal de EEG. Estos monitores calculan diferentes parámetros a partir del análisis espectral del EEG y los combinan para suministrar una señal o índice de profundidad de anestesia.

65 **[0017]** El monitor BIS de la empresa Aspect Medical System Inc. se usa para medir la profundidad de la

anestesia calculando un índice a partir de un análisis biespectral del EEG. Este índice varía de 0 a 100, de manera que 0 representa un registro isoeléctrico o plano y 100 representan un registro de un paciente despierto. Durante una anestesia, la recomendación es mantener este índice en un intervalo entre 45 y 60 para obtener condiciones satisfactorias para la realización de una intervención quirúrgica. Dicho monitor permite medir la profundidad de la anestesia y titular el agente hipnótico.

**[0018]** De hecho, se ha propuesto ya usar este índice BIS para administrar en bucle cerrado un agente hipnótico intravenoso durante el mantenimiento de la anestesia (véase por ejemplo el documento US 7.220.240), o durante la inducción y el mantenimiento de una anestesia general.

**[0019]** En el estado de la técnica existe otro monitor tal como por ejemplo el monitor de Entropy de la empresa Datex-Ohmeda Inc. Este monitor cuantifica el desorden, es decir, la entropía, en la señal EEG, de manera que esta señal para un paciente anestesiado se caracteriza por ondas amplias, sincronizadas y ordenadas con poco desorden y por tanto con una entropía baja.

**[0020]** Basta entonces con mantener este índice en el intervalo 40 a 60 para obtener condiciones satisfactorias para la realización de la cirugía. Este monitor suministra dos informaciones, denominándose la primera información de «State Entropy (SE)» que mide la profundidad de la hipnosis y denominándose la segunda «Response Entropy (RE)» que mide el déficit en antinocicepción. Este monitor ha sido ya propuesto para la perfusión automatizada de un agente hipnótico (véase por ejemplo el documento US 6.631.291).

**[0021]** Otros documentos proponen la implementación de sistemas de bucle cerrado como por ejemplo el documento US 2004/079372 o de sistemas de ayuda que proponen a los operadores informaciones que permiten guiarlos durante las operaciones como por ejemplo el documento EP 1547631.

**[0022]** Sin embargo, ninguno de estos sistemas ha funcionado a plena satisfacción.

**[0023]** El objeto de la invención es optimizar el uso de estos sistemas.

**[0024]** Para este fin, la invención tiene por objeto un sistema de control de medios de inyección de agentes de anestesia o de sedación en modo de anestesia o de sedación intravenosa con un objetivo de concentración o de caudal másico, a un paciente, con vistas a la inducción y al mantenimiento de esta anestesia o de esta sedación, comprendiendo los medios de inyección de agentes de anestesia primeros medios de inyección de un agente hipnótico y segundos medios de inyección de un agente morfínomimético, que incluyen:

- medios de adquisición de una señal representativa de la actividad electrocortical del paciente,
- medios de análisis de esta señal para extraer de ella una señal de profundidad de anestesia, y
- medios de seguimiento del valor y de la evolución en el tiempo de esta señal de profundidad de anestesia;

caracterizado porque los medios de seguimiento del valor y de la evolución en el tiempo de la señal de profundidad de anestesia están asociados a medios de cálculo de órdenes de control de los primeros y los segundos medios de inyección de los agentes hipnótico y morfínomimético, con el fin de llevar automáticamente la señal de profundidad de anestesia por debajo de un valor objeto durante al menos 30 segundos en el curso de una fase de inducción de la anestesia, siendo la fase de inducción de la anestesia el periodo entre el inicio de la administración de los agentes y el mantenimiento de la señal de profundidad de anestesia al menos 30 segundos por debajo del valor objeto, y después regular automáticamente el mismo en bucle cerrado en un intervalo predeterminado durante el mantenimiento de esta anestesia; y porque los medios de cálculo de las órdenes de control de los medios de inyección comprenden:

- medios de entrada por un operador de un tipo de inducción de anestesia elegido entre un conjunto de tipos de inducción que se diferencian por la concentración inicial de agente hipnótico, que comprenden medios de establecimiento de la concentración inicial de agente hipnótico, a la que se asocia una concentración inicial de agente morfínomimético predeterminada según el tipo de inducción seleccionado, y
- medios de establecimiento de valores de señal de profundidad de anestesia intermedios para definir niveles durante la fase de inducción de la anestesia.

**[0025]** Según otros aspectos, el sistema según la invención presenta una o varias de las características siguientes:

- los medios de establecimiento están adaptados para establecer tres valores intermedios de niveles de anestesia;
- los primeros medios de inyección del agente hipnótico reciben órdenes de control a una primera frecuencia y los segundos medios de inyección del agente morfínomimético reciben órdenes de control a una segunda frecuencia diferente de la primera;
- la segunda frecuencia es superior a la primera frecuencia;
- incluye medios de entrada por un operador del valor objeto de señal de profundidad de anestesia y medios de establecimiento de un valor objeto por defecto,

