

---

# SISTEMA COMPUTARIZADO EN LAZO CERRADO PARA EL SUMINISTRO DE LA ANESTESIA INTRAVENOSA

---

Alberto Vanegas-Saavedra<sup>1</sup>, Francisco Gómez O.<sup>2</sup>,  
Fabián David Casas A.<sup>3</sup>, Juan M. Fernández<sup>4</sup>, Álvaro Guarín G.<sup>4</sup>

## RESUMEN

El sistema de suministro de la anestesia total intravenosa en lazo cerrado es una técnica reciente que ofrece ventajas sobre las técnicas actuales como la estabilidad intraoperatoria y la menor y más segura dosificación. El objetivo general de este artículo es el de resumir los hallazgos sobre un nuevo método computarizado sencillo, en lazo cerrado, para suministrar la anestesia total intravenosa de forma automatizada y segura bajo la supervisión permanente del anestesiólogo. Este sistema se ha desarrollado para la administración de anestesia intravenosa implementando varios subsistemas. Un modelo multicompartmental de distribución de fármacos en el paciente, un algoritmo para determinar la curva de velocidades del hipnótico (propofol) a infundir, un protocolo de comunicación para establecer las velocidades de infusión y un lazo de realimentación para controlar la profundidad hipnótica mediante el índice biespectral. El resultado final ha sido el desarrollo de un instrumento de fácil uso, con una interfaz interactiva, que facilita la operación anestésica por parte del anestesiólogo valiéndose de un computador convencional y un monitor de profundidad hipnótica. Como conclusión tenemos que se ha implementado una herramienta informática dotada de un modelo farmacocinético multicompartmental de gran interés académico y clínico, que tal y como se ha demostrado de forma cuantitativa, proporciona idénticos resultados a los ofrecidos por equipos comerciales; con importantes ventajas adicionales como una interfaz de usuario interactiva y la posibilidad de administrar anestesia total intravenosa.

**Palabras clave:** Modelado de sistemas, sistemas de control, anestesia intravenosa, TIVA, farmacocinética, farmacodinamia, biofase, algésímetro, espectroencefalograma.

---

<sup>1</sup> MD, ESP. Profesor Universitario. Coordinador del programa de entrenamiento en simulación para el suministro de la anestesia intravenosa. SCARE. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> MD, ESP. Catedrático de la Universidad de Antioquia, Jefe del Departamento de Anestesia del Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> MD, ESP. Catedrático de la Universidad de Antioquia

<sup>4</sup> Bioingeniero. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

## COMPUTER SYSTEM IN CLOSED LOOP FOR THE PROVISION OF INTRAVENOUS ANESTHESIA

### ABSTRACT

The delivery system of total intravenous anesthesia in closed loop is a recent technique that offers advantages over current techniques including intraoperative stability and lower and safer dose. The overall objective of this paper is to summarize previous findings on a new computerized method, single closed loop, to provide an automated and safe total intravenous anesthesia under the constant supervision of an anesthesiologist. This system has been developed for the administration of an intravenous anesthetic, implementing various subsystems. A multi-compartment model drug distribution in the patient, an algorithm to determine the speed curve of the hypnotic (propofol) to infuse, a communication protocol to establish the infusion and a feedback loop to control the hypnotic depth using the bispectral index. The result has been the development of a user-friendly tool with an interactive interface that facilitates the anesthetic operation by the anesthesiologist using a conventional computer and a monitor of hypnotic depth. In conclusion we have implemented a software tool provided with a pharmacokinetic multicompartmental model, with good academic and clinical interest; this has been demonstrated quantitatively, providing results identical to those offered by a commercial equipment; with significant additional benefits such as interactive user interface and the ability to manage total intravenous anesthesia.

**Key words:** Modeling systems, control systems, intravenous anesthesia, TIVA, pharmacokinetics, pharmacodynamics, biophase, algesimeter, espectraloencefalogram.

### INTRODUCCIÓN

Existen dos sistemas fundamentales para el suministro de la anestesia general intravenosa. El sistema más usado actualmente es el de lazo abierto, y en él, el anestesiólogo varía la concentración objetivo manualmente de acuerdo con la interpretación de la monitoría de la cual disponga en el quirófano: hemodinamia, parámetros ventilatorios, capnografía, pulso-oximetría y si tiene además un monitor de función cerebral, mucho mejor (1). En cambio, los sistemas en lazo cerrado son aquellos capaces de tomar decisiones automáticamente para alcanzar y mantener estable la profundidad de la anestesia en el paciente en virtud de una señal

de retroalimentación. Dentro de estos sistemas los indicadores más comunes para conformar la retroalimentación son los que determinan el índice bispectral (2).

