

## Información Importante

La Universidad de La Sabana informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea de la Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad de La Sabana.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento para todos los usos que tengan finalidad académica, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le de crédito al documento y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, La Universidad de La Sabana informa que los derechos sobre los documentos son propiedad de los autores y tienen sobre su obra, entre otros, los derechos morales a que hacen referencia los mencionados artículos.

**BIBLIOTECA OCTAVIO ARIZMENDI POSADA**  
UNIVERSIDAD DE LA SABANA  
Chía - Cundinamarca



**Doctorado en Biociencias**

**Tesis de Doctorado**

Clasificación de la profundidad anestésica en función del procesamiento digital de señales de los sistemas nervioso central y autónomo

**Autor**

Oscar Leonardo Mosquera Dussán

Ingeniero Electrónico

**Director**

Daniel Alfonso Botero Rosas MD., MsC., Ph.D

**Bogotá D.C., Colombia, 2016**



**Doctorado en Biociencias**

**Tesis de Doctorado**

Clasificación de la profundidad anestésica en función del procesamiento digital de señales de los sistemas nervioso central y autónomo

**Autor**

Oscar Leonardo Mosquera Dussán

Ingeniero Electrónico

**Director**

Daniel Alfonso Botero Rosas MD., MsC., Ph.D

**Bogotá D.C., Colombia, 2016**



**Doctorado en Biociencias**

**Tesis de Doctorado**

Diseño de un algoritmo para clasificación de profundidad anestésica en función de procesamiento digital de señales del sistema nervioso central y actividad autonómica

**Autor**

Oscar Leonardo Mosquera Dussán

Disertación presentada para optar por el título de Doctor en Biociencias

**Director**

Daniel Alfonso Botero Rosas MD., MsC., Ph.D

**Bogotá D.C., Colombia, 2016**

## **Agradecimientos**

A mis padres y hermanos por sus consejos e incondicional apoyo en todos los momentos de la vida que compartimos. A mis compañeros de estudio, profesores y amigos que hicieron agradable esta etapa de formación. A Daniel Botero por la orientación, sugerencias y observaciones que contribuyeron al desarrollo de este trabajo. A Mauricio Cagy por compartir su conocimiento a lo largo del desarrollo de este proyecto, y por todo el apoyo brindado durante mi pasantía en la Universidad Federal de Rio de Janeiro. A la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación por el apoyo financiero a propuestas de investigación considerando la interdisciplinariedad. A la Clínica Universidad de La Sabana y el programa de Especialización en Anestesiología y Medicina Perioperatoria de Universidad de La Sabana por el apoyo en la ejecución de los protocolos de investigación. A Andrés Yepes, Andrés Cárdenas, Adriana Bonilla, Juan Idarraga y todo el personal de salas de cirugía de la Clínica Universidad de la Sabana por su gran aporte en la recolección de los datos.

Una mención especial a la memoria de Gladys Dussán Sandoval, por el infinito esfuerzo, apoyo y amor expresado a todos sus hijos y nietos.

## Resumen

La anestesia desempeña un papel fundamental en la práctica clínica, siendo esencial en procedimientos quirúrgicos. Corresponde a un proceso progresivo y reversible inducido por fármacos, en el que se procura un estado de pérdida de conciencia, analgesia e inmovilidad del paciente. El monitoreo de la profundidad anestésica del paciente, así como los mecanismos fisiológicos que subyacen este fenómeno constituyen una dinámica área de investigación. Por lo anterior este trabajo apunta a resolver la pregunta: ¿Es posible clasificar los estados de profundidad anestésica, al evaluar en conjunto la actividad de los sistemas nervioso central y autónomo, en el paciente quirúrgico durante la utilización de anestesia total intravenosa?

Inicialmente, los fundamentos de la técnica anestésica junto a los modelos de farmacocinética y farmacodinamia, y la relación con la variabilidad de los índices de entropía de Datex-Ohmeda (Entropía Estado y Entropía de Respuesta) fueron explorados mediante la implementación de un estudio clínico cruzado aleatorizado. Este estudio fue publicado en una revista científica revisada por pares (Anexo 1). El análisis estadístico de este estudio consideró pruebas paramétricas (Entropía de Estado:  $p=0.64$ ,  $T=0.54$ ; Entropía de Respuesta:  $p=0.84$ ,  $T=0.41$ ) y no paramétricas (Entropía de Estado:  $p=0.57$ ; Entropía de Respuesta:  $p=0.77$ ,) para comparar el efecto de los modelos. Los resultados no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$  en todas las comparaciones). Sin embargo, el modelo propuesto por Marsh mostró marcados valores atípicos asociados a la inducción, estos valores y otros parámetros farmacocinéticos sugieren una ligera superioridad del modelo de Schnider. Seguidamente, la acción dinámica de los fármacos anestésicos en el sistema nervioso central se estudió para desarrollar el *Complexity Brainwave Index* mediante el preprocesamiento, procesamiento y análisis de la señal de electroencefalografía. Una revisión de los métodos cuantitativos de análisis no lineal de la señal de electroencefalografía fue publicada en una revista científica revisada por pares (Anexo 2). El índice desarrollado realiza un seguimiento de la profundidad anestésica observando los cambios de complejidad en la actividad eléctrica cerebral. Los resultados mostraron una probabilidad de predicción más alta con el índice propuesto ( $P_k=0.935$ ), al compararlo con los de Datex-Ohmeda, SE ( $P_k=0.884$ ), y RE ( $P_k=0.899$ ). Esto podría ser explicado por las diferencias en la capacidad de estos índices para detectar patrones de actividad eléctrica cerebral asociadas al estado de profundidad anestésica intermedio y muy profundo. Los resultados de este estudio fueron sometidos a una revista científica revisada por pares (Anexo 3).

Finalmente, se desarrolló un clasificador de patrones que es alimentado conjuntamente por predictores de actividad de los sistemas nervioso central y autónomo. En el desarrollo del algoritmo clasificador fueron considerados: eventos clínicos asociados a estados de profundidad anestésica, cambios en dosis de fármacos anestésicos, y movimientos involuntarios durante el acto quirúrgico. El mejor desempeño fue obtenido con un clasificador construido a partir de una red neuronal artificial. La probabilidad de predicción del estado del paciente en validación cruzada con 5 particiones fue de  $P_k=0.92$ , El promedio de la diagonal de la matriz de confusión fue de 90.55%. También, se pudo apreciar con este clasificador un notable desempeño en la determinación del paciente despierto (99%) y con anestesia profunda (93.3%). Mientras que su rendimiento en los estados de anestesia general (82.46%) y anestesia ligera (87.41%) fue menor. Una solicitud de patente de invención nacional del proceso para clasificar profundidad anestésica fue presentada ante la Superintendencia de Industria Comercio (Anexo 4). El análisis de los sistemas nervioso central y autónomo en el seguimiento de la profundidad anestésica, puede proporcionar una herramienta de apoyo al personal médico en la toma de decisiones durante la práctica clínica

## Abstract

Anesthesia plays a fundamental role in clinical practice, being essential in surgical procedures. It corresponds to a progressive and reversible process induced by drugs, in which a state of loss of consciousness, analgesia and immobility of the patient is sought. The monitoring of the anesthetic depth of the patient, as well as the physiological mechanisms that underlie this phenomenon constitute a dynamic area of research. Present work aims to solve the question: Is it possible to classify the anesthetic depth states, based on joint evaluation of central and autonomic nervous systems activity, in the surgical patient under total intravenous anesthesia?

Initially, the basics of the anesthetic technique and the pharmacokinetic and pharmacodynamic models, and the relationship with the variability of Datex-Ohmeda entropy indices (Entropy State and Response Entropy) were explored through the implementation of a randomized crossover clinical trial. This study was published in a peer-reviewed scientific journal (Append 1). The statistical analysis of this study considered parametric (State Entropy:  $p = 0.64$ ,  $T = 0.54$ , Response Entropy:  $p = 0.84$ ,  $T = 0.41$ ) and nonparametric tests (State Entropy:  $p = 0.57$ ; Response Entropy:  $P = 0.77$ ,) to compare the models effect. The results did not show statistically significant differences ( $p > 0.05$  in all comparisons). However, the model proposed by Marsh showed marked atypical values associated with induction, these values and other pharmacokinetic parameters suggest a slight superiority of the Schnider model. Next, the dynamic action of anesthetic drugs in the central nervous system was studied to develop the Complexity Brainwave Index by preprocessing, processing and analyzing the electroencephalography signal. A review of the quantitative methods of nonlinear analysis of the electroencephalography signal was published in a peer-reviewed scientific journal (Append 2). The developed index tracks the anesthetic depth by observing the changes of complexity in the brain electrical activity. The results showed a higher prediction probability with the proposed index ( $P_k = 0.935$ ), when compared with Datex-Ohmeda,  $SE$  ( $P_k = 0.884$ ), and  $RE$  ( $P_k = 0.899$ ). This could be explained by differences in the ability of these indices to detect patterns of brain electrical activity associated with the state of deep and intermediate anesthetic depth. The results of this phase were submitted to a peer-reviewed scientific journal (Append 3).

Finally, a classifier of patterns was developed that is fed by predictors of central and autonomic nervous systems activity. The development of the classifier algorithm considered: clinical events associated with anesthetic depth states, changes in anesthetic drugs dose, and involuntary movements during the surgical procedure. The best performance was obtained with a classifier based on an artificial neural network. The prediction probability of patient state in cross-validation with 5 partitions was  $P_k = 0.92$ . The average of the diagonal of the confusion matrix was 90.55%. It was noted a remarkable performance in the determination of the awake patient (99%) and the deep anesthesia state (93.3%). While its performance in general anesthesia (82.46%) and light anesthesia (87.41%) states was lower. A national patent application for the process to classify anesthetic depth was presented to the Superintendence of Industry and Commerce (Append 4). Analysis of central and autonomic nervous systems in anesthetic depth can provide a tool to support physicians in decision making during clinical practice.

## Tabla de contenido

	Pág.
<b>Abreviaturas .....</b>	<b>1</b>
<b>Índice de Figuras .....</b>	<b>3</b>
<b>Índice de Tablas.....</b>	<b>5</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>6</b>
Pregunta de investigación .....	7
Objetivos .....	8
Metodología General .....	8
Producción Académica .....	10
Referencias.....	12
<b>Capítulo 1: Fundamentos Fisiológicos.....</b>	<b>16</b>
1.1 Histología y anatomía general del encéfalo .....	16
1.2 Actividad Eléctrica de las Neuronas .....	19
1.3 Electroencefalograma .....	21
1.4 Conciencia, Anestesia y Sueño .....	24
1.5 Sistema Nervioso Autónomo .....	26
1.6 Análisis de Variabilidad de la frecuencia cardíaca .....	27
1.7 Monitoreo de profundidad anestésica.....	31
1.8 Referencias.....	32
<b>Capítulo 2: Anestesia .....</b>	<b>35</b>
2.1 Contexto Teórico .....	35
2.1.1 Mecanismos de acción de fármacos en anestesia general .....	35
2.1.2 Anestésicos Volátiles.....	38
2.1.3 Anestésicos Intravenosos .....	38
2.1.4 Sistemas de infusión controlados por objetivo (TCI) .....	39
2.1.5 Modelos de Farmacocinética y Farmacodinamia .....	40
2.2 Estudio clínico cruzado y aleatorizado para comparar dos modelos farmacocinéticos de propofol usando índices de entropía espectral .....	44
2.2.1 Métodos .....	46
2.2.2 Resultados .....	49
2.2.3 Discusión .....	53



2.2.4 Conclusiones y relevancia clínica .....	56
2.3 Referencias.....	57
<b>Capítulo 3: Análisis de Electroencefalograma y Complexity Brainwave Index.....</b>	<b>60</b>
3.1 Introducción .....	60
3.2 Contexto Teórico.....	61
3.2.1 Mecanismos de sueño, anestesia, y patrones de onda en registros EEG .....	61
3.2.2 Análisis no lineal de la señal de Electroencefalograma en profundidad anestésica.....	65
3.2.2.1 Análisis de Entropía .....	65
3.2.2.2 Análisis en dominio de Frecuencia.....	70
3.3. Complexity Brainwave Index.....	73
3.3.1 Materiales y Métodos .....	74
3.4.2 Resultados .....	80
3.4.3 Discusión .....	83
3.4.4 Conclusiones y relevancia clínica .....	84
3.5 Referencias.....	86
<b>Capítulo 4: Clasificación de profundidad anestésica.....</b>	<b>89</b>
4.1 Contexto teórico: Aprendizaje automatizado ( <i>Machine Learning</i> ).....	89
4.1.1 Árbol de decisión.....	90
4.1.2 Ensamble de Clasificadores.....	91
4.1.3 Redes Neuronales Artificiales.....	94
4.1.4 Lógica Difusa.....	99
4.2 Metodología .....	101
4.3 Resultados.....	104
4.4 Discusión .....	118
4.5 Conclusiones y Relevancia Clínica .....	121
4.6 Referencias.....	123
<b>5. Conclusiones y trabajo futuro.....</b>	<b>125</b>
5.1 Trabajo Futuro.....	126
5.2 Referencias.....	128