- los medios de cálculo incluyen medios de limitación y/o de inhibición de órdenes de control en sentidos opuestos de los primeros y segundos medios de inyección,
  - los medios de cálculo están adaptados para aumentar la concentración de agente hipnótico después de un número predeterminado de modificaciones de la concentración de agente morfínomimético para llevar la señal de profundidad de anestesia al intervalo predeterminado en torno al valor objeto,
  - el número predeterminado de modificaciones es igual a tres,
  - los medios de cálculo están adaptados para calcular la desviación entre el valor actual de la señal de profundidad de anestesia y el valor objeto, y para comparar esta desviación con valores umbral predeterminados para, cuando el valor actual de la señal de profundidad de anestesia está por encima del valor objeto:
    - cuando la desviación es inferior a un primer umbral, actuar prioritariamente sobre la concentración de agente morfínomimético aumentándolo,
    - cuando la desviación es superior al primer umbral e inferior a un segundo umbral, aumentar la concentración de agente morfínomimético y aumentar la del agente hipnótico en una proporción baja, y
    - cuando la desviación es superior al segundo umbral, aumentar la concentración de agente morfínomimético y la del agente hipnótico en una proporción mayor,
- para llevar el valor de la señal de profundidad de anestesia al intervalo predeterminado,
- los medios de cálculo están adaptados para calcular la desviación entre el valor actual de la señal de profundidad de anestesia y el valor objeto, y para comparar esta desviación con valores umbral predeterminados si la señal es inferior al valor objeto para, cuando el valor actual de la señal de profundidad de anestesia está por debajo del valor objeto:
    - cuando la desviación es inferior a un tercer umbral, actuar prioritariamente sobre la concentración de agente morfínomimético reduciéndola,
    - cuando la desviación es inferior en el tercer umbral y superior a un quinto umbral, reducir la concentración de agente morfínomimético y disminuir en una proporción baja la del agente hipnótico, y
    - cuando la desviación es inferior al cuarto umbral, reducir la concentración de agente morfínomimético y la del agente hipnótico en una proporción mayor,
- para llevar el valor de la señal de profundidad de anestesia al intervalo predeterminado,
- incluye medios de establecimiento de valores límite altos y bajos de concentraciones de los agentes hipnótico y morfínomimético,
  - incluye medios de entrada manual por el operador de los valores límite altos y bajos de concentraciones de los agentes hipnótico y morfínomimético,
- incluye medios de desactivación de uno y/o el otro de los medios de cálculo de las órdenes de control de los medios de inyección, con el fin de permitir que el operador asuma manualmente el control de los medios de inyección de los agentes,
  - incluye medios de mantenimiento de las órdenes de control en su último valor antes de una pérdida de la señal de actividad electrocortical,
  - incluye medios de alerta sonora y/o visual del operador en caso de pérdida de la señal de actividad electrocortical, y
  - los medios de inyección comprenden medios motorizados asociados a controladores para el control de su funcionamiento.
- [0026]** La invención tiene también por objeto un sistema de control según la reivindicación 1.
- [0027]** Según otros aspectos, el sistema según la invención presenta una o varias de las características de las reivindicaciones 2 a 16.
- [0028]** La invención se entenderá mejor con ayuda de la descripción que se ofrece a continuación dada únicamente a modo de ejemplo y hecha en referencia a los dibujos anexos en los que:
- la figura 1 representa un esquema sinóptico de la estructura y del funcionamiento de un sistema de control según la invención, y
  - la figura 2 representa una tabla de etapa de inducción de una anestesia.
- De hecho, en esta figura 1 se ilustra un sistema de control de medios de inyección de agentes de anestesia o de sedación en modo de anestesia o de sedación intravenosa con un objetivo de concentración o de caudal másico, a un paciente, con vistas a la inducción y al mantenimiento de esta anestesia o de esta sedación.
- En esta figura, el paciente se denota por la referencia general 1 y el sistema incluye entonces medios de adquisición de una señal representativa de la actividad electrocortical del paciente, de manera que estos medios se denotan por la referencia general 2 en esta figura.
- La salida de estos medios de adquisición está conectada a medios de análisis de la señal correspondiente para extraer de ella una señal de profundidad de anestesia, de manera que estos medios de análisis

se denotan por la referencia general 3.

**[0032]** A modo de ejemplo, estos medios de análisis pueden suministrar por ejemplo una señal en forma de un índice BIS o de entropía, como se ha indicado anteriormente.

5

**[0033]** La salida de estos medios de análisis se conecta a medios de seguimiento del valor y de la evolución en el tiempo de esta señal de profundidad de anestesia, asociados a medios de cálculo de órdenes de control de medios de inyección, que permiten regular automáticamente en bucle cerrado la señal de profundidad de anestesia en un intervalo predeterminado en torno a un valor objeto.

10

**[0034]** Estos medios se denotan por la referencia general 4 en esta figura y comprenden por ejemplo cualquier dispositivo de cálculo 5 apropiado, asociado a medios de almacenamiento de informaciones, denotados por la referencia 6.

15 **[0035]**

De hecho, los medios de inyección de agentes de anestesia comprenden primeros medios de inyección de un agente hipnótico que reciben órdenes de control para una primera frecuencia, de manera que estos medios de inyección se denotan por la referencia general 7 en esta figura, y segundos medios de inyección de un agente morfínomimético que recibe órdenes de control para una segunda frecuencia, diferente de la primera frecuencia, de manera que estos medios se denotan por la referencia general 8 en esta figura. Además, los primeros medios de inyección de un agente hipnótico 7 y los segundos medios de inyección de un agente morfínomimético 8 reenvían una información sobre la cantidad de agente administrado, respectivamente del agente hipnótico y del agente morfínomimético, y un controlador verifica regularmente que se ejecutan las órdenes.

20

**[0036]** Se observará que la segunda frecuencia es superior a la primera frecuencia en la realización ilustrada.

25

**[0037]** Así, el sistema de control según la invención permite controlar la inyección de los agentes hipnótico y morfínomimético, a partir de la misma señal de índice BIS o de entropía para inducir y mantener la anestesia o la sedación manteniendo un nivel de profundidad de anestesia estable.

30 **[0038]**

Esto se lleva a cabo entonces usando un controlador de tipo CLASS (de «Closed-Loop Anesthesia Safety System») que controla los medios de inyección en modo AIVOC, usando la información que proviene del monitor después del análisis de la actividad EEG del paciente.

**[0039]** Las informaciones suministradas por el monitor comprenden:

35

- el índice de calidad de la señal,
- el valor absoluto del índice registrado por ejemplo cada cinco segundos,
- el valor del EMG (de «electromiograma») o la RE («Response Entropy»),
- la presencia y la cuantificación de BSR (de «Burst Suppression Ratio»),
- 40 - la pendiente de variación del índice.

**[0040]** El dispositivo de cálculo mide y calcula entonces a partir de este índice, usando ventanas temporales sucesivas:

- 45
- la evolución de las oscilaciones en frecuencia y en amplitud,
  - el porcentaje de tiempo comprendido en el intervalo 40-60,
  - el porcentaje de tiempo de valores inferiores a 45,
  - el porcentaje de tiempo de valores superiores a 55.

50 **[0041]**

El controlador CLASS es del tipo controlador/regulador Proporcional Integral Derivado (PID), es decir, un miembro de control que permite efectuar una regulación en bucle cerrado de un sistema industrial. Los reguladores PID son los más usados en los sistemas de control. El PID permite tres acciones simultáneas en el error entre el objetivo (o punto de ajuste) y la medida:

- 55
- una acción proporcional: el error se multiplica por una ganancia  $K_c$  (ganancia del controlador),
  - una acción integral: el error se integra en un intervalo de tiempo  $T_i$ , denominado tiempo integral, y
  - una acción derivada: el error se deduce según un tiempo  $T_d$ , denominado tiempo derivado.