### DESCRIPCIÓN

Este artículo resume los hallazgos de una investigación sobre anestesia intravenosa por lazo cerrado, que se ha llevado a cabo en la Universidad de Antioquia, que ha sido motivo de tres publicaciones previas (3-5). En el futuro posiblemente habrá otras, a medida que se vaya aumentando la casuística. Dichos artículos mostraron el desarrollo de un sistema computarizado para el suministro

de la anestesia general intravenosa o TIVA (Total intravenous anesthesia) mediante el sistema de lazo cerrado (1-5). Los objetivos específicos de dicha investigación han sido los siguientes:

1. Desarrollar un simulador farmacocinético para el propofol.
2. Implementar un algoritmo que permita calcular las velocidades de infusión necesarias para mantener constante la concentración de propofol en el cerebro.
3. Diseñar una interfase que permita controlar la velocidad de infusión de una bomba Graseby 3400.
4. Adicionar un controlador que mediante la señal de BIS, permita modular la velocidad de infusión.

Se tomó entonces como modelo el simulador farmacológico de Marsh, extraído del software del diprifusor; esta fue la primera bomba de infusión hecha exclusivamente para el suministro del propofol mediante el sistema TCI, otro acrónimo inglés que significa "infusión controlada hacia un objetivo". Es un sistema computarizado pero no automatizado. (6) Se escogió el propofol por ser el medicamento hipnótico más utilizado en anestesia a nivel mundial.

Se entiende por un modelo de simulación, aquel modelo matemático que predice el perfil sanguíneo de la concentración de un medicamento.

Utilizando entonces el modelo de Marsh, se incluyó en Matlab (programa matemático), un algoritmo desarrollado por el profesor Steven Shafer y colaboradores en la Universidad de Stanford para el cálculo de las velocidades de infusión con el fin de mantener constante la concentración del fármaco en el sitio efectivo (7). Luego, analizando el protocolo de comunicación entre un programa para el control de bombas de infusión denominado Stanpump y la bomba de infusión Graseby 3400® se incluyó en

Labview (otro programa), para la comunicación con la bomba de infusión. Establecimos de esta manera nuestro programa de simulación denominado el Ivasim y se comparó con el programa de simulación de Stanford elaborado por Shafer conocido como el Stanpump y utilizado con amplia experiencia y muy buenos resultados.

Pero antes de esto, era preciso conocer la farmacología del propofol observando sus volúmenes de distribución en 4 compartimentos (8,9) puesto que se considera su farmacocinética y farmacodinamia como un modelo tetracompartimental (10) (Figura 1). La comparación entre los dos programas (Stanpump e Ivasim) se realizó sin establecer aún el lazo cerrado mediante la implementación del índice biespectral.

El comportamiento farmacocinético de la mayoría de los fármacos se describe mediante una función poliexponencial (figura 2), la cual puede ser matemáticamente transformada en un modelo compartimental y tal comportamiento puede ser descrito por ecuaciones diferenciales de primer orden. En la figura 3 se muestra una representación de un modelo de simulación y en las ecuaciones 2 a 5 se presenta el modelado mediante ecuaciones diferenciales. Nuestros bioingenieros debieron transformar el concepto virtual de volúmenes y transferencia del medicamento dentro de los compartimentos a cifras mediante el despeje matemático de diversas ecuaciones. (6,11).

De esta manera estudiaron el cálculo de la velocidad de infusión, la discretización, la respuesta al escalón unitario, el cálculo de la cantidad remanente de fármaco, el cálculo de la velocidad de infusión instantánea y la actualización de los valores de concentración.