## Abreviaturas

**EEG**, Electroencefalograma  
**ECG**, Electrocardiograma  
**VFC**, Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca  
**FC**, Frecuencia Cardíaca  
**NIBP**, Presión arterial no invasiva  
**SpO<sub>2</sub>**, Saturación de oxígeno  
**AG**, Anestesia General  
**SNC**, Sistema Nervioso Central  
**SNA**, Sistema Nervioso Autónomo  
**PDS**, Procesamiento Digital de Señales  
**TF**, Transformada de Fourier  
**TW**, Transformada Wavelet  
**ATIV**, Anestesia Total Intravenosa  
**ASA**, *American Society of Anesthesiology*  
**ASCII**, Código americano estándar para intercambio de información  
**TCI**, Sistema de infusión controlado por objetivo  
**K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup>**, Iones de potasio, cloro y sodio  
**ATP**, Trifosfato de adenosina  
**RP**, Potencial de reposo  
**AP**, Potencial de acción  
**IPSP**, Potencial pos-sináptico inhibitorio  
**EPSP**, Potencial pos-sináptico excitatorio  
**S**, Soma  
**D**, Dendrita apical  
**SWS**, Sueño de ondas lentas (*Slow Wave Sleep*)  
**Sueño REM**, Sueño con movimientos oculares rápidos  
**Sueño NREM**, Sueño sin movimientos oculares rápidos  
**SNS**, Sistema Nervioso Simpático  
**SNP**, Sistema Nervioso Parasimpático  
**M-Entropy**, Módulo de Entropía  
**SE**, Entropía de Estado  
**RE**, Entropía de Respuesta  
**BIS**, Índice Bispectral  
**GABA**, Ácido  $\gamma$ -aminobutírico  
**NMDA**, N-metil-D-aspartato  
**IV**, vía Intravenosa  
**Pf**, Propofol  
**Rf**, Remifentanil  
**C.U.S**, Clínica Universidad de La Sabana  
**Cp**, Concentración en plasma  
**Ce**, Concentración en sitio de efecto  
**V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>**, Compartimiento central, periférico rápido, y periférico lento.  
**e**, sitio de efecto  
**k<sub>12</sub>, k<sub>13</sub>, k<sub>21</sub>, k<sub>31</sub>**, Constantes de velocidad en modelos farmacocinéticos

**$k_{eo}$** , Constante de velocidad al sitio de efecto  
**W**, periodo de lavado  
**M-S**, Secuencia Marsh-Schnider  
**S-M**, Secuencia Schnider-Marsh  
**Cx-RE, Cx-SE**, Efecto acumulado en RE y SE  
**Dx-RE, Dx-SE**, Diferencias en RE y SE  
**ECoG**, Electrocorticograma  
**LFP**, Potencial Local de Campo  
**RAS**, Sistema Reticular Ascendente  
**PRS**, Patrón Ráfaga-Supresión en el EEG  
**ApEn**, Entropía Aproximada  
**SampEn**, Entropía Muestral  
**PE**, Entropía permutada  
**m**, longitud de patrón en cálculo de ApEn, SampEn, PE.  
**r**, criterio de similitud usado en cálculo de ApEn y SampEn  
**SD**, Desviación estándar  
**BIC**, bicoherencia  
 **$P_k$** , Probabilidad de predicción  
**Pc**, Probabilidad de concordancia  
**Pd**, Probabilidad de discordancia  
**Ptx**, probabilidad de arrastre en x  
**CBI**, *Complexity Brainwave Index*  
**Ak**, Despierto  
**Li**, Anestesia ligera en inducción  
**Lr**, Anestesia ligera en recuperación  
**La**, Anestesia ligera asociada a ajuste de dosis de fármacos anestésicos  
**Mov**, Movimiento de paciente durante acto quirúrgico  
**Ga**, Anestesia General asociada a un minuto después de haber iniciado el acto quirúrgico.  
**Bs**, Anestesia Profunda asociada al patrón ráfaga supresión  
**ULF**, Potencia en el rango de ultra baja frecuencia ( $\leq 0.003$  Hz)  
**VLF**, Potencia en el rango de muy baja frecuencia (0.003-0.04 Hz)  
**LF, LFn**, Potencia en el rango de baja frecuencia (0.04-0.15 Hz), y respectiva normalización  
**HF, HFn**, Potencia en el rango de alta Frecuencia (0.15-0.4 Hz), y respectiva normalización  
**Wc-HF, Wc-HFn**, Potencia de alta frecuencia de coeficientes Wavelet, y respectiva normalización.  
**Wc-LF, Wc-LFn**, Potencia de baja Frecuencia de coeficientes Wavelet, y respectiva normalización  
**SD1, SD2**, Descriptores de los gráficos de Poincaré  
**CVI**, *Cardiac Vagal Index*  
**CSI**, *Cardiac Sympathetic Index*  
**CF**, Clasificador  
**ANFIS**, Sistema de inferencia difusa neuro-adaptativo  
**RNA**, Red Neuronal Artificial  
 **$xE$** , Entropía Cruzada  
**GCE**, Gradiente Conjugado Escalado  
**ECM**, Error Cuadrado Medio  
**Curva ROC**, Curva Característica Operativa del Receptor  
**TVP**, Tasa de verdaderos positivos ó sensibilidad  
**TFP**, Tasa de falsos positivos o 1-especificidad

## Índice de Figuras

	Pág.
Figura 1.1 Anatomía general del cerebro	16
Figura 1.2 Áreas definidas en la corteza cerebral	17
Figura 1.3 Distribución diferencial de iones	19
Figura 1.4 Generación de potencial de acción	19
Figura 1.5 Registro EEG	20
Figura 1.6 Principales ritmos que constituyen el EEG	21
Figura 1.7 EEG irregular y sincronizado de células piramidales	22
Figura 1.8 Estadios del sueño	23
Figura 1.9 EEG con patrones de ondas lentas	24
Figura 1.10 Activación de circuitos neurales específicos en sueño y vigilia	25
Figura 1.11 Esquema del algoritmo detector de picos R	28
Figura 1.12 Variabilidad de la frecuencia cardiaca	28
Figura 2.1 Efecto de anestésicos en neurotransmisores en el cerebro	35
Figura 2.2 Diagrama conceptual de la génesis del EEG y anestesia	36
Figura 2.3 Esquema de modelo de tres compartimentos	40
Figura 2.4 Concentración objetivo en sitio de efecto en sistemas TCI	41
Figura 2.5 Diseño cruzado implementado	46
Figura 2.6 Diseño experimental desarrollado en Matlab 2015A	49
Figura 2.7 Diagramas de cagas para los efectos acumulados y diferenciales	50
Figura 2.8 Curva de potencia post-hoc para los índices SE y RE	52
Figura 2.9 Brecha temporal en índices de entropía	53
Figura 2.10 Representación 3-D de los modelos de Marsh y Schnider para propofol	54
Figura 3.1 Formas de ondas de campo eléctrico extracelular	59
Figura 3.2 Patrones EEG y mecanismos neurales.	61
Figura 3.3 Patrones de EEG en tiempo y frecuencia	62
Figura 3.4 Patrón de Burst-Suppression	63
Figura 3.5 Principios de cálculo de la Entropía Espectral	67
Figura 3.6 Entropía de Estado (SE) Y Entropía de Respuesta (RE)	68
Figura 3.7 Transformada Wavelet Discreta	70
Figura 3.8 Representación del biespectro en un registro de EEG	71
Figura 3.9 Patrones EEG asociados a eventos clínicos	75
Figura 3.10 Valores de coeficientes máximos de los componentes wavelets	76
Figura 3.11 Algoritmo de pre-procesamiento aplicado a una época de EEG	77
Figura 3.12 Cuantificación de patrones de complejidad en EEG	78
Figura 3.13 Gráfico de dispersión y coeficiente de correlación entre CBI, SE, y RE	80
Figura 3.14 Diagramas de cajas para patrones EEG asociados a eventos clínicos	81
Figura 3.15 Valores de CBI, SE, y RE a diferentes eventos clínicos	81
Figura 3.16 Comportamiento paradójico de SE y RE pero no en CBI	82

Figura 3.17 Patrones EEG y estados de profundidad anestésica	84
Figura 4.1 Árbol de decisión simple	90
Figura 4.2 Esquema de ensamble de clasificadores	91
Figura 4.3 Replicas de arranque y arboles de decisión	92
Figura 4.4 Esquema del método de ensamble Boosting secuencial	93
Figura 4.5 Retropropagación del error en Red Neuronal Artificial	94
Figura 4.6 Actualización de pesos en la Red Neuronal Artificial	95
Figura 4.7 Esquema de sistema de inferencia difusa	98
Figura 4.8 Grafico de Poincaré y variabilidad de la frecuencia cardíaca	102
Figura 4.9 Esquema de validación cruzada para k=3	103
Figura 4.10 Diagrama de cajas para probabilidad de prediccion de estado del paciente	103
Figura 4.11 Probabilidad de predicción pareada	104
Figura 4.12 Diagrama de cajas para Movimiento e incremento en dosis de fármacos	105
Figura 4.13 Valores conjuntos del índice CBI y SD1, SD2, CVI, CSI	106
Figura 4.14 Valores conjuntos del índice CBI y WC-LF(n),WC-HF(n)	107
Figura 4.15 Diagrama de cajas para presión arterial y saturación de oxígeno	108
Figura 4.16 Tamaño mínimo de hoja en árboles de decisión	108
Figura 4.17 Ensamble de clasificadores	109
Figura 4.18 Estructura multicapa de la Red Neuronal Artificial prealimentada	110
Figura 4.19 Entrenamiento de la Red Neuronal Artificial	111
Figura 4.20 Diseño de la Red Neuronal Artificial con validación cruzada	112
Figura 4.21 Estimación inicial de parámetros de las funciones de pertenencia	113
Figura 4.22 Superficies de respuesta en sistema de inferencia inicial	114
Figura 4.23 Curva ROC para la Red Neuronal Artificial	114
Figura 4.24 Seguimiento a pacientes	116
Figura 4.25 Patrones de actividad CBI, CSI, CVI	117
Figura 4.26 Diagrama general de algoritmo desarrollado	121
Figura 4.27 Implementación inicial del algoritmo en Real Time Target Machine – Speedgoat	122

## Índice de Tablas

	Pág.
Tabla 1.1 Mediciones estándar de variabilidad de la frecuencia cardiaca	29
Tabla 2.1 Parámetros de los modelos farmacocinéticos	44
Tabla 2.2 Parámetros para el cálculo del tamaño de muestra del diseño cruzado	47
Tabla 2.3 Descripción demográfica de pacientes	49
Tabla 2.4 Diferencias en varianzas	50
Tabla 3.1 Estadísticas descriptivas para EEG con artefactos y EEG en anestesia general	77
Tabla 3.2 Datos demográficos y tiempo de cirugía	80
Tabla 4.1 Respuestas hipotéticas y dianas de la red en entrenamiento	97
Tabla 4.2 Probabilidad de predicción pareada	104
Tabla 4.3 Desempeño de árbol de decisión	109
Tabla 4.4 Desempeño de ensamble de árboles de decisión	110
Tabla 4.5 Desempeño de Redes Neuronales Artificiales	112
Tabla 4.6 Desempeño del Sistema Neuro - Difuso Adaptativo	113
Tabla 4.8 Desempeño de clasificadores en profundidad anestésica	117
Tabla 4.9 Matriz de confusión	118

## Introducción

El monitoreo de la Profundidad Anestésica (PA) durante procedimientos quirúrgicos con anestesia general corresponde a uno de los actuales retos en el campo de la medicina. Usualmente la PA, clínicamente se determina mediante la interpretación de criterios extraídos del estado de conciencia, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, los movimientos corporales, el nivel de saturación de oxígeno y la respiración. En algunos casos, el especialista apoya su clasificación usando monitores de actividad cerebral que producen un índice con base en la actividad eléctrica cerebral que refleja el efecto de los fármacos anestésicos.

Para interpretar los estados de PA, es fundamental conocer los mecanismos biológicos que subyacen a este tema de investigación. Explicaciones de la génesis de la actividad eléctrica encefálica, interpretación de la electroencefalografía y del comportamiento de los fármacos usados durante procedimientos quirúrgico, son fundamentales para dilucidar este tipo de investigaciones. Considerando lo anterior, el presente trabajo dedica el primero y segundo capítulo a desarrollar estos puntos.

La Anestesia General (AG) es definida como un estado reversible inducido por fármacos caracterizado por pérdida de conciencia, amnesia, analgesia, inmovilidad, acompañada de estabilidad fisiológica y sin capacidad de respuesta incluso a estímulos dolorosos (1,2). La AG desempeña un papel de gran importancia en procedimientos quirúrgicos y es también uno de los procedimientos que representa mayor riesgo.

Una sobredosificación del agente anestésico puede inducir coma, toxicidades asociadas al tipo de agente anestésico ó incluso la muerte por colapso cardiovascular. Por otro lado una dosis inferior a la requerida puede dar lugar a respuestas catecolaminérgicas secundarias al estímulo quirúrgico con hipertensión, taquicardia, así como eventos de percepción intraoperatoria. Lo anterior puede dejar como secuelas: trastornos del sueño, depresión, pesadillas, ansiedad generalizada, miedo a hospitales y desarrollo de trastorno de estrés pos-traumático(3–5). En este contexto es de vital importancia hacer una buena clasificación del estado PA utilizando técnicas de monitoreo que hagan referencia al seguimiento continuo de la progresiva depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) y la disminución de la capacidad de respuesta a estímulos, para lo cual es importante el Sistema Nervioso Autónomo (SNA).

Adicionalmente y con relación al monitoreo de la PA, se hace necesario profundizar en el estudio de las técnicas aplicadas al análisis de señales biológicas del SNC y SNA durante procedimientos anestésicos. Los capítulos 3 y 4 muestran las formas de extracción de información de dichos sistemas usando señales biológicas de actividad eléctrica del encéfalo (evalúa el SNC), presión arterial y variabilidad de la frecuencia cardíaca (evalúan el SNA).

Las técnicas de Procesamiento Digital de Señales (PDS) se pueden dividir en dos grandes grupos:

- i) Análisis en dominio de la frecuencia: Transformada de Fourier (TF), Transformada Wavelet (TW), Entropía Espectral y biespectro.
- ii) Análisis en dominio del tiempo: Estadísticos descriptivos aplicados a las formas de onda de las señales, análisis no lineal de Poincaré y familias de entropía en el dominio temporal (Entropía Aproximada (ApEn), Entropía Muestral (SaEn) y Entropía Permutada (PE)).

El capítulo final muestra el diseño de un algoritmo que clasifica la PA a partir de la integración de la información extraída de las señales del SNC y del SNA. Adicionalmente en este capítulo se presentan para clasificación de estados de PA, métodos no paramétricos de aprendizaje automatizado como árboles de decisión, ensamble de clasificadores con métodos *bagging* y *boosting*, lógica difusa y redes neuronales artificiales. Estos clasificadores realizan un aprendizaje supervisado con base en los patrones de actividad de las señales biológicas para determinar con el menor error de clasificación el estado de PA del paciente durante procedimientos quirúrgicos.

Particularmente la investigación se centró en la técnica de Anestesia Total Intravenosa (ATIV).