**[0042]** Si el tiempo es una variable continua, el controlador PID se describe por medio de la ecuación (1)

60 siguiente:

$$u(t) = K_c e(t) + \frac{K_c}{T_i} e(t) \int_0^t e(t) dt + K_c T_d \frac{de(t)}{dt} \quad (1)$$

**[0043]** Cuando el tiempo se convierte en una variable discreta y digitalizada (por ejemplo si la concentración se mantiene constante entre dos medidas del BIS), el PID puede escribirse con arreglo a la ecuación (2):

$$u(t) = u(t - T_s) + K_c [e(t) - e(t - T_s)] + \frac{K_c T_s}{T_i} e(t) + \frac{K_c T_d}{T_s} [e(t) - 2e(t - T_s) + e(t - 2T_s)] \quad (2)$$

5 en la que  $T_s$  representa el intervalo de tiempo entre las medidas para dicho controlador PID digitalizado. En estas dos ecuaciones (1) y (2),  $u(t)$  es la salida del controlador y  $e(t) = y_{sp} - y(t)$  es el Error de índice en el que  $y_{sp}$  es el objetivo (o punto de ajuste, conocido por el nombre en inglés, «setpoint»).

**[0044]** El controlador modifica la concentración objeto en el sitio de efecto, denotado por  $C_e$ , de agente hipnótico tal como Propofol o de agente morfínomimético tal como Remifentanilo para mantener el BIS en un objetivo de 50, por ejemplo. El algoritmo puede descomponerse en dos términos: un término de amplificación de la corrección (AFB) y un término de retroacción (Feed-forward).

**[0045]** El controlador CLASS tiene una estructura en cascada que integra los elementos siguientes:

15 1/ Error de índice

**[0046]** El error de índice se calcula cada cinco segundos, por ejemplo, y representa la diferencia entre el índice medido y el índice nominal, es decir, el deseado. Este índice nominal puede ser introducido por un operador, y representa así el valor objeto de la señal de profundidad de anestesia. También puede establecerse con medios de establecimiento de un valor objeto por defecto, por ejemplo, en 50. Si el error de índice es diferente de cero, se realiza una modificación de concentración de los agentes después de un tiempo de espera predeterminado.

25 2/ Retardo entre cada modificación

**[0047]** Debe respetarse un retardo o un periodo refractario entre cada modificación. Este retardo se calcula inicialmente gracias al modelo farmacocinético de cada agente de anestesia. Por ejemplo, puede elegirse el modelo de Schnider para el agente hipnótico y el modelo de Minto para el agente morfínomimético. El retardo entre cada modificación de concentración consume así el tiempo necesario para alcanzar la concentración en el sitio de efecto calculada por el modelo. Entre cada modificación, el controlador espera el tiempo necesario para alcanzar la concentración calculada en el sitio de efecto. A este tiempo teórico se le añade un retardo suplementario variable, que depende de la última modificación de concentración. Cuando las modificaciones de concentración son bajas, el retardo de equilibrio o de estabilización en el sitio de efecto es más largo y se añade un retardo suplementario de cinco segundos a dos minutos, por ejemplo.

**[0048]** En el caso del agente morfínomimético, cada orden de descenso del valor objeto induce un aumento del retardo suplementario y una disminución del umbral de activación para un nuevo descenso. La primera orden de elevación del valor objeto reinicializa el retardo suplementario y el umbral de activación de los descensos del valor objeto.

**[0049]** Por el contrario, si se activa la retroacción («Feed-forward», en inglés), esta es prioritaria y puede activarse una modificación de concentración de forma automática e inmediata.

45 3/ Amplificación de la corrección (AFB por «Amplification of the Feedback», en inglés)

**[0050]** La amplificación de la corrección es la ganancia que permite la modificación de la concentración. Esta corrección es posible si el índice de calidad de la señal es superior al 50%. La corrección depende del error de índice, de la actividad EMG, del agente anestésico y de la retroacción. La AFB modifica la concentración según la fórmula siguiente:

$$(nueva\ concentración) = (concentración\ actual) \times (1 + error\ de\ índice/AFB)$$

La corrección puede expresarse como:

$$C_e(t) = C_e(t - T_s) \left[ 1 - \frac{e(t)}{AFB} \right]$$

55 en la que:

- $e(t)$  es el Error de índice, con  $e(t) = BIS_{sp} - BIS(t)$ , y
- $T_s$  es el tiempo mínimo entre dos periodos de modificación de la concentración. Es igual al mínimo del tiempo necesario para alcanzar el pico del efecto del medicamento. Este retardo se ajusta entre 5 y 120 segundos en función de la última corrección. Una anterior corrección de baja amplitud aumenta el retardo de la modificación siguiente.

5 **[0051]** Si en la ecuación anterior se sustituye  $u(t) = C_e(t)$ ,  $y(t) = BIS(t)$  e  $y_{sp} = BIS_{sp}$ , la corrección puede escribirse como:

$$u(t) = u(t - T_s) \left[ 1 - \frac{e(t)}{AFB} \right] \quad (3)$$

10 **[0052]** La comparación de las ecuaciones (2) y (3) permite así destacar que el controlador de la corrección es una función integral y que la ganancia es una función del tipo  $u(t - T_s)$ :

$$\frac{K_c T_d}{T_i} = \frac{C_e(t - T_s)}{AFB} \quad (4)$$

15 **[0053]** El aumento de concentración de los agentes de anestesia es tanto más importante cuanto lo es el error de índice. Sin embargo, las variaciones de concentración están limitadas durante las fases de decrecimiento de las mismas con el fin de evitar los periodos refractarios superiores, por ejemplo, a tres minutos. La AFB es específica de cada agente, de la fase de anestesia (inducción o mantenimiento), de cada Error de índice y de las concentraciones en curso de los agentes. La determinación de la AFB depende del signo y de la importancia del error de índice.

20 4/ Retroacción («Feed-forward», en inglés)

**[0054]** Esta función permite amplificar la corrección de la concentración. En la jerarquía del controlador CLASS, el Feed-forward es prioritario y puede intervenir en cualquier momento.

25 **[0055]** Esta función es inhibida si el índice de calidad de la señal es inferior a 50, si el porcentaje medio de las BSR (según el acrónimo inglés «Burst Suppression Ratio») es superior al 5% durante los cuatro últimos minutos, y si la actividad EMG es superior a 47 dB, que se considera entonces como artefacto, si está en curso una amplificación de corrección y si se está en fase de inducción de la anestesia.

30 **[0056]** Esta función es activada durante la fase de mantenimiento de la anestesia, si el índice medido es superior a 60 o si el error de índice ( $-e(t)$ ) es superior a 10, si la pendiente del índice aumenta más de 10 puntos en menos de quince segundos, por ejemplo, o si la actividad EMG supera 41 dB para el agente hipnótico como el Propofol y 37 dB para el agente morfinomimético como el Remifentanilo. Finalmente, esta función puede ser activada por  
35 oscilaciones del índice o de la actividad EMG.

**[0057]** La condición puede expresarse así como  $e(t) - 2e(t - 1) + e(t - 2) > 10$  con una medida cada cinco segundos.