En este momento se realizó la comparación de los dos modelos en un paciente imaginario

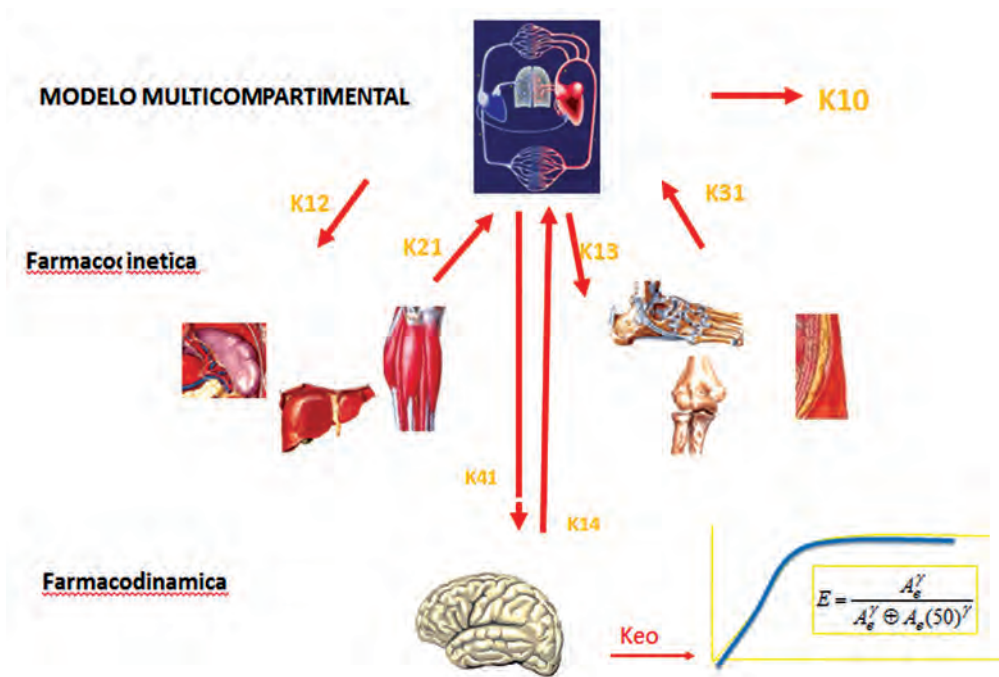


Figura 1. Se observa en la gráfica la distribución del propofol en los diversos compartimentos.

**MODELO MATEMÁTICO**

$$C_p(t) = \sum_{i=1}^n C_i * e^{-\lambda_i * t}$$

Figura 2. Expresión de la función poliexponencial (3).

y así, los datos obtenidos mediante el simulador desarrollado, el Ivasim, fueron comparados con la información arrojada por el Stanpump y se obtuvo un índice de correlación del 99% para los perfiles de concentración en sitio efectivo y en plasma, no sin antes haber hecho una modificación del programa de Stanford en el cual se encontró una inconsistencia.

**LAZO CERRADO**

Para establecer el lazo cerrado, se estudió una población (100 pacientes voluntarios) homogénea

en sus datos antropométricos de talla, edad y peso suministrándoles propofol y se pudo ver que con una dosificación ente 2 y 4 miligramos por kilogramo de peso, se conseguía una concentración plasmática entre 3 y 5 microgramos por mililitro y que con tal concentración se conseguía mantener el índice biespectral entre 40 y 60. Este índice es un indicador de la profundidad del paciente (Figura 4) (12).

También en este estudio se pudo ver que la concentración del propofol que permite la total recuperación de conciencia es de 1.2 microgramos por