### Pregunta de investigación

Una de las principales limitaciones de la anestesia es la inexacta e imprecisa valoración del nivel de PA. La titulación de las dosis necesarias del fármaco anestésico para llevar el paciente a un plano de profundidad adecuado, se puede ver comprometida en muchas ocasiones por la mala interpretación de estado de PA del paciente. Estos hechos han estimulado la necesidad de desarrollar un algoritmo que permita un seguimiento fiable de la profundidad anestésica del paciente durante un acto quirúrgico o durante su internación en unidades de cuidado intensivo. La clasificación del estado de PA, apunta a ser un tema de valor en la investigación para proveer un mejor cuidado del paciente, reduciendo la incidencia de eventos adversos asociados a la anestesia general.

La problemática actual en el diseño de monitores de profundidad anestésica basados en actividad cortical como medida indirecta de la conciencia, se centra en la aplicación de técnicas matemáticas para la extracción de información de EEG. Sin embargo, la literatura revela instancias en que el patrón de EEG se encuentra desasociado del estado de PA del paciente (6,7). Por lo anterior, la señal EEG asociada a otras variables de actividad autónoma podría evidenciar con mayor precisión el estado del paciente. De esta forma se podrían obtener más “ventanas” hacia el circuito neural que determina la PA del paciente. Por lo anterior, la pregunta de investigación se aborda como:

*¿Es posible clasificar los estados de profundidad anestésica, al evaluar en conjunto la actividad de los sistemas nervioso central y autónomo, en el paciente quirúrgico durante la utilización de anestesia total intravenosa?*



## Objetivos

### Objetivo general:

- Diseñar un algoritmo de clasificación de la profundidad anestésica, que utilice patrones de actividad de los sistemas nerviosos central y autónomo, para pacientes quirúrgicos sometidos a anestesia general del tipo total intravenoso.

### Objetivos específicos:

- Analizar el método de anestesia total intravenosa y modelos de farmacocinética empleados en las bombas de infusión controladas por objetivo.
- Diseñar un algoritmo con aplicación de técnicas de procesamiento digital de señales para extraer patrones de actividad del sistema nervioso central, mediante la evaluación de la señal de EEG.
- Diseñar un algoritmo con aplicación de técnicas de procesamiento digital de señales para extraer patrones de actividad del sistema nervioso autónomo, mediante la evaluación de la señal de variabilidad de la frecuencia cardíaca y presión arterial.
- Diseñar un clasificador de profundidad anestésica para integrar los algoritmos de extracción de patrones de actividad del sistema nervioso central y autónomo aplicando validación cruzada.

## Metodología General

El objetivo general de la investigación es alcanzado mediante el desarrollo de tres fases, cada una con métodos específicos detallados en las respectivas secciones. En términos generales se realizaron dos estudios clínicos, con respectiva aprobación de comité de ética, y consentimiento informado.

Inicialmente los fundamentos fisiológicos que subyacen la investigación en profundidad anestésica son explorados. Seguidamente se abordan los modelos de farmacocinética empleados en la técnica de anestesia total intravenosa, para lo cual se desarrolló un estudio en el que un mismo paciente a través de una intervención clínica experimenta anestesia total intravenosa con dos modelos farmacocinéticos distintos. Los detalles de este estudio se presentan en la primera fase. Se diseñó un segundo estudio principalmente de carácter observacional sobre el cual se centra el desarrollo de los algoritmos (fases 2 y 3), se administra anestesia total intravenosa con un modelo de farmacocinética específico. En ambos estudios clínicos fueron recolectadas las señales de electroencefalograma, electrocardiograma, presión arterial, saturación de oxígeno y los índices del módulo de entropía (*General Electric, Datex-Ohmeda*).

(i) La primera fase correspondió al análisis de las técnicas actuales de monitoreo de la PA,

cuando se utilizan los dos modelos más usados en la administración del fármaco propofol durante la técnica de anestesia total intravenosa. Se diseñó e implementó un estudio clínico (Anexo 1) de la variabilidad de la profundidad anestésica estimada con el módulo de entropía (Datex-Ohmeda) (8) en función de los modelos farmacocinéticos propuestos por Marsh (9) y Schnider (10). Las bases teóricas y los hallazgos se presentan en el capítulo 2: “Anestesia”. El estudio fue aprobado por el respectivo comité de ética institucional, como anexos se presenta el correspondiente consentimiento informado (Anexo 5), y el acta de aprobación del comité de ética (Anexo 6).

(ii) En la segunda fase se analizó la información obtenida del SNC y se desarrolló un algoritmo para seguimiento de la actividad eléctrica cerebral con base al estudio cuantitativo de la señal de EEG. El algoritmo dio lugar al índice *Complexity Brainwave Index* (CBI), el cual tiene por objetivo cuantificar los patrones de actividad eléctrica cerebral asociados a progresivos estados de profundidad anestésica. Las contribuciones del índice CBI, y las técnicas matemáticas implementadas en el procesamiento digital de la señal EEG se presentan en el capítulo 3 “Análisis de EEG y Complexity Brainwave Index”.

(iii) La tercera fase tuvo como objetivo integrar la información extraída de SNC y SNA a través de métodos de aprendizaje automatizado con el objetivo de clasificar la profundidad anestésica del paciente durante un procedimiento quirúrgico. Los fundamentos teóricos y el diseño de clasificadores de patrones son presentados en el capítulo 4: “Clasificación de la profundidad anestésica”. Las fases (ii) y (iii) son derivadas de un estudio clínico (Anexo 2) aprobado por el respectivo comité de ética institucional, como anexos se presentan el correspondiente consentimiento informado (Anexo 7), y el acta de aprobación del comité de ética (Anexo 8).

### **Adquisición de señales**

En salas de cirugía, fueron inicialmente verificadas las impedancias de los electrodos empleados en la adquisición de las señales de EEG y ECG. Para la captura de la señal EEG se utilizó el sensor de entropía de referencial unilateral con electrodo explorador en la posición FT10 (región fronto-temporal) y electrodo de referencia en la posición FPz (fronto-polar), lográndose así un trazado EEG monocanal. También fue verificado el correcto funcionamiento del sensor de presión arterial no invasiva.

Seguidamente, la adquisición de las señales biológicas fue iniciada 4 minutos antes de iniciar el procedimiento anestésico. El software Datex-Ohmeda S/5TM Collect (11) recibe la información desde el dispositivo Datex- Ohmeda S/5TM Advance Anesthesia Machine por comunicación serial y permite realizar un almacenamiento digital de los datos para posterior procesamiento off-line. Después de confirmada la calidad de la adquisición de las señales, el registro se mantuvo durante todo el acto quirúrgico; adicionalmente los eventos clínicos como ajuste de dosis en los fármacos y movimientos del paciente como respuesta a la estimulación quirúrgica ocurridos durante el procedimiento fueron registrados.

Las señales EEG y ECG fueron muestreadas a 300 Hz, y la presión sanguínea no invasiva fue evaluada en intervalos de 2.5 minutos.

## **Análisis de la información**

Las señales biológicas son fuente de rica información, que al ser debidamente procesadas tienen gran potencial para desarrollar nuevas técnicas y dispositivos que brinden soporte al diagnóstico, monitorización, y tratamiento médico. Inicialmente las señales adquiridas deben ser acondicionadas para su correcta interpretación. Primero, se debe implementar una etapa de pre-procesamiento para posteriormente realizar un procesamiento y análisis.

El software Matlab (11) fue empleado para evaluar la información asociada a los modelos farmacocinéticos durante anestesia total intravenosa, y en el desarrollo de algoritmos con base en técnicas de procesamiento digital de señales.

La Información extraída de la señal EEG y de actividad autonómica fue integrada aplicando clasificadores de patrones como árboles de decisión, *bagging*, *boosting*, lógica difusa y redes neuronales artificiales. Finalmente, se realizó una evaluación comparativa para reportar el clasificador de patrones que mejor desempeño tuvo en términos de lograr el menor error de clasificación durante el proceso de validación cruzada.

A manera de seguimiento al paciente, se realizó una entrevista sencilla, a los tres días siguientes al procedimiento quirúrgico, basada en el test propuesto por Brice et al.,(12) (Anexo 9):

- ¿Qué fue lo último recordado antes de quedarse dormido?
- ¿Qué fue lo primero recordado al despertarse?
- ¿Puede recordar algo entre los dos periodos?
- ¿Tuvo algún sueño durante la cirugía?

Este seguimiento postoperatorio permitió una identificación posterior de pacientes que experimentaron una anestesia muy profunda o superficial.

## **Producción Académica**

A continuación se presentan los productos académicos derivados de la presente investigación

### **Artículos científicos en revistas indexadas:**

(13) Mosquera-Dussan OL, Botero-Rosas DA, Cagy M, Henao-Idarraga RD. *Nonlinear analysis of the electroencephalogram in depth of anesthesia. Rev Fac Ing Univ Antioquia. 2015;(75):45–56. (Anexo 2)*

(14) Mosquera-Dussán O, Cárdenas A, Botero-Rosas D, Yepes A, Oliveros H, Henao R, et al. *Randomized cross-over clinical trial comparing two pharmacokinetic models of propofol using entropy indices. Colomb J Anesthesiol 2016;(3):194 –202. (Anexo 1)*

#### **Artículo científico sometido a revista indexada:**

(15) Mosquera-Dussán OL, Botero-Rosas DA, Cagy M. *Electroencephalogram complexity patterns analysis during total intravenous general anesthesia. J Med Biol Eng. 2016;Submitted (x):xx – xx (Anexo 3)*

#### **Estudio de Patente:**

(16) *Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación (Vision OTRI). BRIGADA DE PATENTES: RECOMENDACIONES GENERALES. Universidad de La Sabana. 2016. (Anexo 10)*

#### **Registro de soporte lógico-software**

(17) Mosquera-Dussán OL, Botero-Rosas DA. *Registro De Soporte Logico-Software : Complexity State of Consciousness Monitor USabana. Bogotá D.C.; 2014. (Anexo 11)*

#### **Capítulo de libro publicado**

(18) Peña K, Castelblanco I, Mosquera OL, Moreno CH. *Actividad eléctrica cerebral en consumidores universitarios de Cannabis sativa. En: Efectos fisiológicos de Cannabis sativa en universitarios consumidores. Primera ed. Bogotá D.C.: Editorial UD. Universidad Distrital Francisco Jose de Caldas, Centro de Investigación y Desarrollo Científico; 2016. p. 153–73.*

#### **Memorias y participación en eventos académicos:**

(19) Mosquera-Dussán OL, Botero-Rosas DA. *Mathematical Indexes in Deep of Anesthesia Based on EEG Digital Signal Processing Using Wavelet Transformation, Neural Networks, and Entropy Techniques. En: VII Seminario Internacional de Ingeniería Biomédica. Bogotá D.C., Colombia: Ediciones Uniandes; 2014. p. 59–60.*

(20) Mosquera OL, Botero DA, Cagy M. *Mathematical Entropy Indices to Monitor States of Consciousness During Total Intravenous General Anesthesia. En: 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Late-Breaking Research Papers: Biomedical Signal Processing. Chicago, United States; 2014. p. 1–2*

(21) Mosquera-Dussán OL. *Seizure Detection in 34 channels EEG record. En: Día Matlab Colombia. Bogotá D.C., Colombia: Componentes Electronicas LTDA, Universidad Antonio Nariño sede Federmán; 2012*

(22) Mosquera OL, Botero DA, Cagy M. *Nonlinear Analysis of the Electroencephalogram in Deep of Anaesthesia. En: Jornadas de Socialización de Resultados de Investigación. Chía, Cundinamarca: Universidad de La Sabana; 2013.*

(23) Mosquera OL, Botero DA, Cagy M. *Consciousness During Total Intravenous General Anesthesia. En: Jornadas de Socialización de resultados de investigación. Chía, Cundinamarca: Universidad de La Sabana; 2015. Reconocimiento como Mejor trabajo presentado.*

(24) Henao RD, Botero-Rosas DA, Mosquera OL, Yepes A, Oliveros H, Rios F. *Propuesta de Investigación: Comparación de los modelos farmacocinéticos de Marsh y Schnider aplicados en anestesia total intravenosa en el seguimiento de profundidad anestésica mediante índice de entropía en pacientes que asisten a la Clínica Universidad d.* En: XXXI Congreso Colombiano de Anestesiología y Reanimación - 2do Lugar en Concurso: Cofinanciación de propuestas de Investigación. Cartagena, Colombia: Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación; 2013. p. 1–20

(25) Mosquera-Dussán OL. *Jurado Evaluador de cinco propuestas de investigación del concurso Jorge Colmenares.* En: XXXII Congreso Colombiano de Anestesiología y Reanimación. Cali, Colombia: Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación; 2015.

### **Solicitud de Patente**

(26) Mosquera-Dussán OL., Botero-Rosas DA, PROCESO PARA CLASIFICAR LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA EN INTERVENCIONES CON ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA, Solicitud de Patente de Invención Nacional, Numero de patente: NC2016/0002707. 2016.

### **Otro artículo publicado**

(27) Botero-Rosas DA, Mosquera-Dussán OL. Monitoring the Depth of Anesthesia and Current Technology. *J Anest & Inten Care Med.* 2017; 1(5):555572.

### **Apoyo en formación académica**

Asesor de procesamiento digital de señales biológicas  
Especialización en Anestesiología - Universidad de La Sabana  
Trabajo de grado: "*Comparación de los modelos farmacocinéticos de Marsh y Schnider aplicados en anestesia intravenosa total en el seguimiento de profundidad anestésica mediante índice de entropía en pacientes que asisten a la Clínica Universidad de la Sabana llevados a cirugía ortopédica de miembro superior e inferior*"  
Persona asesorada: Andrés Yepes, MD, Anestesiólogo.

Asesor de procesamiento digital de señales biológicas  
Grupo de Investigación Neurociencias GINUD  
Licenciatura en Biología - Universidad Distrital Francisco José de Caldas  
Trabajo de grado: "*Efectos fisiológicos de cannabis Sativa a nivel cerebral, cardíaco y pulmonar en estudiantes universitarios consumidores, con edades de 18 a 30 años*".  
Personas asesoradas:  
Wendy Katherine Peña Maldonado, Licenciada en Biología.  
Ivone Alexandra Castelblanco, Licenciada en Biología.