40 **[0058]** Cuando se activa el Feed-forward, inmediatamente se realiza una corrección de concentración con una AFB proporcional al Error de índice y a la concentración de los agentes en curso:  $AFB = -e(t).EMG.u(t - T_s)$  en la que

$$u(t) = u(t - T_s) \left[ 1 - \frac{e(t)}{AFB} \right] = u(t - T_s) \left[ 1 + \frac{1}{EMG.u(t - T_s)} \right], \text{ lo que da:}$$

$$u(t) = u(t - T_s) + \frac{1}{EMG}$$

45 **[0059]** Además, si la concentración en curso es baja, el controlador determina una concentración por defecto con el fin de evitar modificaciones demasiado bajas. Por ejemplo:

- si la concentración de agente hipnótico en curso es inferior a 1,3 µg/mL, la activación de esta función provoca un  
50 aumento mínimo de concentración a 1,8 µg/mL del valor objeto al sitio de efecto, y
- si la concentración de agente morfinomimético en curso es inferior a 4 µg/mL, la activación de la función provoca

como mínimo un aumento a 4 µg/mL del valor objeto en el sitio de efecto.

5/ Reglas de interacción entre los agentes hipnótico y morfinomimético

5 **[0060]** En el sistema según la invención existen por tanto dos controladores, uno para el agente hipnótico y el otro para el agente morfinomimético. Estos dos controladores se activan al mismo tiempo durante la inducción de la anestesia, y después funcionan de manera independiente.

10 **[0061]** Como las propiedades farmacocinéticas de un agente morfinomimético, por ejemplo, de tipo Remifentanilo, son diferentes de las de un agente hipnótico, por ejemplo, de tipo Propofol, el retardo entre cada modificación es más corto, los retardos de espera añadidos son más breves y las condiciones de activación se constriñen más en torno al valor de índice objeto para el agente morfinomimético con respecto a los del agente hipnótico. Como consecuencia las modificaciones para el agente morfinomimético son en general más frecuentes que para el agente hipnótico en ausencia de activación de la función Retroacción.

15 **[0062]** Además, se activan reglas de interacción para limitar e incluso evitar decisiones y órdenes de control en sentidos opuestos de los primeros y segundos medios de inyección. Así, cuando la concentración de agente morfinomimético aumenta, el controlador limita la posibilidad de que disminuya la concentración de agente hipnótico. Asimismo, cuando la concentración de agente morfinomimético disminuye, el controlador limita la posibilidad de que aumente la concentración de agente hipnótico. Cuando la que aumenta es la concentración de agente hipnótico, el controlador limita la posibilidad de que disminuya la concentración de agente morfinomimético. Asimismo, si la concentración de agente hipnótico disminuye, el controlador limita la posibilidad de que aumente la concentración de agente morfinomimético.

25 **[0063]** Variaciones de gran amplitud o repetidas de una concentración de uno de los agentes conducen a prohibir las variaciones inversas de concentración del otro agente fijando temporalmente el límite inferior de la concentración de este agente al valor actual.

30 **[0064]** Además, si hay más de tres modificaciones positivas (aumentos) sucesivas por ejemplo de la concentración de agente morfinomimético, se efectúa una corrección positiva de la concentración de agente hipnótico. Naturalmente, puede plantearse un número diferente de modificaciones sucesivas.

6/ Administración de los agentes en modo AIVOC

35 **[0065]** La administración de los agentes de anestesia en modo de Anestesia Intravenosa con un Objetivo de Concentración (AIVOC) es un procedimiento usado en la práctica clínica desde hace años y que implementa una bomba de perfusión asociada a un microprocesador. El programa del microprocesador contiene así el modelo farmacocinético que modeliza la eliminación y el metabolismo del medicamento.

40 **[0066]** Si se le da la edad, el sexo, el peso, la estatura del paciente y la concentración plasmática deseada, el programa integrado calcula y administra un bolo de medicamento necesario para obtener la concentración deseada.

**[0067]** Asimismo, permite mantener estable una concentración teórica calculada.

45 **[0068]** El programa permite también calcular el tiempo teórico necesario para obtener una nueva concentración plasmática en el sitio de efecto.

50 **[0069]** Si el índice de calidad de la señal es inferior al 50%, la herramienta mantiene la última concentración elegida. El sistema permite entonces la visualización en tiempo real del cálculo de las concentraciones teóricas plasmáticas y en el sitio de efecto, la concentración elegida por la herramienta, las curvas de concentraciones, el retardo de la próxima modificación llegado el caso y el caudal másico. Esto permite así calcular el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio de la concentración objeto elegida, evaluado por el modelo farmacocinético usado.

55 **[0070]** En el sistema según la invención, existen de hecho dos controladores de tipo PID que tienen la misma estructura y que controlan uno la concentración de agente hipnótico y el otro la de agente morfinomimético, simultáneamente a partir de informaciones que provienen de la misma señal de índice. En ausencia de activación del Feed-forward o de las reglas de interacción y si ha respetado el retardo de espera entre dos modificaciones, el controlador puede decidir una modificación de concentración.

60 **[0071]** Como el retardo de acción dado por el modelo farmacocinético es más rápido para el agente morfinomimético como el Remifentanilo, las concentraciones de este agente se modifican más frecuentemente que las del agente hipnótico como el Propofol. Esta modificación depende del signo del error de índice. Un Error de índice positivo provoca un aumento de concentración y un Error de índice negativo provoca una disminución de concentración.

65

**[0072]** Si el error de índice es inferior a  $\pm 2$  para el agente morfínomimético y a  $\pm 3$  para el agente hipnótico, no hay modificación. Por encima de los valores indicados de Error de índice, el controlador realiza una modificación. A cada valor de Error de índice se le atribuye un AFB y un retardo específico para los dos agentes.

5 **[0073]** El concepto de la gestión automática del agente morfínomimético se basa en el hecho de que variaciones de índice bajas prefiguran variaciones más importantes y son imputables a un defecto de analgesia puntual más que a un déficit de agente hipnótico. Los parámetros de ajuste se han establecido así para que la reactividad del sistema morfínomimético sea más importante que la del sistema hipnótico. El número de cambios de concentración de agente morfínomimético es por tanto más importante que el del agente hipnótico debido a un periodo refractario  
10 más corto entre cada modificación y a un umbral de activación más bajo. Así pues, debe evitarse el comportamiento del bucle cerrado del agente hipnótico de tener un índice por debajo de 40 o por encima de 60.

**[0074]** El controlador CLASS registra entonces las informaciones que provienen del monitor y de los medios de inyección que pueden presentarse por ejemplo en forma de medios motorizados tales como jeringas eléctricas.