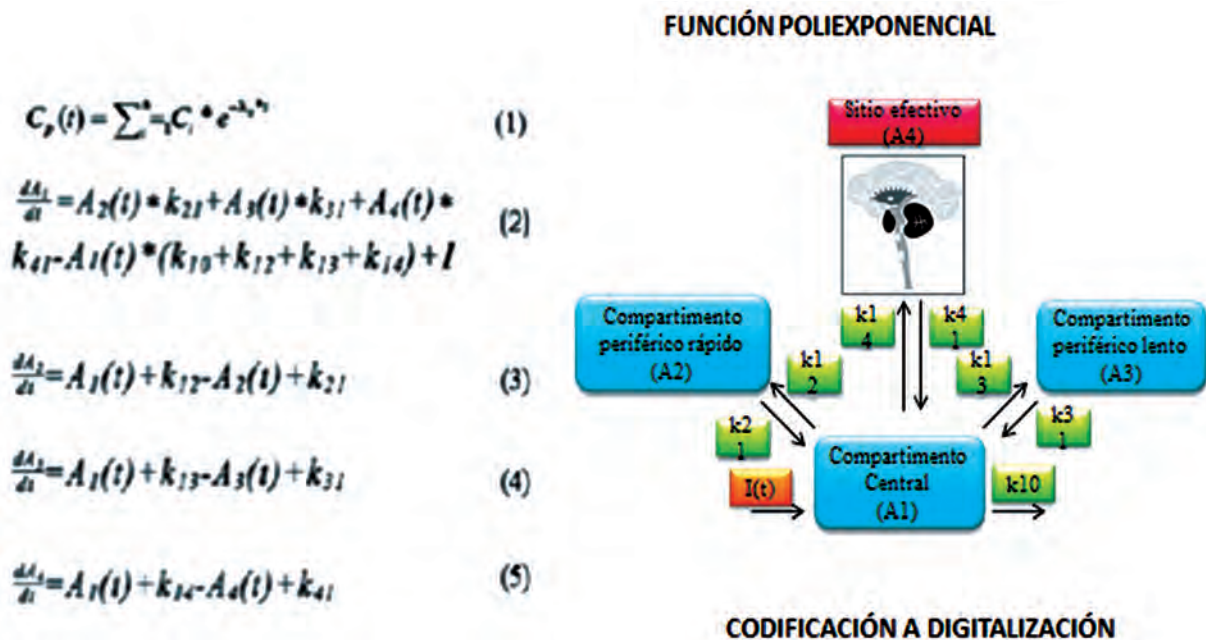


Figura 3. Conversión de volúmenes a cifras.

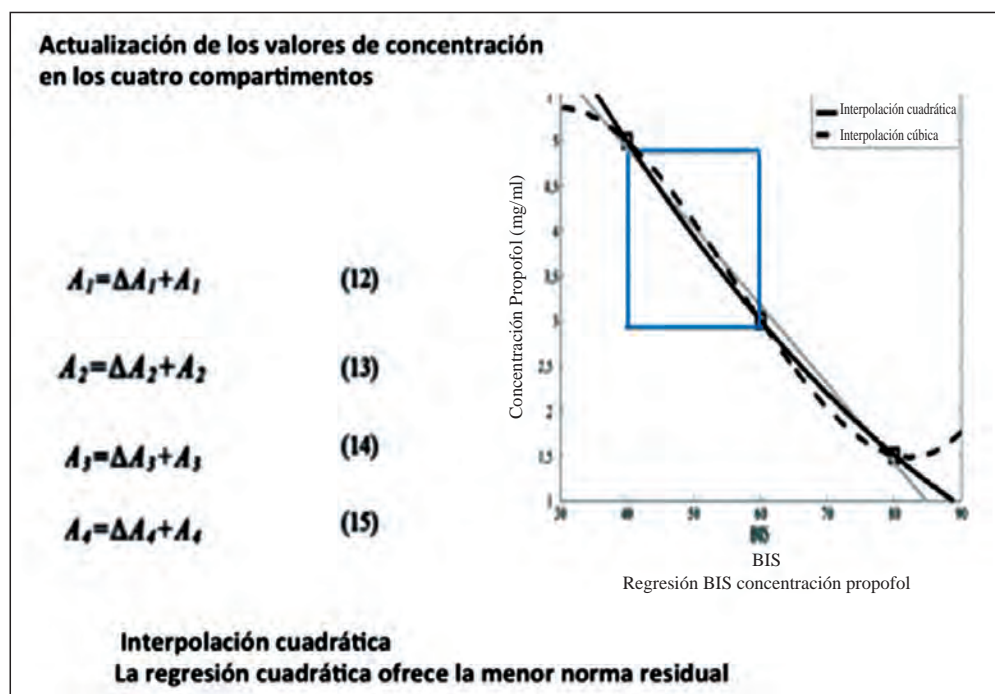


Figura 4. Interpolación cuadrática para la configuración del Bis en el sistema Ivasim.

mililitro, esta cifra favorece el suministro adecuado para no dar más dosis de la necesaria.

Se han desarrollado monitores que a partir del procesamiento digital de la señal electroencefalográfica (EEG), calculan el nivel de profundidad hipnótica y para una mayor comprensión, estos monitores establecen una escala numérica de profundidad entre 0 y 100 mediante la conversión matemática de las ondas del EEG conocida como la conversión de Fourier, correspondiendo a 0 el paciente en estado de coma profundo y entre 90 y 100 el paciente totalmente consciente. Dentro de esta escala se considera una ventana terapéutica de 40 a 60 como el rango de seguridad para conseguir y mantener una profundidad hipnótica quirúrgica adecuada.

Dentro de estos sistemas los más comunes para conformar la realimentación son: el índice biespectral o BIS, (Figura 5), los potenciales evocados somatosensoriales de latencia media, la entropía, etc. (13)

Para establecer la comunicación del Ivasim con la bomba de infusión, la información en có-

digo hexadecimal fue traducida a formato ASCII por el programa Protocol Analyzer, que facilitó su visualización asegurándonos también de esta manera y mucho mejor la viabilidad del Ivasim.