### **Referencias**

1. Apfelbaum JL, Arens JF, Cole DJ, Connis RT, Domino KB, Drummond JC, et al. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society

- of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*. 2006;104(4):847–64.
2. Brown E, Lydic R, Schiff N. General Anesthesia, Sleep, and Coma. *N Engl J Med*. 2011;363(27):2638–50.
  3. Osterman JE, Hopper J, Heran WJ, Keane TM, van der Kolk B a. Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23:198–204.
  4. Luengo J. V, Zapata P. C, Delfino A, Calderón J, González M. Awareness, consecuencias de una experiencia estresante. *Rev Med Chil*. 2010;138:352–7.
  5. Nickalls RWD, Mahajan RP. Editorial: Awareness and anaesthesia: Think dose, think data. *Br J Anaesth*. 2010;104(1):1–2.
  6. Voss L, Sleight J. Monitoring consciousness: the current status of EEG-based depth of anaesthesia monitors. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(3):313–25.
  7. Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, Gouvitsos F a, Witjas T, Regis JM, et al. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology*. 2007;107(2):202–12.
  8. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:154–61.
  9. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1991;67(1):41–8.
  10. Schnider T, Minto C, Pedro L, Dds DB, Steven L, Elizabeth J. The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers Methods Study Design. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1170–82.
  11. MathWorks. *Matlab - Language Reference Manual*. Vol. r2015b. 2015. p. 772.
  12. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1970;42:535–42.
  13. Mosquera-Dussan OL, Botero-Rosas DA, Cagy M, Henao-Idarraga RD. Nonlinear analysis of the electroencephalogram in depth of anesthesia. *Rev Fac Ing Univ Antioquia*. 2015;(75):45–56.
  14. Mosquera-Dussán O, Cárdenas A, Botero-Rosas D, Yepes A, Oliveros H, Henao R, et al. Randomized cross-over clinical trial comparing two pharmacokinetic models of propofol using entropy indices. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2016;44(3):194–202.
  15. Mosquera-Dussán OL, Botero-Rosas DA, Cagy M. Electroencephalogram complexity patterns analysis during total intravenous general anesthesia. *J Med Biol Eng*. 2016;Submitted(x):xx–xx.
  16. Investigación O de T de R de. *BRIGADA DE PATENTES: RECOMENDACIONES GENERALES*. Universidad de La Sabanal. 2016.

17. Mosquera-Dussán OL, Botero-Rosas DA. Registro De Soporte Logico - Software : Complexity State of Consciousness Monitor USabana. Bogotá D.C.; 2014.
18. Peña K, Castelblanco I, Mosquera OL. Actividad eléctrica cerebral en consumidores universitarios de Cannabis sativa. En: Moreno Durán CH, Castelblanco I, Peña K, Sandoval M, Zamudio J, Prieto A, editores. Efectos fisiológicos de Cannabis sativa en universitarios consumidores. Primera ed. Bogotá D.C.: Editorial UD, Universidad Distrital Francisco Jose de Caldas, Centro de Investigación y Desarrollo Científico; 2016. p. 153–73.
19. Mosquera-Dussán OL, Botero-Rosas DA. Mathematical Indexes in Deep of Anesthesia Based on EEG Digital Signal Processing Using Wavelet Transformation, Neural Networks, and Entropy Techniques. En: VII Seminario Internacional de Ingeniería Biomédica. Bogotá D.C., Colombia: Ediciones Uniandes; 2014. p. 59–60.
20. Mosquera OL, Botero DA, Cagy M. Mathematical Entropy Indices to Monitor States of Consciousness During Total Intravenous General Anesthesia. En: 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Late-Breaking Research Papers: Biomedical Signal Processing. Chicago, United States; 2014. p. 1–2.
21. Mosquera-Dussán OL. Seizure Detection in 34 channels EEG record. En: Día Matlab Colombia. Bogotá D.C., Colombia: Componentes Electronicas LTDA, Universidad Antonio Nariño sede Federmán; 2012.
22. Mosquera OL, Botero DA, Cagy M. Nonlinear Analysis of the Electroencephalogram in Deep of Anaesthesia. En: Jornadas de Socialización de Resultados de Investigación. Chía, Cundinamarca: Universidad de La Sabana; 2013.
23. Mosquera OL, Botero DA, Cagy M. Consciousness During Total Intravenous General Anesthesia. En: Jornadas de Socialización de resultados de investigación. Chía, Cundinamarca: Universidad de La Sabana; 2015.
24. Henao RD, Botero-Rosas DA, Mosquera OL, Yepes A, Oliveros H, Rios F. Propuesta de Investigación: Comparación de los modelos farmacocinéticos de Marsh y Schnider aplicados en anestesia intravenosa total en el seguimiento de profundidad anestésica mediante índice de entropía en pacientes que asisten a la Clínica Universidad d. En: XXXI Congreso Colombiano de Anestesiología y Reanimación - 2do Lugar en Concurso: Cofinanciación de propuestas de Investigación. Cartagena: Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación; 2013. p. 1–20.
25. Mosquera-Dussán OL. Jurado Evaluador de cinco propuestas de investigación del concurso Jorge Colmenares. En: XXXII Congreso Colombiano de Anestesiología y Reanimación. Cali: Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación; 2015.
26. Mosquera-Dussan OL., Botero-Rosas DA, PROCESO PARA CLASIFICAR LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA EN INTERVENCIONES CON ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA, Solicitud de Patente de Invención Nacional, Numero de patente: NC2016/0002707. 2016.
27. Botero-Rosas DA, Mosquera-Dussán OL. Monitoring the Depth of Anesthesia and Current Technology. J Anest & Inten Care Med. 2017; 1(5):555572.





## Capítulo 1: Fundamentos Fisiológicos

### Resumen

En este capítulo se describen las señales de electroencefalografía y variabilidad de la frecuencia cardíaca en un contexto biológico. Aspectos generales de la anatomía cerebral son abordados con el fin de estudiar las bases fisiológicas de conciencia y respuesta autónoma durante la profundidad anestésica. Al inicio, el capítulo explora la génesis de la actividad eléctrica encefálica, los diferentes estadios del sueño con relación a los patrones electroencefalográficos y los mecanismos envueltos en la generación de los ritmos cerebrales. Seguidamente, se aborda el sistema nervioso autónomo y su relación con la profundidad anestésica. Al final se presenta una introducción a los dispositivos actualmente empleados para realizar monitoreo de profundidad anestésica, con base en el análisis de la actividad eléctrica cerebral. Los circuitos neurales formados entre la corteza cerebral, el tálamo y la formación reticular, reciben en este capítulo especial énfasis.

### 1.1 Histología y anatomía general del encéfalo

Las células del sistema nervioso pueden dividirse en dos tipos: células nerviosas o neuronas y células de sostén llamadas neuroglia o simplemente glía. Las células nerviosas están especializadas en la generación y conducción de potenciales eléctricos a cortas y largas distancias. Por el contrario, las células de sostén que superan en número a las neuronas, no contribuyen directamente al señalamiento eléctrico; no obstante tienen varias funciones esenciales en el encéfalo en desarrollo y del adulto para ayudar en la creación y propagación de los potenciales eléctricos (1).

La organización celular básica de las neuronas se asemeja a la de otras células; sin embargo, estas se distinguen por su especialización para mantener comunicación intercelular. El signo más evidente de esta especialización se evidencia por la ramificación extensa de neuronas en arborización compleja de dendritas que surgen del cuerpo de la célula neuronal. Las dendritas son la diana primaria de las eferencias sinápticas desde otras neuronas.

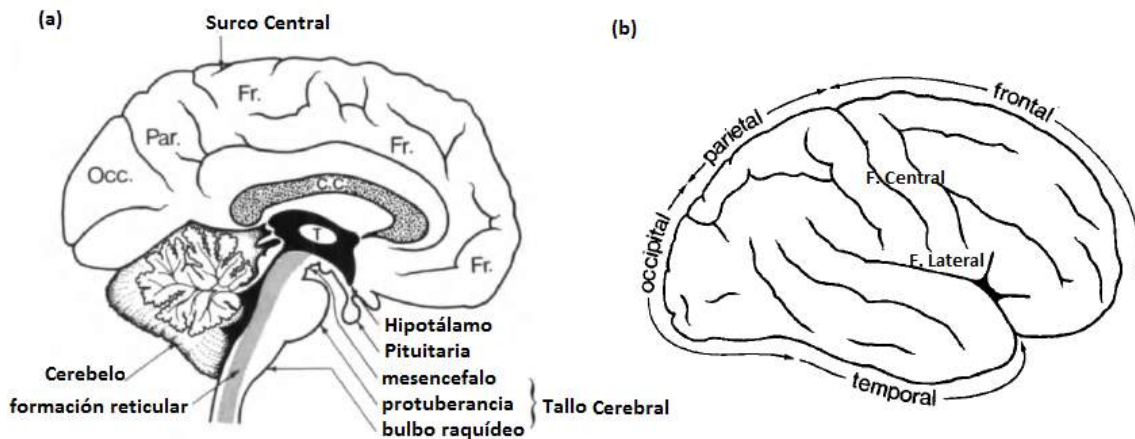
La forma y tamaño de las neuronas es variable, pero todas presentan las mismas subdivisiones:

- (i) El soma o cuerpo celular, contiene el núcleo, aparato de Golgi y cuerpos de Nissl. Aparte de dirigir las actividades metabólicas de la neurona, el soma también recibe información proveniente de otras neuronas a través de sinapsis en su superficie.
- (ii) Las dendritas mencionadas anteriormente, están especializadas en recibir entradas de otras neuronas mediante numerosas conexiones sinápticas.
- (iii) El axón, procesa el envío de impulsos a otras células nerviosas, algunos axones se

encuentran rodeados por capas de mielina derivados de la neuroglia lo cual incrementa substancialmente la velocidad de propagación del impulso eléctrico.

(iv) La sinapsis, es una interface entre dos neuronas, donde las respectivas membranas son separadas por una pequeña distancia, típicamente de 200 Angstroms, el terminal de axón contiene varios orgánulos incluyendo vesículas sinápticas, las cuales son estructuras esféricas que contienen los denominados neurotransmisores (1).

En términos anatómicos, el encéfalo consta de un cerebro con dos hemisferios, un cerebelo y un tallo cerebral. Este último se divide en mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo (Figura 1.1a).



**Figura 1.1** Anatomía general del cerebro. a) Principales estructuras, b) división de la corteza en 4 lóbulos, frontal, parietal, occipital, temporal. Tomado de Kiloh L., et al.(1977) (1).

En el tallo cerebral y a lo largo de su región central se observa un complejo difuso de células nerviosas y fibras denominadas formación reticular. Estas, se disponen en dirección rostral y hacen sinapsis con el tálamo (T en Figura 1.1.a). Este último, es un gran núcleo de células nerviosas localizado en la base de cada hemisferio cerebral que tiene conexión con la corteza cerebral. Con relación a los hemisferios cerebrales, sus cortezas son divididas por surcos anatómicos. Los más grandes son el surco central también conocido como fisura central o cisura de Rolando, y el surco lateral también conocido como fisura lateral o cisura de Silvio. Estos accidentes topográficos de la corteza cerebral han sido usados para subdividir el cerebro en lóbulo frontal, parietal, occipital y temporal (Figura 1.1b). Los hemisferios cerebrales están conectados entre sí por una considerable banda de fibras nerviosas denominada como el cuerpo caloso (C.C. en Figura 1.1a).

**Corteza cerebral:** La corteza cerebral presenta una alta diversidad estructural, neuroquímica y funcional, puede considerarse como un sistema interactivo fundamentado en sus interconexiones entre neuronas excitatorias (piramidales) y GABAérgicas (interneuronas). La corteza cerebral interactúa con aferentes moduladores provenientes de diferentes núcleos del tallo cerebral. El tálamo proporciona a la corteza vías excitatorias asociadas a información proveniente de los sentidos, sistema motor y visceral (2).

La definición de áreas sensoriales y motora en la corteza se presenta en la Figura 1.2.

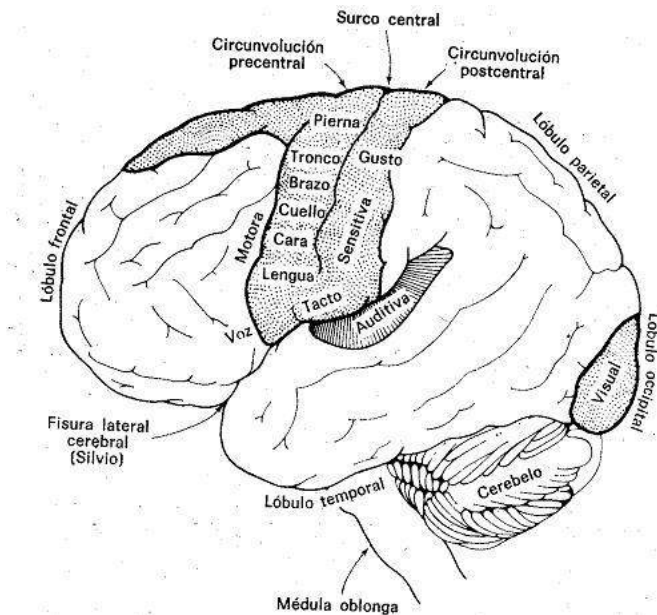


Figura 1.2 Áreas definidas en la corteza cerebral. Tomado de Kiloh L., et al.(1977) (1).

En adición a los mapas citoarquitectónicos clásicos de Brodman y Walker (1940) (3), usados ampliamente en estudios estructurales y de imágenes (4,5). La corteza cerebral puede considerarse como un sistema ampliamente interconectado. Un sector de la corteza a través de sus axones se integra al sector inervado. Así, estrictamente dónde empieza y termina un área es imposible de definir (2).

**Tálamo:** Ya ha sido mencionada la importancia del tálamo en relación a la función cortical, el tálamo está formado por varios núcleos, algunos de ellos son específicos en el sentido que proyectan conexiones a áreas relativamente pequeñas del hemisferio cerebral: El cuerpo geniculado medial, que se proyecta al área auditiva; EL cuerpo geniculado lateral, a las áreas visuales; El núcleo medial posteroventral, a las regiones somáticas que representan la cara; El núcleo lateral posteroventral, a las áreas somáticas que representan el tronco y las extremidades; El núcleo ventral lateral, a la zona motora primaria. El núcleo pulvinar, que proyecta a la corteza temporoparietal; El núcleo dorsomedial, que envía fibras a la corteza orbital del lóbulo frontal.