15 **[0075]** Como se ha indicado anteriormente, las informaciones que se suministrarán durante la puesta en marcha del sistema son la edad, la estatura, el peso y el sexo del paciente y el anestesiólogo decide la primera concentración de agente hipnótico. A continuación, el sistema calcula la primera concentración del agente morfínomimético. Así, este sistema permite mantener el índice por ejemplo en un intervalo de 40 a 60.

20 **[0076]** El algoritmo integrado en los controladores CLASS incluye dos partes específicas, una para la fase de inducción de la anestesia y la otra para la fase de mantenimiento de la misma. El paso entre las dos fases se realiza de forma automática.

25 **[0077]** El sistema según la invención permite realizar automáticamente la fase de inducción, que se define como el periodo entre el inicio de la administración de los agentes y el mantenimiento de la señal EEG al menos 30 segundos por debajo del valor 60 por ejemplo.

**[0078]** La única decisión del usuario es entonces elegir la primera concentración de agente hipnótico como el  
30 Propofol entre 1 y 5  $\mu\text{g/mL}$ . De hecho, el usuario elige así un tipo de inducción de anestesia entre un conjunto de tipos de inducción que se diferencian por la concentración inicial de agente hipnótico. El controlador determina entonces automáticamente la primera concentración de agente morfínomimético tal como Remifentanilo con respecto a la concentración de agente hipnótico demandada por el usuario, y predeterminada según el tipo de inducción seleccionado.

35 **[0079]** Por ejemplo, pueden plantearse cuatro tipos de inducción diferentes: las inducciones de tipo A, de tipo B, de tipo C y de tipo D. Los diferentes tipos de inducción se distinguen por:

- el valor de la primera concentración objeto de agente morfínomimético tal como el Remifentanilo,
- 40 - los valores de retardos de espera después de alcanzar el equilibrio de concentración objeto de cada agente, y
- los umbrales de valores de índice que determinan el cambio de nivel.

**[0080]** El principio de la inducción así concebido se basa en la idea de que el médico responsable del paciente dispone de medios de evaluación del riesgo relacionado con la sobredosis de agentes anestésicos durante la  
45 inducción. Es de sentido común que cuanto más elevado sea el riesgo, menos alto debe ser el valor de la concentración objeto de partida. En consecuencia, el primer valor de concentración objeto de agente morfínomimético tal como el Remifentanilo, se indexa con el primer valor de concentración objeto de agente hipnótico tal como el Propofol.

**[0081]** La inducción de tipo A puede usarse para los pacientes que no presentan problemas mayores y en los  
50 que una sobredosis moderada de hipnótico no plantea problemas. Lo que se demanda es una secuencia rápida de inducción. La concentración de agente hipnótico tal como el Propofol es superior a 2,8  $\mu\text{g/mL}$ , y la primera concentración de agente morfínomimético tal como el Remifentanilo es entonces del orden de 5  $\text{ng/mL}$ .

**[0082]** La inducción de tipo B puede usarse para pacientes que presentan problemas menores para los que se  
55 desea evitar una sobredosis que puede conllevar una hipotensión arterial. En este caso, la concentración de agente hipnótico tal como el Propofol, demandada, puede estar comprendida entre 2,4 y 2,8  $\mu\text{g/mL}$ , siendo la primera concentración de agente morfínomimético tal como el Remifentanilo del orden de 5  $\text{ng/mL}$ .

**[0083]** La inducción de tipo C puede usarse para pacientes frágiles para los cuales se busca obtener una  
60 inducción con poca modificación hemodinámica. Se trata de una secuencia de inducción lenta. En este caso, la concentración demandada de agente hipnótico tal como el Propofol está comprendida entre 2,1 y 2,4  $\mu\text{g/mL}$ , siendo entonces la primera concentración de agente morfínomimético tal como el Remifentanilo del orden de 4  $\text{ng/mL}$ .

**[0084]** La inducción de tipo D puede usarse para pacientes especialmente frágiles o durante el manejo de  
65 pacientes de reanimación ya sedados. Este tipo de inducción se selecciona por una primera concentración objeto de

agente hipnótico tal como el Propofol inferior o igual a 2,1 µg/mL.

**[0085]** Además, el sistema incluye también medios de establecimiento de valores de señal de profundidad de anestesia intermedios para definir niveles durante la fase de inducción por ejemplo para los cuatro tipos de inducción.

5

**[0086]** El sistema usa entonces como señal de entrada el índice de calidad de la señal, el valor absoluto del índice registrado por ejemplo cada cinco segundos, el valor del EMG y el error de índice.

**[0087]** Según el tipo de inducción y el nivel, los valores de la AFB, del retardo y el índice nominal son  
10 específicos.

**[0088]** Por ejemplo, pueden contemplarse tres valores intermedios de niveles de anestesia.

**[0089]** El objetivo del sistema es así establecer un primer nivel con un índice nominal igual a 80 por ejemplo.  
15 El índice medido se pondera entonces en función de la actividad EMG y se reduce el valor del índice si esta actividad EMG es elevada y según el valor del índice medido. A continuación, se fijan los retardos de espera antes de una nueva modificación. Estos retardos varían entre 15 y 120 segundos, aunque se fija un retardo máximo entre dos variaciones de concentración objeto o por nivel de inducción.

**[0090]** En la tabla de la Figura 2 se pueden resumir las etapas de la inducción para un agente hipnótico tal como el Propofol y para un agente morfínomimético tal como el Remifentanilo.

**[0091]** De manera general:

25 - si el error de índice es negativo entonces se reduce la concentración de forma proporcional según la AFB,  
- si el error de índice está comprendido entre 0 y 10 con un índice nominal de 80, entonces no se modifica la concentración y se esperan los retardos como anteriormente, y  
- si el error de índice es superior a 10, entonces se aumenta la concentración de los dos agentes.

30 **[0092]** Por su parte el segundo nivel está guiado con un índice nominal de 70.

**[0093]** El tercer nivel puede ser establecerse con un índice nominal de 60 y reglas idénticas a los otros niveles para esperar a que transcurran los retardos predeterminados.

35 **[0094]** De hecho, al tiempo calculado por el modelo se le puede añadir un retardo suplementario. Este retardo suplementario depende del tipo de inducción.

**[0095]** Al final de la fase de inducción que se define como el periodo entre el inicio de la administración de los agentes anestésicos y el mantenimiento de la señal de profundidad de anestesia al menos 30 segundos por debajo  
40 de un valor por ejemplo igual a 60, el controlador CLASS bascula en fase de mantenimiento. La fase de mantenimiento puede describirse según la observación de la señal entrante que comprende:

- el índice de calidad de la señal,  
- el valor absoluto del índice registrado por ejemplo cada 5 segundos,  
45 - el valor del EMG o la RE,  
- la presencia y la cuantificación de BSR,  
- la pendiente de la variación del índice, y  
- la medida y el cálculo a partir del índice, usando ventanas temporales sucesivas de:

50 • la evolución de las oscilaciones en frecuencia y en amplitud (como se describe anteriormente),  
• el porcentaje de tiempo comprendido en el intervalo 40-60,  
• el porcentaje de tiempo de los valores inferiores a 45, y • el porcentaje de tiempo de los valores superiores a 55.