Para esto se tomó otro paciente virtual de clasificación ASA II, fumador crónico e hipertenso y se pudo establecer la coincidencia del índice biespectral con las dosificaciones suministradas (14,15)

Estábamos entonces ciertos de la efectividad del programa (Figura 6).

La pantalla principal del programa permite visualizar en varias casillas la infusión que se está suministrando, su velocidad, la cantidad que se ha suministrado, el tiempo de decremento o sea los minutos que se requieren para que la concentración actual llegue a 1.2 microgramos y el paciente despierte. Se observan además tres micropantallas que muestran los trazados de las concentraciones en plasma y en sitio efectivo, otra que grafica los bolos y la infusión y otra que deja interpretar las concentraciones en un modelo hidráulico para mejor comprensión del proceso anestésico. (Figura 7).

El programa ha sido aprobado por el Comité de Ética y probado en varios pacientes en la Universidad de Antioquia, considerando exitosos todos los casos por el grupo de anestesiólogos, y los pacientes han reportado satisfacción con respecto a la cirugía y el postoperatorio (16).

En la imagen se puede ver la estabilidad hemodinámica durante la primera intervención realizada con el sistema de anestesia en lazo cerrado (Figura 8) en una paciente de 26 años a quien se le practicó una rinoplastia funcional. Otra paciente en la cual se usó también el sistema recibió un implante mamario (5). En la parte inferior se observa el trazado

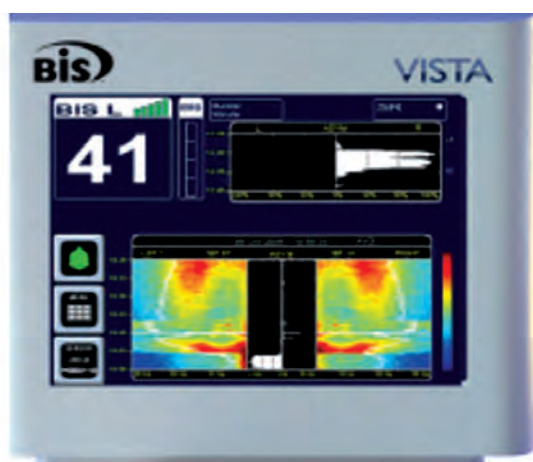


Figura 5. Monitor del índice biespectral.

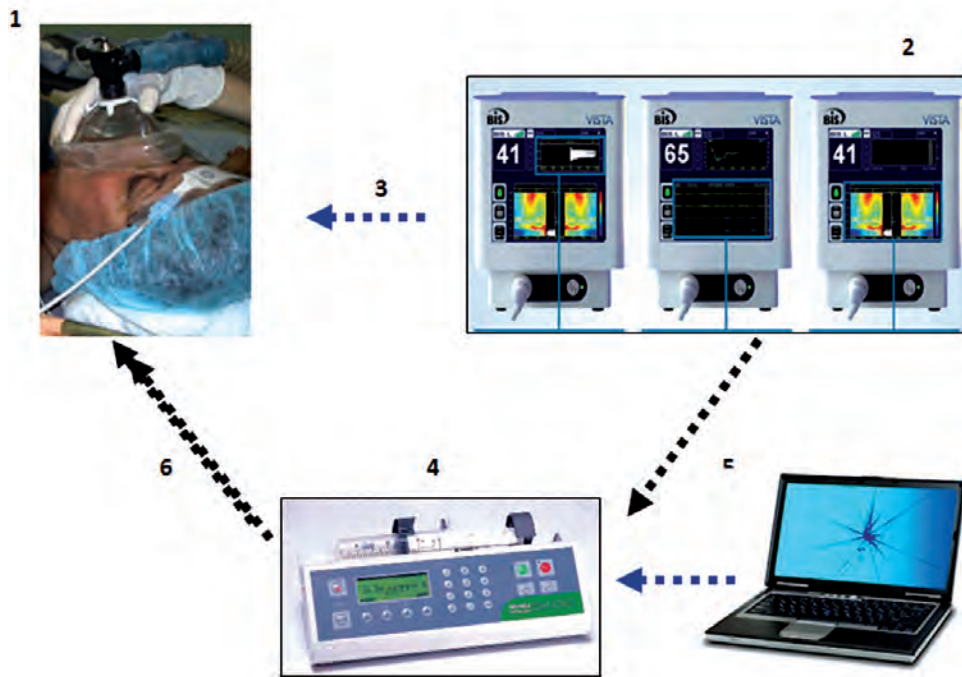


Figura 6. Sistema de suministro de TIVA en lazo cerrado.