Los núcleos mencionados anteriormente, han sido ampliamente estudiados dado que tienen prominentes vías de fibras nerviosas que conducen a regiones concretas de la corteza. En contraste, la estimulación de núcleos no específicos activa grandes y múltiples áreas de la corteza ipsilateral y en algunas ocasiones también de la corteza contralateral. Los principales núcleos no específicos son: El núcleo centromedial, el parafascicular y el núcleo anterior ventral (1).

**Formación Reticular:** La formación reticular es un gran complejo de las células nerviosas que ocupa la región central de todo el tallo cerebral (es decir, el mesencéfalo, protuberancia y el bulbo raquídeo). Reciben la información relativa a toda la gama de sensaciones a través

de las siguientes conexiones: Tracto espinorreticular (trae información de la piel y tejidos profundos de las extremidades y el tronco), núcleo del tracto espinal del trigémino (trae información a partir de los tejidos de la cara), núcleos cocleares (recibe información auditiva), núcleos vestibulares (recibe información del equilibrio y posición de la cabeza), colículo superior y techo óptico (recibe información visual). Además, las células reticulares aceptan entradas de las áreas sensoriales y motoras de la corteza, así como del globo pálido y del hipotálamo.

La gran cantidad de conexiones sinápticas que alimentan a la formación reticular hacen posible que grupos de células respondan a diferentes formas de estimulación. Ejemplo de esto son los *clicks* sonoros, *flash* de luz, o presión sobre la piel. Se presume que las células reticulares realizan una función integradora. Sin embargo, las amplias conexiones de axones reticulares individuales permiten que las células coordinen actividad neuronal en amplias zonas del cerebro, entre las funciones específicas de las neuronas reticulares está el control de la excitabilidad cortical.

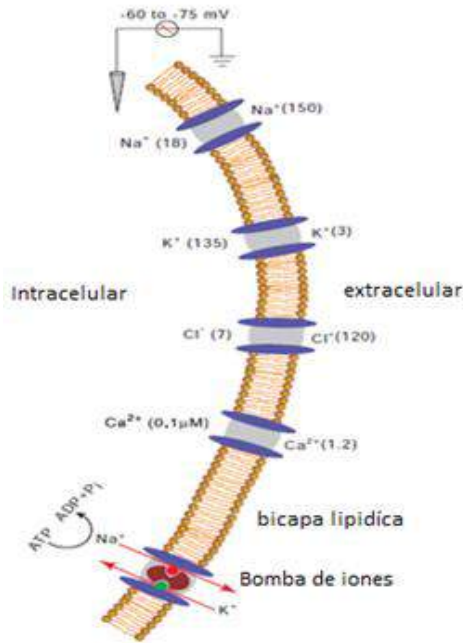
Las neuronas reticulares también están involucradas en la regulación de los sistemas cardiovascular y respiratorio, en el control del tono muscular y el movimiento. La formación reticular es particularmente sensible a los anestésicos y otros agentes metabólicos, posiblemente debido a las vías polisinápticas complejas dentro de su estructura (1).

## 1.2 Actividad Eléctrica de las Neuronas

La actividad neuronal en el cerebro es un proceso acoplado al flujo de iones a través de membranas celulares, resultando en excitación y/o inhibición de la célula. La comunicación neuronal dentro del cerebro se basa en la compartimentación de iones divididos por membranas celulares, la permeabilidad de las membranas y la distribución de iones son los factores que determinan el movimiento de iones a través de la membrana celular (MC), y por lo tanto ejercen una mayor influencia en la señalización.

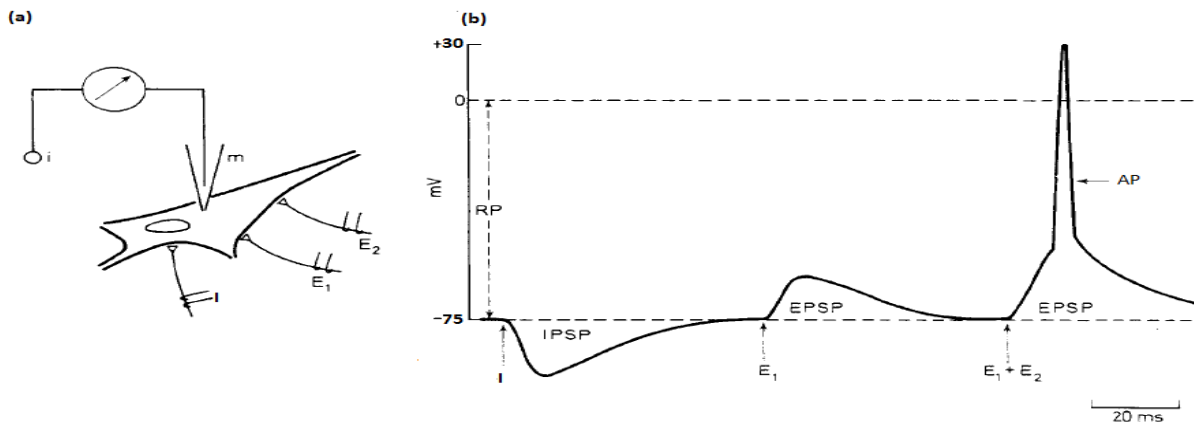
Mientras una neurona no esté enviando un impulso eléctrico se dice que está en "reposo" y su interior es negativo con relación al exterior. En este estado, la membrana presenta una mayor permeabilidad a los iones de potasio (K<sup>+</sup>) y se le dificulta la conductibilidad de los iones de cloro (Cl<sup>-</sup>) y de sodio (Na<sup>+</sup>). La bomba de energía sodio-potasio ATPasa permite expulsar 3 iones de Na<sup>+</sup> por cada 2 iones de K<sup>+</sup> que se introducen a la neurona (Figura 1.3) durante la recuperación de la polaridad de la MC. El balance de los flujos iónicos resulta en el potencial de reposo (aproximadamente -75 mV). Como resultado, en reposo hay relativamente más iones de sodio en el exterior de la neurona, y más iones de potasio en su interior.

Las rápidas transiciones del potencial de membrana pueden ser empleadas como mecanismo para la transmisión de señales. El potencial varía en respuesta a la interacción con estímulos provenientes de distintas neuronas. Estos estímulos pueden ser inhibitorios, generadores de hiperpolarización o excitatorios, productores de despolarización. La despolarización acerca el potencial de membrana al umbral de disparo de un potencial de acción.



**Figura 1.3** Distribución diferencial de iones en el interior y exterior de la membrana celular, se muestran canales iónicos para  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , y  $\text{Ca}^{2+}$ , así como la bomba de  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ . Las concentraciones de los iones (mili moles excepto para el calcio intracelular  $\text{Ca}^{2+}$ , micro moles) son presentadas en paréntesis. El potencial de equilibrio (E) típico es indicado. Tomado de Larry R., et al. (2013) (6).

El potencial de acción es producto de la sumatoria (temporal/espacial) de varios estímulos excitatorios e inhibitorios. La Figura 1.4 presenta un esquema de la generación de un potencial de acción.



**Figura 1.4** Generación de potencial de acción. a) Técnica para registro de potencial de membrana de una neurona cortical con micro electrodo intracelular (m), y un electrodo extracelular de referencia (i).  $E_1$  y  $E_2$  representan dos grupos de axones excitatorios, e I a un grupo inhibitorio. b) Potencial de membrana en reposo, seguida estimulación de axones inhibitorios (I), un grupo de axones excitatorios ( $E_1$ ), y ambos grupos de axones excitatorios ( $E_1 + E_2$ ). RP: potencial de reposo; AP: potencial de acción; IPSP: potencial pos-sináptico inhibitorio; EPSP: potencial pos-sináptico excitatorio. Tomado de Kiloh L., et al. (1977) (1).

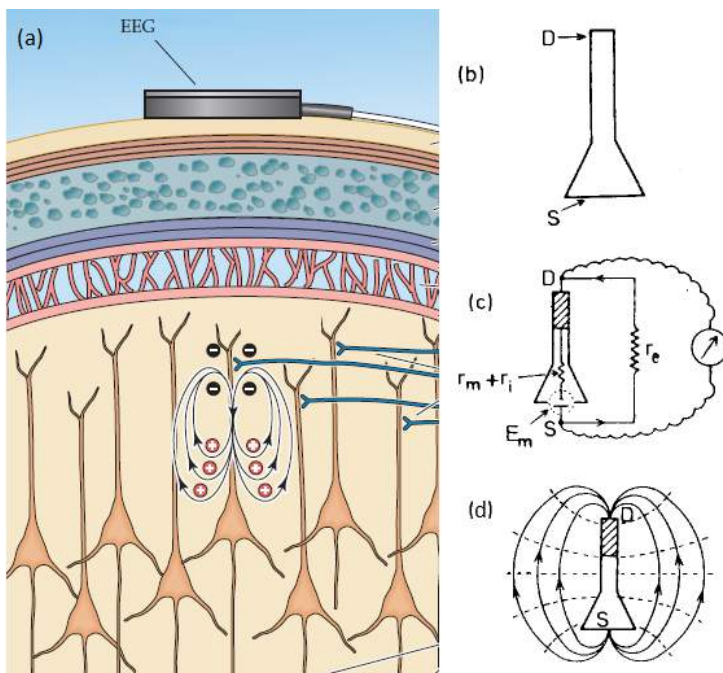
### 1.3 Electroencefalograma

Las bases neurofisiológicas que subyacen a la señal EEG son resumidas en los siguientes cuatro puntos(1):

1. Las ondas registradas en la superficie del cuero cabelludo corresponden principalmente a la sumatoria de potenciales sinápticos generados por células piramidales de la corteza cerebral.
2. Los potenciales sinápticos registrados son las respuestas de células corticales a descargas rítmicas provenientes del tálamo.
3. La frecuencia y tamaño de la descarga talámica es determinada por arreglos especiales de interconexiones excitatorias e inhibitorias entre las células talámicas.
4. Durante la "activación", entradas provenientes de la formación reticular anulan las descargas rítmicas en los núcleos talámicos y causan desincronización en los potenciales corticales.

El EEG es la representación eléctrica temporal de la sumatoria de la actividad pos-sináptica excitatoria e inhibitoria de la neuronas. Las diferencias de potencial registradas provienen principalmente de células piramidales, las cuales tienen largas dendritas perpendiculares a la superficie de la corteza, esta geometría permite la sumatoria de millones de diferencias de potencial.

En la Figura 1.5a se ha representado una célula piramidal en términos del soma (S), y la Dendrita apical (D). En reposo, la membrana de las células se encuentra uniformemente polarizada, siendo el interior alrededor de -75 mV con respecto al exterior.



**Figura 1.5** Registro EEG. a. Sitio de registro de electrodo EEG y dipolos formados por neuronas piramidales. b, c, d, génesis de potencial alrededor de una célula piramidal ver texto para explicación. Parte a tomada de Purves D., et al. (2004) (7), y partes b, c, d tomadas de Kiloh L., et al.(1977) (1).

Supongamos que una entrada excitatoria causa una despolarización completa de la extremidad de la dendrita apical, es decir el potencial de membrana se hace cero. La célula piramidal se comportará como un dipolo -una estructura elongada con una diferencia de potencial a través de sus extremos. Dado que tanto el protoplasma celular y el fluido extracelular contienen iones difusibles, una corriente fluirá entre el soma normalmente polarizado (fuente) y la dendrita apical despolarizada (sumidero) (Figura 1.5b).

De manera simplificada y sin considerar efectos de capacitancia de membrana, por ley de Ohm, la magnitud de la corriente sináptica ( $I$ ) será directamente proporcional al potencial de membrana en S ( $E_m$ ) e inversamente proporcional a la suma de la resistencia interna  $r_i$  (protoplásmica), la resistencia externa  $r_e$  (fluido extracelular), y la resistencia de membrana  $r_m$  (Ec. 1.1).

$$I = \frac{E_m}{r_i + r_e + r_m} \quad (\text{Ec. 1.1})$$

Tomado de Kiloh L., et al.(1977) (1).

En cualquier punto dentro del volumen de fluido alrededor de la célula existirá un potencial intermedio entre los potenciales de S y D figura 1.5c. Los electrodos usados en electroencefalografía promedian los potenciales proyectados en la superficie del cuero cabelludo por varios dipolos subyacentes. En consecuencia, un cambio en la diferencia de potencial registrado indica la creación de un gran número de dipolos orientados de manera similar. En términos fisiológicos, significa que grandes grupos de células piramidales han sido simultáneamente excitados o inhibidos (7).

Históricamente, los primeros análisis de EEG consistían en la descripción de las principales oscilaciones en términos de amplitud, forma y duración. Clásicamente, esto produjo cuatro tipos de ritmos en el EEG (Figura 1.6)

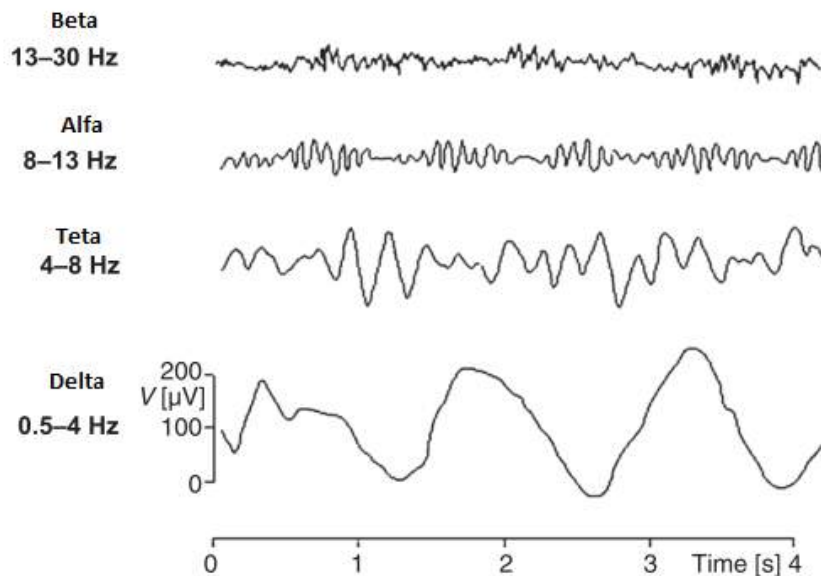


Figura 1.6 Principales ritmos que constituyen el EEG. Tomado de Constant I. y Sabourdin N. (2012) (8)

**Ritmo Beta:** Caracterizado por oscilaciones rápidas entre 13-30 Hz, es el trazado característico de un sujeto en estado de vigilia que está pensando activamente.