55 **[0096]** Además, se tiene igualmente en cuenta:

- la evolución de los objetivos de los dos agentes anestésicos por ventanas temporales sucesivas, y  
- la proporción entre el valor objeto actual de cada agente y el valor máximo autorizado.

60 **[0097]** Asimismo, puede registrarse también el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio de la concentración objeto elegida y el tiempo continuo pasado en el límite inferior de uno u otro de los agentes.

**[0098]** De hecho, pueden definirse medios de establecimiento de valores límite altos y bajos de concentración de los agentes, siendo estos medios por ejemplo medios de entrada manual por el operador de los valores límite altos  
65 y bajos.

**[0099]** Así, por ejemplo, durante el uso en bucle cerrado, estos valores mínimos y máximos son por ejemplo de 1,3 y 5 µg/mL para el agente hipnótico tal como el Propofol y de 3 y 15 ng/mL para el agente morfínomimético tal como el Remifentanilo. Estos valores dependen también del tipo de inducción. Son más reducidos a medida que se pasa del tipo A al tipo D:

- de 1,3 a 0,7 µg/mL de límite inferior para el agente hipnótico tal como el Propofol, y de 3 a 2 ng/mL de límite inferior para el agente morfínomimético tal como el Remifentanilo, y  
 - de 8 a 12 ng/mL de límite superior para el agente morfínomimético tal como el Remifentanilo, siendo el límite superior para el agente hipnótico tal como el Propofol siempre de 5 µg/mL.

**[0100]** En cualquier momento el usuario puede decidir modificar estos valores límite, y en cualquier momento durante el uso del controlador CLASS, se registra el tiempo pasado en el límite inferior de uno u otro de estos agentes, la evolución de las concentraciones de los dos agentes por ventanas temporales sucesivas y la proporción entre el valor objeto actual de cada agente y el valor máximo autorizado.

**[0101]** El tratamiento de las oscilaciones se realiza en un periodo de cuatro minutos midiendo la frecuencia y la amplitud de las oscilaciones del BIS, siendo una oscilación una sucesión de dos variaciones de sentidos opuestos del BIS en un periodo de cinco segundos (crecimiento y después decrecimiento o a la inversa).

**[0102]** En el caso de oscilaciones de gran amplitud, es decir cuando la amplitud de oscilación es superior a un primer umbral, se activa un aumento a medida de la concentración de agente hipnótico en la tercera oscilación. La importancia de este aumento se indexa en el objeto actual del agente. Este aumento es tanto menor cuando más elevado es el valor objeto de agente hipnótico. Esta variación de la concentración de agente hipnótico está condicionada a la ausencia de BSR y a un número bajo de valores de índice por debajo del intervalo de tolerancia. Su activación bloquea la de la retroacción.

**[0103]** Cuando las oscilaciones son de baja amplitud, se definen tres umbrales que activan acciones diferentes si se alcanzan en la ventana temporal de los cuatro minutos. El tratamiento de las oscilaciones consiste entonces en la determinación del agente en el que actúa el sistema por la comparación entre el valor objeto actual y el valor objeto máximo autorizado en el momento de la decisión para cada agente. Esta actitud pretende evitar un desequilibrio entre los dos principales agentes de anestesia cuya acción según se sabe es sinérgica. En este caso, se actuará así preferentemente sobre el agente para el que la proporción entre valor objeto actual / valor objeto máximo es la más baja:

- si es el agente morfínomimético:

- en el primer umbral alcanzado por la amplitud de la oscilación, la concentración de agente morfínomimético no puede disminuir más,
- en el segundo umbral alcanzado, la AFB del morfínomimético se reduce para acentuar la reacción siguiente, y
- en el tercer umbral, se decide inmediatamente un aumento a medida.

- si es el agente hipnótico:

- en el primer umbral alcanzado, la concentración de agente hipnótico no puede disminuir más,
- en el segundo umbral alcanzado, la AFB del hipnótico se reduce para acentuar la reacción siguiente, y
- en el tercer umbral, se decide inmediatamente un aumento a medida. En una ventana de cuatro minutos, no puede haber más de tres activaciones de esta función.

La amplitud de la corrección decrece desde el primer al tercer umbral de activación. Esta función solo se activa si las BSR no son demasiado elevadas.

**[0104]** El controlador incluye entonces medios de cálculo adaptados para calcular la desviación entre el valor actual de la señal de profundidad de anestesia y el valor objeto, y para comparar esta desviación con valores umbral predeterminados para, cuando el valor actual de la señal de profundidad de anestesia está por encima del valor objeto:

- cuando la desviación es inferior a un primer umbral, actuar prioritariamente sobre la concentración de agente morfínomimético, aumentándolo,
- cuando la desviación es superior al primer umbral e inferior a un segundo umbral, aumentar la concentración de agente morfínomimético y aumentar la del agente hipnótico en una proporción baja, y
- cuando la desviación es superior al segundo umbral, aumentar la concentración de agente morfínomimético y la del agente hipnótico en una proporción mayor, para llevar el valor de la señal de profundidad de anestesia al intervalo predeterminado.

**[0105]** Asimismo, cuando el valor actual de la señal de profundidad de anestesia está por debajo del valor objeto:

- 5 - cuando la desviación es inferior a un cuarto umbral, el controlador actúa prioritariamente sobre la concentración de agente morfínomimético reduciéndola,
- cuando la desviación es inferior al cuarto umbral y superior a un quinto umbral reduciendo la concentración de agente morfínomimético y disminuyendo la del agente hipnótico en una proporción baja, y
- 10 - cuando la desviación es inferior al quinto umbral, reduciendo la concentración de agente morfínomimético y la del agente hipnótico en una proporción mayor, para llevar el valor de la señal de profundidad de anestesia al intervalo predeterminado.

**[0106]** Se concibe entonces que el controlador CLASS puede generar diferentes acciones, en concreto:

- 15 - aumentar proporcionalmente el valor objeto de uno u otro de los agentes,
- disminuir proporcionalmente el valor objeto de uno u otro de los agentes,
- aumentar el retardo de espera después de una modificación del valor objeto,
- disminuir el retardo de espera después de una modificación del valor objeto,
- modificar la jerarquía de las acciones en curso,
- 20 - aumentar el valor del índice nominal,
- disminuir el valor del índice nominal,
- bloquear el decrecimiento de la concentración de agente hipnótico tal como el Propofol,
- bloquear el decrecimiento de la concentración de agente morfínomimético tal como el Remifentanilo,
- aumentar a medida la concentración de agente hipnótico tal como el Propofol,
- aumentar a medida la concentración de agente morfínomimético tal como el Remifentanilo,
- 25 - desplazar los límites del intervalo de tolerancia de los valores del índice,
- amplificar la corrección con respecto a los cálculos de base, y
- modificar temporalmente el límite inferior por ejemplo del agente morfínomimético o hipnótico.