Figura 7. Pantalla del simulador Ivasim.

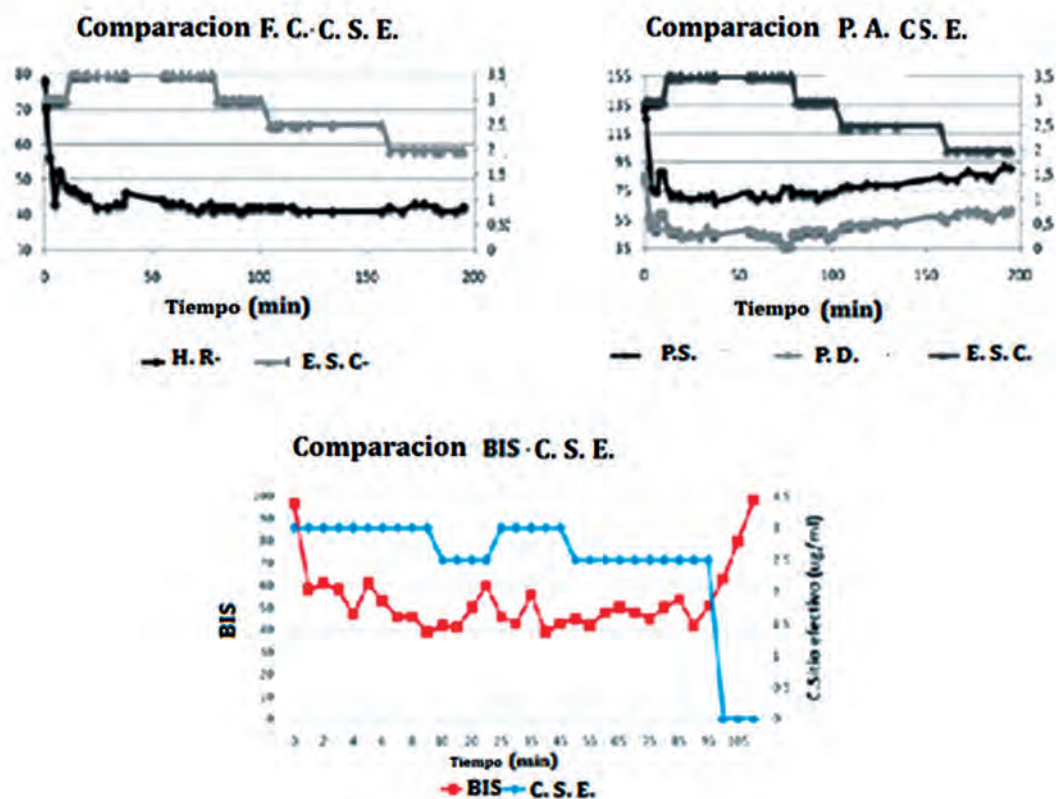


Figura 8. Estabilidad hemodinámica durante la primera intervención realizada con el sistema de anestesia en lazo cerrado).



Figura 9. Nuevo infusor de última generación para el uso del Ivasim. Se observa también el algesímetro.



del índice biespectral de acuerdo a la dosificación suministrada por el sistema (17).

## COMENTARIOS

La anestesia fue una disciplina estática durante muchos años, pero cambió a una disciplina dinámica posteriormente gracias a los múltiples adelantos que se han logrado en beneficio del paciente, del anestesiólogo y de las instituciones hospitalarias.

Por lo tanto estamos realizando algunos cambios y proyectando otros en nuestro sistema y en la actualidad hemos adquirido dos nuevas bombas de última generación las cuales permiten incluir dentro del software el programa Ivasim facilitando más su uso. Igualmente para el control de la profundidad analgésica se espera utilizar el Algiescan (Figura 9) el cual es un monitor que interpreta el tamaño de la pupila y lo traduce a una escala numérica que nos facilita nuestra deducción acerca del estado analgésico del opioide que estamos utilizando el cual ya ha sido incluido también en nuestro sistema. (18)

Finalmente, consideramos que a pesar de estar interpretando el estado hipnótico del paciente mediante el Bis, (Figura 10) éste no es el ideal puesto que el cerebro no es un número. De todas maneras sigue siendo una gran ayuda.