**Ritmo Alfa:** Es el primer ritmo descrito históricamente (9), corresponde al de un sujeto en vigilia con los ojos cerrados, en estado de relajación, o meditación, su rango de frecuencia se define entre 8 y 13 Hz. Se ha propuesto que este ritmo es el resultado de interacciones en redes cortico-talámicas.

**Ritmo Teta:** Este ritmo es observado en la fase de sueño ligero y podría representar la acción inhibitoria de interneuronas GABAérgicas que interactúan con la red cortico-talámica. Su rango en frecuencia está entre 4 y 7 Hz.

**Ritmo Delta:** Corresponde a oscilaciones lentas menores a 4 Hz, este ritmo es observado en sueño profundo, se asocia con una sincronización neuronal y una mayor amplitud en las ondas del EEG.

La Figura 1.7 presenta la generación de actividad sincrónica que caracteriza al sueño profundo con ondas lentas. En la capa de células piramidales cada neurona recibe miles de aferencias sinápticas. Si las aferencias son irregulares o se encuentran fuera de fase, su suma algebraica tendrá una amplitud pequeña, como en el estado de vigilia. Por otra parte, si las neuronas se activan aproximadamente al mismo tiempo, entonces las ondas de EEG estarán en fase y la amplitud será mucho mayor, como ocurre en las ondas delta que caracterizan al sueño profundo.

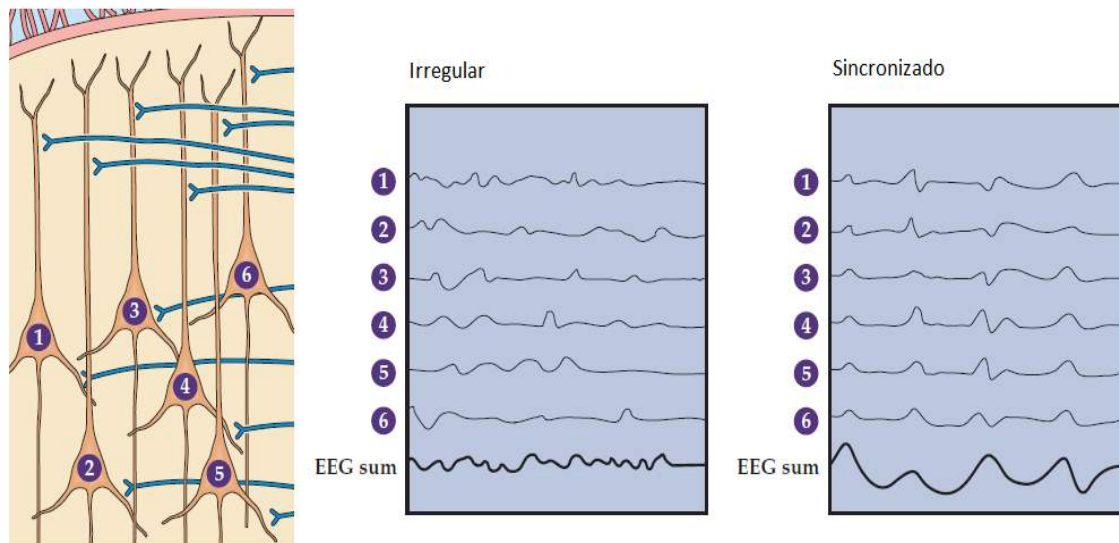


Figura 1.7 EEG irregular y sincronizado de células piramidales. Tomado de Purves D., et al. (2004) (7)

Cuando se hace un registro de EEG, los electrodos son ubicados sobre el cuero cabelludo en los sitios de interés. La ubicación de electrodos generalmente se realiza según el sistema internacional 10/20 (10).



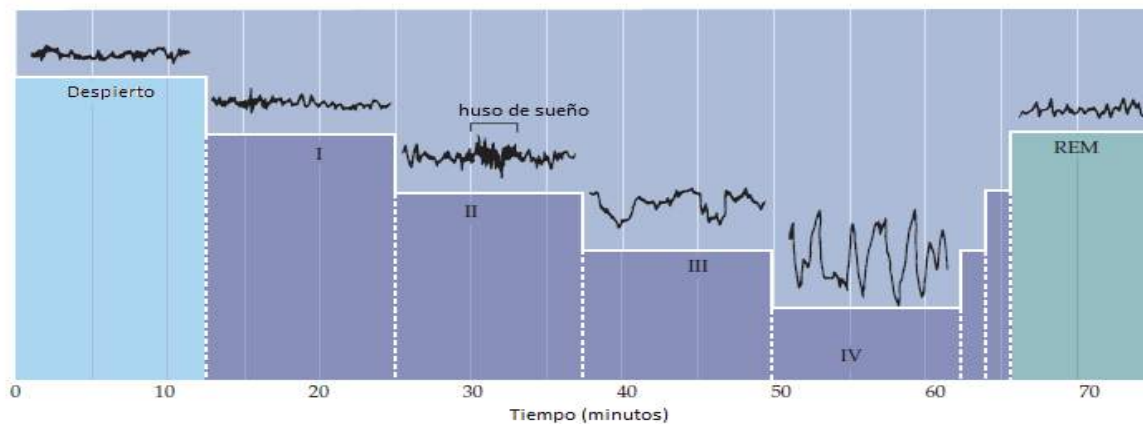
## 1.4 Conciencia, Anestesia y Sueño

Hasta la década de 1950 la mayoría de las personas que pensaron en el sueño lo consideraron como un fenómeno unitario cuya fisiología era esencialmente pasiva y cuyo propósito era simplemente reparador. Sin embargo, en 1953 Nathaniel Kleitman y Eugene Asrinsky demostraron por medio de los registros EEG de individuos normales, que en realidad el sueño es un fenómeno dinámico compuesto de secuencias de fases.

La Figura 1.8 presenta los diferentes estadios del sueño, los cuales se definen según criterios electroencefalográficos. Los estadios se dividen en dos grupos, sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y sueño sin movimientos oculares rápidos (NMOR). El sueño NMOR está compuesto por cuatro estadios:

En el sueño estadio I, las bajas frecuencias predominan en el EEG, y la amplitud de la onda aumenta levemente. En el estadio II, se incrementa la predominancia de bajas frecuencias y se evidencia una amplitud de onda mayor. También aparecen los husos de sueño, estos son descargas resultantes de la interacción entre tálamo y corteza cerebral, se caracterizan por ser de corta duración (1-2 s) y con frecuencia entre 8-14 Hz. El estadio III, está asociado a un estado de sueño profundo, se evidencian menos husos de sueño y un aumento mayor en el EEG con continua disminución de la frecuencia. El estadio IV o sueño de ondas lentas, corresponde a sueño muy profundo. El EEG muestra principalmente ondas delta de alta amplitud y muy baja frecuencia (0.5-4Hz), debido a una sincronización de la actividad eléctrica entre las neuronas corticales.

Transcurrido un periodo de sueño estadio IV, los estadios del sueño se invierten y se da paso al sueño MOR, el cual muestra actividad eléctrica en el EEG similar a la observada en estado de vigilia. Este primer periodo de sueño MOR es de corta duración, y es seguido de los estadios de sueño NMOR. En promedio se presentan cuatro periodos de sueño MOR, cada uno de mayor duración.

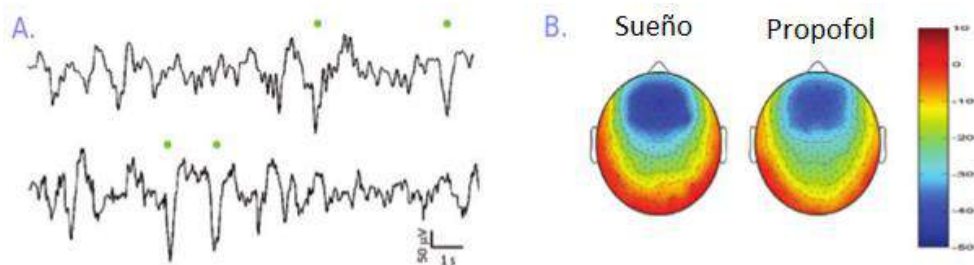


**Figura 1.8** Estadios del sueño, Despierto, Estadios I-IV, REM: Movimientos oculares rápidos. Tomado de Purves D., et al. (2004) (7)

Los patrones del estado de vigilia en el EEG están caracterizados por ritmos rápidos desincronizados de baja amplitud, en contraste con las ondas lentas de sueño profundo, las cuales son similares al patrón de onda de EEG observado en anestesia general con propofol.

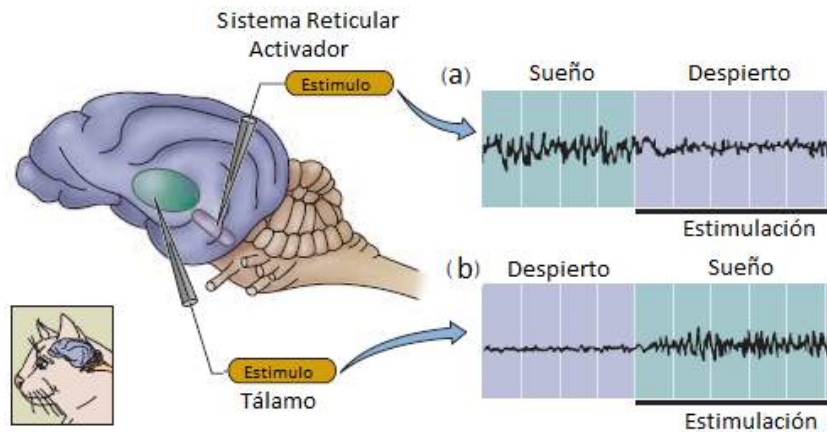
El sueño y la anestesia presentan fenotipos similares, entre ellos pérdida de conciencia, amnesia e inmovilidad, sin embargo también presentan fenotipos críticos diferentes, incluidos finalización e inicio espontáneos, reversibilidad producida por estímulos nocivos, y regulación homeostática (11).

De manera general, el sueño se clasifica en dos fases distintas MOR y NMOR. Durante el sueño diversos cambios fisiológicos ocurren en el cuerpo, principalmente en la fase NMOR: disminución de la frecuencia respiratoria, presión sanguínea y frecuencia cardíaca. De manera contraria, incremento en la tasa de respiración, presión sanguínea y frecuencia cardíaca se presentan en la fase de sueño MOR. La mayoría de fármacos utilizados para proveer AG producen cambios en el EEG similares a los evidenciados en la fase NMOR. La Figura 1.9, presenta las similitudes de la actividad eléctrica encefálica durante los estados de sueño NMOR y AG usando el fármaco propofol.



**Figura 1.9** EEG con patrones de ondas lentas en pérdida de conciencia inducida por propofol. A) 15 s. de datos del canal Fz registrados durante sedación con propofol (superior) y sueño NMOR espontáneo (inferior), los puntos verdes indican patrones de onda similares en los dos estados. B) topografía del voltaje medio (10 a -60mV) durante los eventos espontáneos y de propofol. Tomado de Murphy M., et al.,(12)

En 1949, Horace Magoun y Giuseppe Moruzzi describieron los primeros indicios acerca de los circuitos neurales involucrados en el ciclo sueño-vigilia. Estos autores observaron que la estimulación eléctrica de un grupo de neuronas colinérgicas cerca de la unión de la protuberancia y el mesencéfalo produce un estado de vigilia y despertar. Esta región del tallo cerebral recibió el nombre de sistema reticular activador (Figura 1.10a). Su investigación implicó que la vigilia requiere circuitos activadores especiales; es decir, la vigilia no es sólo la presencia de una experiencia sensitiva suficiente. Aproximadamente al mismo tiempo, el fisiólogo suizo Walter Hess observó que la estimulación del tálamo en un gato en estado de vigilia con pulsos de baja frecuencia producía sueño de ondas lentas (Figura 1.10b).



**Figura 1.10** Activación de circuitos neurales específicos en sueño y vigilia. a) Estimulación de sistema reticular activador. b) Estimulación del tálamo. ver descripción en texto. Tomado de Purves D., et al. (7)

La investigación de los mecanismos de control de los estados de sueño y vigilia apunta hacia la existencia de un sistema interconectado formado por poblaciones de neuronas de estructuras corticales y subcorticales, este sistema sería el encargado de alternar los estados de vigilia y sueño, de manera análoga a un circuito eléctrico "flip-flop" (13).

Durante los años 90 fue sugerido que los fármacos anestésicos actuaban vía mecanismos neuronales encargados de controlar los estados vigilia-sueño (14), en la actualidad la literatura reporta considerable evidencia a favor de esta hipótesis (11,12,15,16).

### 1.5 Sistema Nervioso Autónomo

El Sistema Nervioso Autónomo tiene componentes simpático y parasimpático. La estimulación simpática se produce en respuesta al estrés, ejercicio y enfermedades cardíacas, las cuales causan un incremento en la frecuencia cardíaca. La actividad parasimpática se da principalmente como resultado de la función de órganos internos, traumatismos, reacciones alérgicas, y producen un decremento de la frecuencia cardíaca. Proporcionando de esta manera un equilibrio regulador en la fisiología de la función autonómica.

La variación en el tiempo del periodo entre latidos consecutivos es predominantemente dependiente de la regulación autonómica extrínseca de la frecuencia cardíaca. Se considera que la Variabilidad de Frecuencia Cardíaca (VFC) refleja la capacidad del corazón para adaptarse a circunstancias cambiantes, mediante la detección y rápida respuesta a estímulos impredecibles.

El análisis de la VFC permite evaluar la salud cardíaca general y el estado del sistema nervioso autónomo (SNA), responsable de la regulación de la actividad cardíaca. La VFC es una señal útil para el entendimiento del estado del SNA.