**[0107]** Además, se aplican asimismo seguridades. Por ejemplo, pueden contemplarse medios de desactivación de uno y/o el otro de los medios de cálculo de los órdenes de control de los medios de inyección, con el fin de permitir que el operador controle de forma manual los medios de inyección de los agentes.

**[0108]** Asimismo, pueden contemplarse medios de mantenimiento de las órdenes de control en su último valor antes de una pérdida de la señal de actividad electrocortical, estando estos medios asociados por ejemplo a medios de alerta sonora y/o visual del operador en caso de pérdida de esta señal.

**[0109]** En cualquier momento, el usuario puede administrar los agentes de anestesia en modo manual.

**[0110]** Estos diferentes medios pueden implementarse mediante programas de software integrados en el dispositivo de cálculo 5.

**[0111]** Se concibe así que dicho sistema permita administrar simultáneamente en bucle cerrado un agente hipnótico tal como el Propofol y un agente morfínomimético tal como el Remifentanilo, y controlado de esta forma a partir de una única señal de actividad electrocortical del paciente.

**[0112]** Un controlador CLASS permite la inducción y el mantenimiento de la anestesia general, la sedación del periodo postoperatorio y la sedación para los pacientes en reanimación.

**[0113]** Como señal de entrada usa la actividad electrocortical suministrada por un monitor por ejemplo de índice biespectral o de entropía, lo que permite medir la profundidad de la anestesia.

**REIVINDICACIONES**

1. Sistema de control de medios de inyección de agentes de anestesia o de sedación en modo de anestesia o de sedación intravenosa con un objetivo de concentración o de caudal másico, a un paciente (1), con vistas a la inducción y al mantenimiento de esta anestesia o de esta sedación, comprendiendo los medios de inyección de agentes de anestesia primeros medios (7) de inyección de un agente hipnótico y segundos medios (8) de inyección de un agente morfínomimético, que incluye:
- medios (2) de adquisición de una señal representativa de la actividad electrocortical del paciente (1),
  - medios (3) de análisis de esta señal para extraer de ella una señal de profundidad de anestesia, y
  - medios (4, 5, 6) de seguimiento del valor y de la evolución en el tiempo de esta señal de profundidad de anestesia;
- en el que los medios (4, 5, 6) de seguimiento del valor y de la evolución en el tiempo de la señal de profundidad de anestesia están asociados a medios (4, 5, 6) de cálculo de órdenes de control de los primeros y los segundos medios de inyección de los agentes hipnótico y morfínomimético, con el fin de:
- llevar automáticamente la señal de profundidad de anestesia por debajo de un valor objeto durante al menos 30 segundos en el curso de una fase de inducción de la anestesia, siendo la fase de inducción de la anestesia el período entre el inicio de la administración de los agentes y el mantenimiento de la señal de profundidad de anestesia al menos 30 segundos por debajo del valor objeto, y después
  - regular automáticamente el mismo en bucle cerrado en un intervalo predeterminado durante una fase de mantenimiento de esta anestesia;
- y en el que los medios de cálculo de las órdenes de control de los medios de inyección comprenden:
- medios de entrada por un operador de un tipo de inducción de anestesia elegido entre un conjunto de tipos de inducción que se diferencian por la concentración inicial de agente hipnótico, que comprenden medios de establecimiento de la concentración inicial de agente hipnótico, a la que se asocia una concentración inicial de agente morfínomimético predeterminada según el tipo de inducción seleccionado, y
  - medios de establecimiento de valores de señal de profundidad de anestesia intermedios para definir niveles durante la fase de inducción de la anestesia.
2. Sistema de control según la reivindicación 1, **caracterizado porque** los medios de establecimiento están adaptados para establecer tres valores intermedios de niveles de anestesia.
3. Sistema de control según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** los primeros medios (7) de inyección del agente hipnótico reciben órdenes de control para una primera frecuencia y porque los segundos medios (8) de inyección del agente morfínomimético reciben órdenes de control para una segunda frecuencia diferente de la primera.
4. Sistema de control según la reivindicación 3, **caracterizado porque** la segunda frecuencia es superior a la primera frecuencia.
5. Sistema de control según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** incluye medios de entrada por un operador del valor objeto de señal de profundidad de anestesia y medios de establecimiento de un valor objeto por defecto.
6. Sistema de control según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** los medios de cálculo incluyen medios de limitación y/o de inhibición de órdenes de control en sentidos opuestos a los primeros y segundos medios de inyección.
7. Sistema de control según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** los medios de cálculo están adaptados para aumentar la concentración de agente hipnótico después de un número predeterminado de modificaciones de la concentración de agente morfínomimético para llevar la señal de profundidad de anestesia al intervalo predeterminado en torno al valor objeto.
8. Sistema de control según la reivindicación 7, **caracterizado porque** el número predeterminado de modificaciones es igual a tres.
9. Sistema de control según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** los medios de cálculo están adaptados para calcular la desviación entre el valor actual de la señal de profundidad de anestesia y el valor objeto, y para comparar esta desviación con los valores umbral predeterminados para, cuando el valor actual de la señal de profundidad de anestesia está por encima del valor objeto:
- cuando la desviación es inferior a un primer umbral, actuar prioritariamente sobre la concentración de agente

morfinomimético, aumentándolo,

- cuando la desviación es superior al primer umbral e inferior a un segundo umbral, aumentar la concentración de agente morfinomimético y aumentar el agente hipnótico en una proporción baja, y

5 - cuando la desviación es superior al segundo umbral, aumentar la concentración de agente morfinomimético y la del agente hipnótico en una proporción mayor,

para llevar el valor de la señal de profundidad de anestesia al intervalo predeterminado.

10. Sistema de control según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** los  
10 medios de cálculo están adaptados para calcular la desviación entre el valor actual de la señal de profundidad de anestesia y el valor objeto, y para comparar esta desviación con valores umbral predeterminados si la señal es inferior al valor objeto para, cuando el valor actual de la señal de profundidad de anestesia está por debajo del valor objeto:

15 - cuando la desviación es inferior a un tercer umbral, actuar prioritariamente sobre la concentración de agente morfinomimético reduciéndola,

- cuando la desviación es inferior al tercer umbral y superior a un quinto umbral, reducir la concentración de agente morfinomimético y disminuir la del agente hipnótico en una proporción baja, y

20 - cuando la desviación es inferior al cuarto umbral, reducir la concentración de agente morfinomimético y la del agente hipnótico en una proporción mayor,

para llevar el valor de la señal de profundidad de anestesia al intervalo predeterminado.