El doctor Emery Brown, neuroanestesiólogo investigador de neurociencias en el Massachussets General Hospital, está estudiando los cambios electroencefalográficos producidos por diferentes medicamentos de acuerdo con el estado hipnótico mediante la técnica del espectroencefalograma (Figura 10) y ha podido deducir una mayor veracidad en cuanto a la interpretación hipnótica. Está en vías de crear un monitor el cual espero poder tener a disposición para nuestra investigación (19).

Recientemente han aparecido estudios que muestran la utilidad de mezclar el propofol con otros agentes. En uno, se estudiaron 3 formulaciones de propofol pertenecientes a 3 diferentes laboratorios, encontrando que estas formulaciones no son equipotentes entre sí, pero si concomitantemente se administra lidocaína, las dosis ya se vuelven compa-

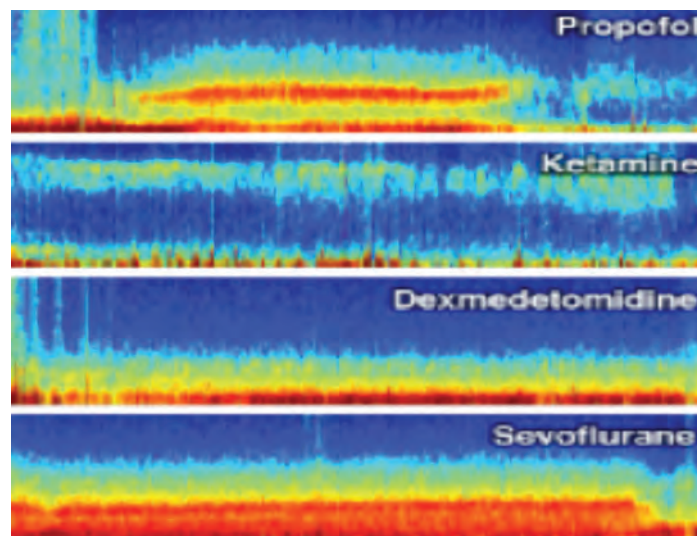


Figura 10. Espectroencefalograma de acuerdo al suministro de diversos hipnóticos.

rables (20). El mismo grupo francés encontró que la administración concomitante de dexmedetomidina, un sedante  $\alpha 2$ -adrenérgico, redujo significativamente los requerimientos, tanto de propofol como de remifentanil durante la inducción anestésica y redujo el uso de propofol en la anestesia de mantenimiento, además de retardar el momento del uso de analgésicos post-operatorios (21). Por otro lado, el método de lazo cerrado está ganando aceptación para anestesia en niños (22). Algo adicional y por demás interesante es el hecho de que el uso de este sistema automatizado reduce notoriamente la carga de trabajo del anestesiólogo en el caso de cirugías a menudo largas y complicadas como las torácicas o cardiovasculares, comparándolo con un sistema manual (23).

Para finalizar, debemos decir que hemos logrado elaborar un sistema de suministro de anestesia intravenosa mediante el sistema de lazo cerrado el cual ofrece una inducción rápida y satisfactoria, con gran seguridad y estabilidad hemodinámica y neurovegetativa (protección al estrés), que garantiza un menor consumo anestésico lo cual redundará en ahorro de los medicamentos y por lo tanto favorece el concepto costo beneficio.

Muy importante es el hecho de favorecer la anestesia intravenosa el medio ambiente ya que no provoca ningún grado de contaminación contrariamente a lo observado y demostrado con los anestésicos volátiles que se utilizan en la actualidad, los cuales sin excepción provocan contaminación ambiental. Es por ello que denominamos a la anestesia total intravenosa como "la anestesia ecológica".

## CONCLUSIONES

En esta revisión de tema se ha mostrado cómo se ha desarrollado un modelo computacional validado para el suministro de la anestesia intravenosa con el

sistema de lazo cerrado. Aunque si consideramos en el ámbito de la ingeniería de control, la implementación de este sistema no representa una innovación de gran relevancia, pero sí en cambio reviste un gran interés en el campo de la investigación científica médica no solamente desde el punto de vista clínico en cuanto a la proyección hacia el futuro en la medicina perioperatoria, sino también dentro del área académica. Aunque no estaba dentro de los objetivos la medición de estos desenlaces ni tampoco la satisfacción del paciente o del cirujano, estos eventos se describieron puesto que contribuyen a la demostración de la bondad de la técnica.