La acción de equilibrio entre los componentes simpático y parasimpático, controla la frecuencia cardíaca. El aumento de actividad del simpático o la disminución de actividad del parasimpático resulta en cardio-aceleración. Por el contrario, una baja actividad del

simpático o una alta actividad del parasimpático producen cardio-desaceleración.

El grado de variabilidad de la frecuencia cardíaca proporciona información sobre el funcionamiento del control neural de la frecuencia cardíaca y la capacidad de respuesta del corazón. Las contribuciones por separado de la actividad autonómica simpática y parasimpática modulan en el electrocardiograma los intervalos del complejo QRS de la frecuencia cardíaca.

La actividad simpática es asociada al rango de bajas frecuencias (0.04-0.15 Hz) mientras que la actividad parasimpática es asociada a un rango de frecuencias más altas (0.15-0.4 Hz), esta diferencia en rangos de frecuencias permite realizar análisis de VFC para separar contribuciones del simpático y parasimpático. Incrementos en la presión arterial, ritmo cardíaco, sudoración o lagrimeo están asociados a una anestesia superficial y a una mayor relación simpático/parasimpático. Por otro lado, la anestesia profunda con halogenados o propofol generalmente es acompañada de una disminución de la presión arterial y una menor relación (17).

## 1.6 Análisis de Variabilidad de la frecuencia cardíaca

La literatura reporta estudios que muestran regiones de la corteza pre-frontal asociadas al control cardíaco mediado por vía vagal (17,18). Los estudios sugieren que un conjunto esencial de estructuras neurales (amígdala y corteza medial pre-frontal, involucradas también en la percepción de amenaza y seguridad) proveen al organismo la habilidad de integrar señales internas y externas del cuerpo humano, así como también una regulación adaptativa de la cognición, percepción, acción, y fisiología. Es decir este sistema evalúa el entorno en búsqueda de signos de amenaza y seguridad, y prepara al organismo para una apropiada acción.

El sistema de estructuras neurales mencionadas previamente, esencialmente opera como un "súper-sistema" extremadamente complejo que integra la actividad perceptual, motora, interoceptiva y sistemas de memoria para proveer una respuesta adaptativa. La VFC además de ser un indicador de función cardíaca saludable; puede ser considerada como una medida fisiológica que proporciona un indicador del grado al cual el sistema provee regulación adaptativa y flexible de sus componentes.

Puntualmente, se ha propuesto la VFC como una herramienta indicadora del grado de integración de los sistemas de la corteza medial prefrontal con los núcleos del tallo cerebral que directamente regulan la función cardíaca. Thayer et al. (2012), apoyan la idea de Claude Bernard en que el nervio vagal sirve como estructura de enlace funcional entre el cerebro y el corazón (19). Por lo anterior, el análisis de VFC podría proporcionar información de interés en el seguimiento de la profundidad anestésica, escenario en el cual el "súper-sistema" de integración es afectado por los fármacos y por la estimulación quirúrgica.

Considérese un sistema en el cual múltiples procesos se influyen mutuamente, este tiende a oscilar en un rango de estados. Los diferentes procesos encuentran un balance en

los respectivos controles del sistema, y por lo tanto el sistema puede responder flexiblemente a un rango de entradas. No obstante, el sistema puede perder el balance, y un proceso en particular podría dominar el comportamiento del sistema, haciendo que se pierda la capacidad normal de respuesta. En el contexto de regulación fisiológica, y específicamente regulación cardíaca, un sistema balanceado es saludable dado que el sistema puede responder a demandas físicas y del entorno. El ritmo cardíaco de un corazón saludable oscila espontáneamente, es decir muestra alta VFC (19).

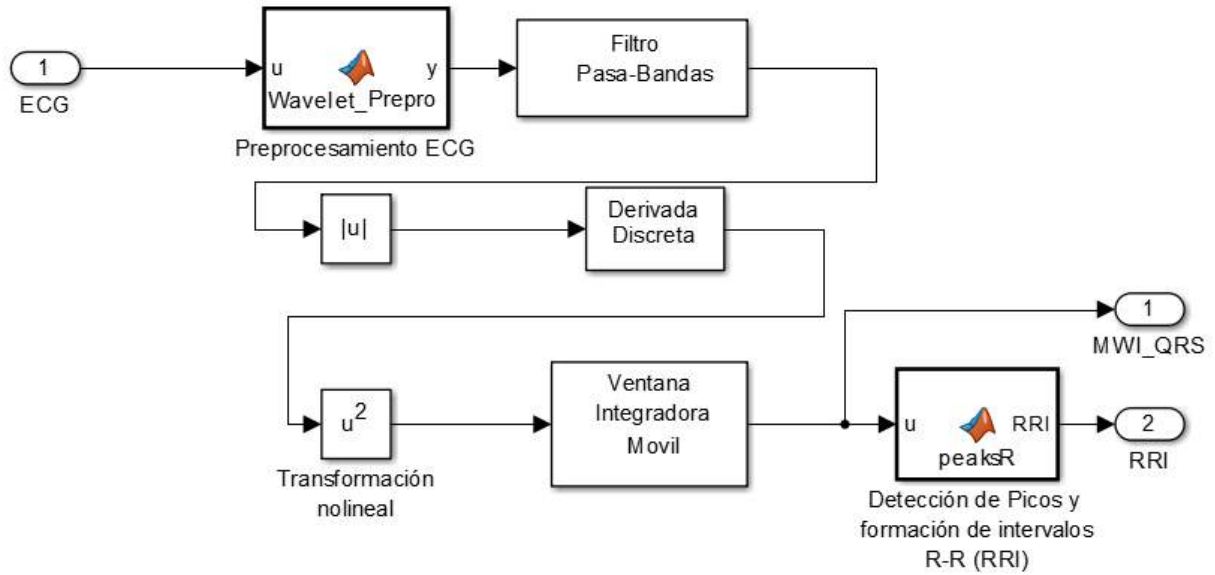
Cuando se realiza un bloqueo farmacológico de entradas provenientes del nervio vagal, principal nervio parasimpático y de entradas simpáticas (p.ej. con atropina y propanolol respectivamente), el ritmo cardíaco intrínseco es mayor que el ritmo cardíaco en reposo normal (20). Este hecho apoya la idea de que el ritmo cardíaco se encuentra bajo control tónico inhibitorio por influencias parasimpáticas. Por lo tanto, el balance autonómico en reposo se caracteriza por dominancia parasimpática sobre influencias simpáticas.

La modulación continua de la frecuencia cardíaca resulta en variaciones temporales del ritmo cardíaco. Adicional a la influencia fisiológica de la respiración en la VFC, el componente de alta frecuencia (HF) entre 0.15 y 0.4 Hz es considerado principalmente de origen parasimpático. El componente de baja frecuencia (LF) entre 0.04 y 0.15 Hz ha sido considerado de origen conjunto, simpático y parasimpático (21).

La VFC está asociada al complejo QRS de la señal de Electrocardiograma (ECG), el cual puede ser detectado con relativa facilidad. Uno de los principales algoritmos para la detección de este complejo con base en la pendiente de la onda R fue propuesto por Pan y Tompkins en 1985 (22).

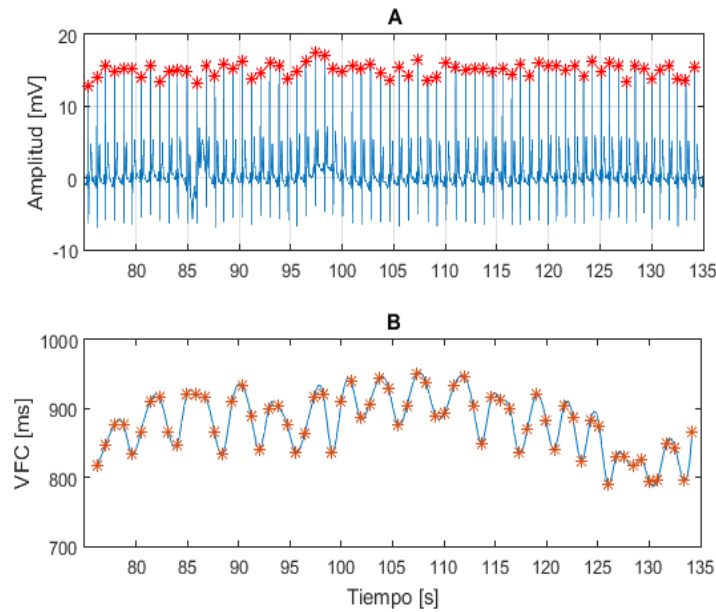
Los detectores del complejo QRS típicamente incluyen uno o más de los siguientes tipos de procesamiento: *i)* Procesamiento lineal y filtrado digital, *ii)* Transformación no lineal, y *iii)* Algoritmo de regla de decisión. Los procesos lineales incluyen una ventana integradora móvil y un filtro pasa banda, el cual reduce ruido por actividad muscular, interferencia de línea de alimentación (50 o 60Hz), desvío de línea base, e influencia de la onda T. La banda de paso deseada para maximizar la energía del complejo QRS es aproximadamente 5-15 Hz. La transformación no lineal que se aplica corresponde al cuadrado de la amplitud de la señal. Umbrales adaptativos y técnicas de discriminación de la onda T forman parte del algoritmo de regla de decisión (22).

La serie temporal formada por los intervalos de picos R (RRI) constituyen la señal biológica para el análisis de VFC. Las series RRI son naturalmente series que carecen de una tasa de muestreo fija. Algunos métodos de análisis en frecuencia como la transformada de Fourier, requieren de interpolación de la serie RRI para lograr una representación con muestreo fijo. La Figura 4.1 presenta un esquema del algoritmo detector de picos R, en este caso se incluyó como pre-procesamiento el método de umbrales wavelet para remover artefactos en la señal ECG(23).



**Figura 1.11** Esquema del algoritmo detector de picos R y formación de la serie intervalos de picos R (RRI). Imagen desarrollada por el autor.

La serie ECG, los picos R detectados, y la serie RRI interpolada a 4Hz con el método *spline cubic* son presentados en la Figura 1.12.



**Figura 1.12** Variabilidad de la frecuencia cardiaca, A) ECG y los respectivos picos detectados marcados con \*, B) presenta la serie RRI y en azul la curva interpolada a. 4 Hz con el método *spline cubic*. Imagen desarrollada por el autor.

De manera general la actividad del SNA puede ser descrita con la frecuencia cardiaca de latidos por minuto (FC) ó mediante el tiempo entre picos de ondas R, generalmente en escala de milisegundos. Diferentes métodos en el dominio del tiempo y de la frecuencia han

sido propuestos para analizar la serie RRI. La Tabla 1.0 presenta un resumen de los índices de uso estándar en la práctica clínica.

	<b>SDNN</b>	<b>Desviación estándar de todos los intervalos RR</b>
<b>Índices en el dominio del tiempo</b>	SDANN	Desviación estándar del promedio de intervalos RR en segmentos de 5 minutos
	RMSSD	La raíz cuadrada media de diferencias sucesivas entre intervalos RR.
	Índice	La media de las desviaciones estándar de todos los intervalos RR para todos los segmentos de 5 minutos de toda el registro.
	SDNN	
<b>Índices en el dominio de la frecuencia</b>	PNN50	Número medio de intervalos adyacentes que varían por más de 50ms
	Potencia total	Potencia de los intervalos RR ( $\leq 0.4$ Hz).
	ULF	Potencia en el rango de ultra baja frecuencia ( $\leq 0.003$ Hz)
	VLF	Potencia en el rango de muy baja frecuencia (0,003-0,04 Hz)
	LF	Potencia en el rango de baja frecuencia (0,04-0,15 Hz)
	HF	Potencia en el rango de alta frecuencia (0.15-0.4 Hz)
	LF/HF	Relación entre baja frecuencia y alta frecuencia

**Tabla 1.0** Mediciones estándar de variabilidad de la frecuencia cardiaca, información tomada de *Task force of the European Society of Cardiology (24)*

EL SNA es un sistema sensible al dolor agudo inducido. La VFC es también una medida prometedora de la respuesta autonómica ante una estimulación nociceptiva. Los sistemas que controlan la función cardiovascular se encuentran acoplados a los sistemas que modulan la percepción de dolor (25,26).

La literatura reporta un incremento en la actividad simpática cuantificada mediante un incremento en la banda LF y la relación LF/HF. Otro hallazgo comúnmente reportado corresponde a una reducción de la actividad vagal-parasimpática medida por un decremento en la banda HF (27–30).

En otro estudio se mostró que los gráficos de Poincaré detectan la dinámica de modulación autonómica durante la inducción de anestesia general (31). Los cambios en la VFC durante anestesia general probablemente resulten de la interacción entre hipnosis, estimulación quirúrgica, analgesia y efectos cardiovasculares directos de los fármacos.

Un estudio desarrollado por Jeanne et al. (32), evaluó los efectos de nocicepción y analgesia durante ATIV. Se reportó que la AG reduce la potencia total, en las bandas HF, y LF, con un incremento en la proporción de la banda HF en unidades normalizadas (HF<sub>n</sub>). Se observó que la HF<sub>n</sub> disminuyó durante nocicepción, en épocas de anestesia ligera identificadas como aquellas en que fue necesario profundizar la analgesia en los siguientes 30 minutos. Los autores concluyen que el balance entre nocicepción-analgesia es un determinante directo de la VFC durante procedimientos quirúrgicos con anestesia.

La anestesia general es una condición reversible inducida por fármacos que presenta las siguientes características: pérdida de conciencia, amnesia, analgesia, y aquinesia, junto a una estabilidad de los sistemas autonómicos, cardiovascular, respiratorio y termorregulador(33). El cómo los fármacos anestésicos inducen y mantienen los estados de

conciencia asociados al procedimiento de Anestesia General es una pregunta importante en medicina y neurociencia (34).

### 1.7 Monitoreo de profundidad anestésica

Al día de hoy, no existe un método de referencia o "*gold standard*" para medir cuantitativamente la profundidad anestésica, normalmente su seguimiento se basa en el juicio del anesthesiólogo, con base en las variables de la actividad autonómica como, ciclos respiratorios, tamaño de la pupila, cambios de la presión arterial, lagrimeo y cambios de la frecuencia cardíaca (35).