11. Sistema de control según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** incluye  
25 medios de establecimiento de valores límite altos y bajos de concentraciones de los agentes hipnótico y morfinomimético.

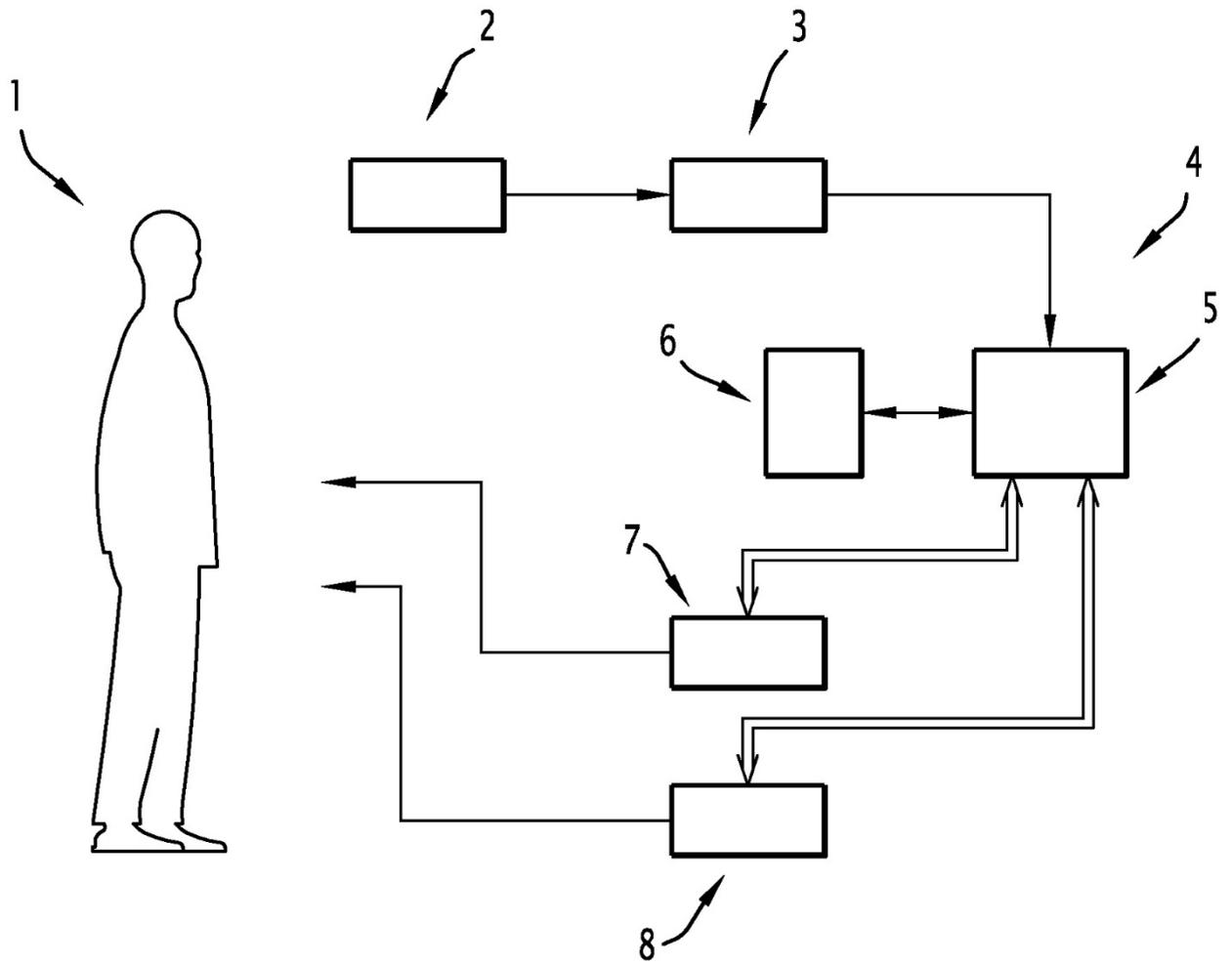
12. Sistema de control según la reivindicación 11, **caracterizado porque** incluye medios de entrada manual por el operador de los valores límite altos y bajos de concentraciones de los agentes hipnótico y morfinomimético.

30 13. Sistema de control según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** incluye medios de desactivación de uno y/o el otro de los medios de cálculo de las órdenes de control de los medios de inyección, con el fin de permitir que el operador asuma manualmente el control de los medios de inyección de los agentes.

35 14. Sistema de control según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** incluye medios de mantenimiento de las órdenes de control en su último valor antes de una pérdida de la señal de actividad electrocortical.

40 15. Sistema de control según la reivindicación 14, **caracterizado porque** incluye medios de alerta sonora y/o visual del operador en caso de pérdida de la señal de actividad electrocortical.

16. Sistema de control según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** los medios de inyección comprenden medios motorizados asociados a controladores para el control de su funcionamiento.



**FIG.1**

Tipo de inducción	Tipo A				Tipo B				Tipo C				Tipo D			
	P1	P2	P3	P4												
<b>Niveles</b>																
Valor objeto de índice	65	56	54	52	65	60	55	52	70	63	58	52	68	64	58	55
AFB para el agente hipnótico	50	90	100	100	55	90	100	100	70	100	100	100	70	100	100	100
AFB para el agente morfínomimético	35	45	65	100	50	70	100	100	50	70	75	100	50	70	75	100
Objeto inferior del agente hipnótico (µg/mL)	1,3	1	1,3	1,3	1,1	1	1,2	1,1	0,7	1	0,7	0,7	0,7	1	1	0,7
Objeto inferior del agente analgésico (ng/mL)	5	2	2	2	4,5	2	2	2	4	1	1	2	3	1	1	2
Objeto superior del agente analgésico (ng/mL)	12	12	12	12	12	12	12	12	10	10	10	10	10	10	10	10
AFB Coeficiente del agente hipnótico	90	65	60	50	90	65	60	50	90	65	60	50	90	65	60	50
AFB Coeficiente del agente analgésico	92	85	75	70	93	86	76	72	94	87	77	74	95	88	78	75
Retardo adicional del agente hipnótico (s)	120	100	50	30	120	100	50	30	90	120	50	60	90	120	50	60
Retardo adicional del agente analgésico (s)	30	35	45	60	30	35	45	60	30	35	45	60	30	35	45	60

**FIG.2**