## REFERENCIAS

1. Struys M. Monitoring the depth of anaesthesia using bispectral analysis and closed loop controlled administration of propofol. *Best Practice & Research Clinical anaesthesiology*. 2001; 15 (1): 83 – 96
2. De Smet T, Struys MM, Neckebroek MM, Van den Hauwe K, Bonte S, Mortier EP. The accuracy and clinical feasibility of a new bayesian-based closed-loop control system for propofol administration using the bispectral index as a controlled variable. *Anesth Analg*. 2008; 107(4):1200-10
3. Ruiz-Rada JA, Fernández JM, Hernández-Valdivieso AM. Prototipo de sistema en lazo cerrado para administración de anestesia intravenosa. *Rev. Fac. Ing. Univ. Ant* 2009; Dic. No. 50: 99-110
4. Gómez FJ, Arango P, Fernández JM. Desarrollo de una aplicación informática para la administración de anestesia intravenosa. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2009; 37:29-39
5. Gómez-Oquendo FJ, Casas-Arroyave FD, Fernández JM, Guarín- Grisales A. Anestesia total intravenosa en un sistema de lazo cerrado: reporte del primer caso en Colombia. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2013; 41:306-10
6. Shafer S, Gregg K. Algorithm to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer controlled infusion pump. *J Pharmacokin Biopharmaceut*. 1992; 20 147-169
7. Schwilden H: A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 20:379–386, 1981.

8. Struys M, Mortier EP, De Smet T. Closed loops in anaesthesia. *Best Pract & Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 211–20.
9. Schwilden H, Schuttler J, Stoekel H: Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia: Theoretical considerations. *Anaesthesia* 1983; 38(suppl):51–52
10. Eleveld DJ, Proost JH, Wierda JM. Evaluation of a closed loop muscle relaxation control system. *Anesthesia and Analgesia* 2005; 101: 758–64.
11. Van Poucke G, Brandon I, Shafer S. Target Controlled Infusion Targeting the effect Site While Limiting Peak Plasma Concentration. *IEEE Trans Biomed Engineer.* 2004; 51(11):1869-1875.
12. Billard V, Gambus PL, Chamoun N et al: A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:45–58
13. Brown EN, Purdon PL, Van Dort C. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Ann Rev Neurosci.* 2011; 34:601-628.
14. Hemmerling TM, Arbeid E, Wehbe M, Cyr S, Taddei R, Zaouter C. Evaluation of a novel closed-loop total intravenous anaesthesia drug delivery system: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2013;110(6):1031-9
15. De Smet T, Struys MMRF, Neckebroek MM, van den Hauwe K, Bonte S, Mortier EP. The accuracy and clinical feasibility of a new Bayesian-based closed-loop control system for propofol administration using the bispectral index as a controlled variable. *Anesthesia and Analgesia* 2008; 107: 1200–10.
16. Vivian A, Leone M. Induction and maintenance of intravenous anaesthesia using target controlled infusion systems. *Best Pract & Res Clin Anaesthesiol.* 2001. 15 (1):19 – 33
17. Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GN. Closed-loop control of anesthesia using bispectral index. *Anesthesiol* 2002; 96: 67–73.
18. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL: Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20:63
19. Ching S, Cimenser A, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ. Thalamocortical model for a propofol-induced alpha rhythm associated with loss of consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 2010, 107(52): 22665-70.
20. Le Guen M, Grassin-Delyle S, Cornet C, Genty A et al. Comparison of the potency of different propofol formulations: a randomized, double-blind trial using closed-loop administration. *Anesthesiol.* 2014;120(2):355-64
21. Le Guen M, Liu N, Tounou F, Augé M et al. Dexmedetomidine reduces propofol and remifentanil requirements during bispectral index-guided closed-loop anesthesia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg.* 2014; 118(5):946-55
22. Biswas I, Mathew PJ, Singh RS, Puri GD. Evaluation of closed-loop anesthesia delivery for propofol anesthesia in pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth.* 2013; 23(12):1145-52.
23. Dussaussoy C, Peres M, Jaoul V, Liu N et al. Automated titration of propofol and remifentanil decreases the anesthesiologist's workload during vascular or thoracic surgery: a randomized prospective study. *J Clin Monit Comput.* 2014; 28(1):35-40

**Recibido:** Julio 14, 2014

**Aprobado:** Diciembre 12, 2014

**Correspondencia:**

publicaciones@anmdocolombia.org.co