Los monitores de actividad eléctrica cerebral para profundidad anestésica son una adición relativamente reciente en anestesiología. Su propósito principal es realizar un seguimiento del estado de conciencia intraoperatoria, disminuir los eventos de coma por sobredosificación de agente anestésico y evitar el despertar intraoperatorio. La mayoría de los dispositivos diseñados con el propósito de evaluar el efecto de anestésicos sobre la actividad eléctrica cerebral usan registros de EEG ubicados en la frente. La monitorización encefálica puede dividirse en términos generales como activa y pasiva, la monitorización activa considera cambios específicos en el EEG como respuesta a estímulos acústicos (potenciales evocados auditivos), la pasiva analiza parámetros calculados a partir de la actividad espontánea del EEG. Este trabajo se centró básicamente en la monitorización pasiva.

Hoy en día, las mediciones cuantitativas del estado de conciencia se realizan con base en señales de electroencefalografía, utilizando dispositivos que emplean técnicas como el análisis biespectral (36), o entropía (37), sin embargo la literatura reporta ambigüedad en la reducción de despertares intraoperatorios cuando se monitoriza con estos dispositivos (35,38,39).

Adicionalmente a los índices de mayor uso y estudio reportados en la literatura, como son el análisis biespectral (BIS) y la entropía (M-Entropy), también se reportan otros índices que actualmente están disponibles comercialmente, entre ellos el monitor Narcotrend con el *Patient State Index* y el *Cerebral State Index*. Todos los índices basan su funcionamiento en un principio común, la cuantificación del desplazamiento de actividad de altas a bajas frecuencias en el registro del electroencefalograma (EEG). Las diferencias en los algoritmos se refieren principalmente a cómo se logra dicha cuantificación, y como son tratados los diferentes tipos de artefactos.

En un estudio previo, el módulo de entropía (*General Electric-DatexOhmeda*), particularmente el índice *Response Entropy* (RE), fue considerado como un mejor predictor de la respuesta del paciente a un estímulo doloroso comparado con el BIS (*Medical Aspects*) (40). Estos índices, logran un mejor desempeño de evaluación intraoperatorio al analizar frecuencias entre 0 y 32 Hz correspondientes principalmente a actividad cortical (SE), y



frecuencias entre 0 y 47 Hz, donde se tiene en cuenta la respuesta de actividad de electromiografía (RE). Adicionalmente, y contrario al índice BIS la descripción completa del algoritmo implementado en el módulo de entropía es de dominio público, lo cual facilita su estudio e interpretación (37).

Los índices SE y RE fueron empleados como medida cuantitativa del efecto de los fármacos anestésicos en el “Estudio clínico cruzado y aleatorizado para comparar dos modelos farmacocinéticos de propofol usando índices de entropía espectral” (Anexo 1).

A pesar de no existir un “*gold estándar*” para determinar los estados de profundidad anestésica, una forma de definir estos estados ha sido propuesta por Schneider et al. (2014) (41) en un consorcio europeo multicéntrico. Los estados de profundidad anestésica pueden ser definidos considerando eventos clínicos (inicio de infusión de los fármacos, manejo de la vía aérea, inicio de cirugía, fin de cirugía, y recuperación de respuesta verbal) que suceden en un tiempo específico. Los detalles son presentados en las respectivas secciones metodológicas, como referencia para la evaluación del desempeño del índice *Complexity Brainwave index* propuesto en el capítulo 3, y de los clasificadores de patrones desarrollados en el capítulo 4.

## 1.8 Referencias

1. Kiloh L, McComas A, Osselton J. Gross Anatomy of the Brain - The Neural Basis of the EEG. En: Clinical Electroencephalography. Third Edit. Great Britain: Butterworth & Co Ltd; 1977. p. 1–33.
2. Pimienta H. The Cerebral Cortex beyond the Cortex. Rev Colomb Psiquiatr. 2004;33(Supp.1):58–75.
3. Walker AE. A cytoarchitectural study of the prefrontal area of the macaque monkey. J Comp Neurol. 1940;73(1):59–86.
4. Francis S. Regional structural differences across functionally parcellated Brodmann areas of human primary somatosensory cortex. Neuroimage. 2014;93:221–30.
5. Amunts K, Weiss PH, Mohlberg H, Pieperhoff P, Eickhoff S, Gurd JM, et al. Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitecturally defined stereotaxic space - The roles of Brodmann areas 44 and 45. Neuroimage. 2004;22(1):42–56.
6. Larry R. Squire, Bloom FE, Spitzer NC, Lac S du, Ghosh A, Berg D. Fundamental Neuroscience. En: Fundamental Neuroscience. 3a ed. San Diego, California: Elsevier Inc.; 2013. p. 1127.
7. Purves D, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, McNamara JO, Williams MS. Sleep and Wakefulness. En: Neuroscience. 3a ed. Sunderland, Massachusetts U.S.A.: Sinauer Associates, Inc.; 2004. p. 659–84.
8. Constant I, Sabourdin N. The EEG signal: A window on the cortical brain activity. Paediatr Anaesth. 2012;22:539–52.
9. Gloor P. Hans Berger on Electroencephalography. Am J EEG Technol. 1969;9(1):1–8.

10. Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology. *Recom Pract Clin Neurophysiology Guidel Int Fed Clin Physiol*. 1999;((EEG Suppl, 52)):3–6.
11. Mashour GA, Pal D. Interfaces of Sleep and Anesthesia. *Anesthesiol Clin*. 2012;30(2):385–98.
12. Murphy M, Bruno M-A, Riedner B a, Boveroux P, Noirhomme Q, Landsness EC, et al. Propofol anesthesia and sleep: a high-density EEG study. *Sleep*. 2011;34(3):283–291A.
13. Sleight JW, Voss L, Wilson MT. Sleep and Anesthesia. En: Hutt A, editor. *Sleep and Anesthesia - Neural Correlates in Theory and Experiment*. 1a ed. New York: Springer-Verlag New York; 2011. p. 260.
14. Lydic R, Biebuyck JF. Sleep neurobiology: relevance for mechanistic studies of anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1994;72:506–8.
15. Kushikata T, Yoshida H, Hirota K. Sleep in anesthesiology - What can we learn about anesthesia from studying sleep? *Trends Anaesth Crit Care*. 2012;2(1):30–5.
16. Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(5):370–86.
17. Gianaros PJ, Van Der Veen FM, Jennings JR. Regional cerebral blood flow correlates with heart period and high-frequency heart period variability during working-memory tasks: Implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity. *Psychophysiology*. 2004;41(4):521–30.
18. Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(2):81–8.
19. Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(2):747–56.
20. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of intrinsic heart-rate in man. *Cardiovasc Res*. 1970;4(2):160–7.
21. Berntson G, Bigger T, Eckberg D, Grossman P, Kaufmann P, Van der Molen M. Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997;34:623–48.
22. Pan J, Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1985;32(3):230–6.
23. Tatjana Z, Stéphane B, Guy A. D, Mihai H, Ries CR. A wavelet based de-noising technique for ocular artifact correction of the electroencephalogram. *Proc Second Jt EMBS/BMES Conf Houston, TX, USA*. 2002;98–105.
24. Task force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17:354–81.
25. Chouchou F, Pichot V, Perchet C, Legrain V, Garcia-Larrea L, Roche F, et al. Autonomic pain responses during sleep: A study of heart rate variability. *Eur J Pain*. 2011;15(6):554–60.

26. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci.* 2006;27(SUPPL. 2):130–3.
27. Aslaksen PM, Myrbakk IN, Høifødt RS, Flaten MA. The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli. *Pain.* 2007;129(3):260–8.
28. Koenig J, Jarczok MN, Ellis RJ, Hillecke TK, Thayer JF. Heart rate variability and experimentally induced pain in healthy adults: A systematic review. *Eur J Pain.* 2013;18:1–14.
29. Streff A, Kuehl LK, Michaux G, Anton F. Differential physiological effects during tonic painful hand immersion tests using hot and ice water. *Eur J Pain.* 2010;14(3):266–72.
30. Fazalbhoy A, Birznieks I, Macefield VG. Individual differences in the cardiovascular responses to tonic muscle pain: parallel increases or decreases in muscle sympathetic nerve activity, blood pressure and heart rate. *Exp Physiol.* 2012;97(10):1084–92.
31. Hsu CH, Tsai MY, Huang GS, Lin TC, Chen KP, Ho ST, et al. Poincaré plot indexes of heart rate variability detect dynamic autonomic modulation during general anesthesia induction. *Acta Anaesthesiol Taiwanica.* 2012;50:12–8.
32. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: Effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2009;147(1–2):91–6.
33. Evers AS, Crowder CM. Mechanism of Anesthesia and Consciousness. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, editores. *Handbook of Clinical Anesthesia.* 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 93–114.
34. Kennedy D, Norman C. What don't we know? *Science.* 2005;309(5731):75.
35. Landers R, Wen P, Pather S. Depth of anaesthesia: Measuring or guessing? En: *IEEE International Conference on Nano/Molecular Medicine and Engineering, IEEE NANOMED.* 2010. p. 76–81.
36. Rampil IJ. A primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology.* 1998;89(4):980–1002.
37. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:154–61.
38. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman A, Selvidge JA, et al. Anesthesia Awareness and the Bispectral Index. *N Engl J Med.* 2010;358(11):1097–108.
39. Dahaba A a. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg.* 2005;101:765–73.
40. Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H. Response entropy increases during painful stimulation. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2005;17:86–90.
41. Schneider G, Jordan D, Schwarz G, Bischoff P, Kalkman CJ, Kuppe H, et al. Monitoring depth of anesthesia utilizing a combination of electroencephalographic and standard measures. *Anesthesiology.* 2014;120:819–28.

## Capítulo 2: Anestesia

### Resumen

El presente capítulo aborda la temática referente a los mecanismos de acción y dianas moleculares (ácido  $\gamma$ -aminobutírico, GABA; y N-metil-D-aspartato, NMDA) de los principales fármacos usados para proveer anestesia general. La técnica de anestesia total intravenosa, los sistemas de bombas de infusión controlados por objetivo y modelos de farmacocinética y farmacodinamia también son explorados. El capítulo procura responder a la siguiente pregunta: ¿existen diferencias significativas en la variabilidad de la profundidad anestésica según el modelo farmacocinético? Para esto se desarrolló un estudio clínico que evaluó la variabilidad de la profundidad anestésica estimada con los índices del monitor M-Entropy de Datex-Ohmeda (Entropía de Estado y Entropía de Respuesta), en función de los modelos de farmacocinética y farmacodinamia para el propofol. El análisis estadístico considero pruebas paramétricas (Entropía de Estado:  $p=0.64$ ,  $T=0.54$ ; Entropía de Respuesta:  $p=0.84$ ,  $T=0.41$ ) y no paramétricas (Entropía de Estado:  $p=0.57$ ; Entropía de Respuesta:  $p=0.77$ ,) para comparar el efecto de los modelos. Los resultados no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$  en todas las comparaciones). Sin embargo, el modelo propuesto por Marsh mostró marcados valores atípicos asociados a la inducción, estos valores y otros parámetros farmacocinéticos sugieren una ligera superioridad del modelo de Schnider.

### 2.1 Contexto Teórico

El contexto teórico hace una revisión de los mecanismos de acción de los fármacos utilizados durante anestesia general considerando, anestésicos volátiles, anestésicos intravenosos, sistemas de infusión controlados por objetivo, modelos de farmacocinética y farmacodinamia, modelos de compartimientos y modelos de Marsh y Schnider.

#### 2.1.1 Mecanismos de acción de fármacos en anestesia general

Los detalles de los mecanismos de los fármacos que producen AG aún no se comprenden totalmente, estos constituyen una dinámica área de investigación que provee continuamente nuevos hallazgos. La primera teoría de anestesia ampliamente aceptada fue publicada por Meyer H. (1899) y Overton E. (1901). Los autores sugerían que la membrana celular lipídica podría ser el sitio de acción de los agentes anestésicos, dado que la mayoría de anestésicos son lipófilos y altamente hidrofóbicos.(1,2)

En 1984 el paradigma cambió, Franks and Lieb (1984) propusieron que a pesar de la diversidad química y estructural de los agentes anestésicos, estos actúan compitiendo con

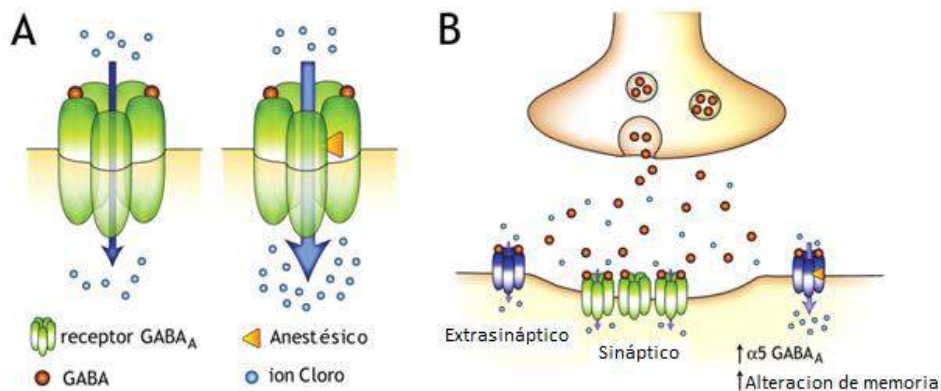
ligandos endógenos por la unión a receptores específicos de proteína. La interacción específica con canales de proteínas celular controlaría la transmisión sináptica (3).

Las dianas moleculares de mayor importancia identificadas en el cerebro son los receptores de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), los cuales se distribuyen principalmente en la corteza cerebral, tálamo, cuerpo estriado, y tallo cerebral. El ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro de los mamíferos. Este neurotransmisor interactúa con el receptor ligando-dependiente GABA<sub>A</sub> de canales iónicos. Al activarse, produce un cambio estructural que incrementa el diámetro del canal, ocasionando un influjo de iones de cloro (Cl<sup>-</sup>) y por lo tanto una hiperpolarización de la membrana y una reducción en entradas excitatorias que evoquen potenciales de acción (4).

Los fármacos anestésicos potencian marcadamente las corrientes iónicas mediadas por los receptores GABA, con la excepción de ketamina, xenón y óxido nítrico todos los fármacos anestésicos interactúan de esta forma para deprimir la transmisión central.

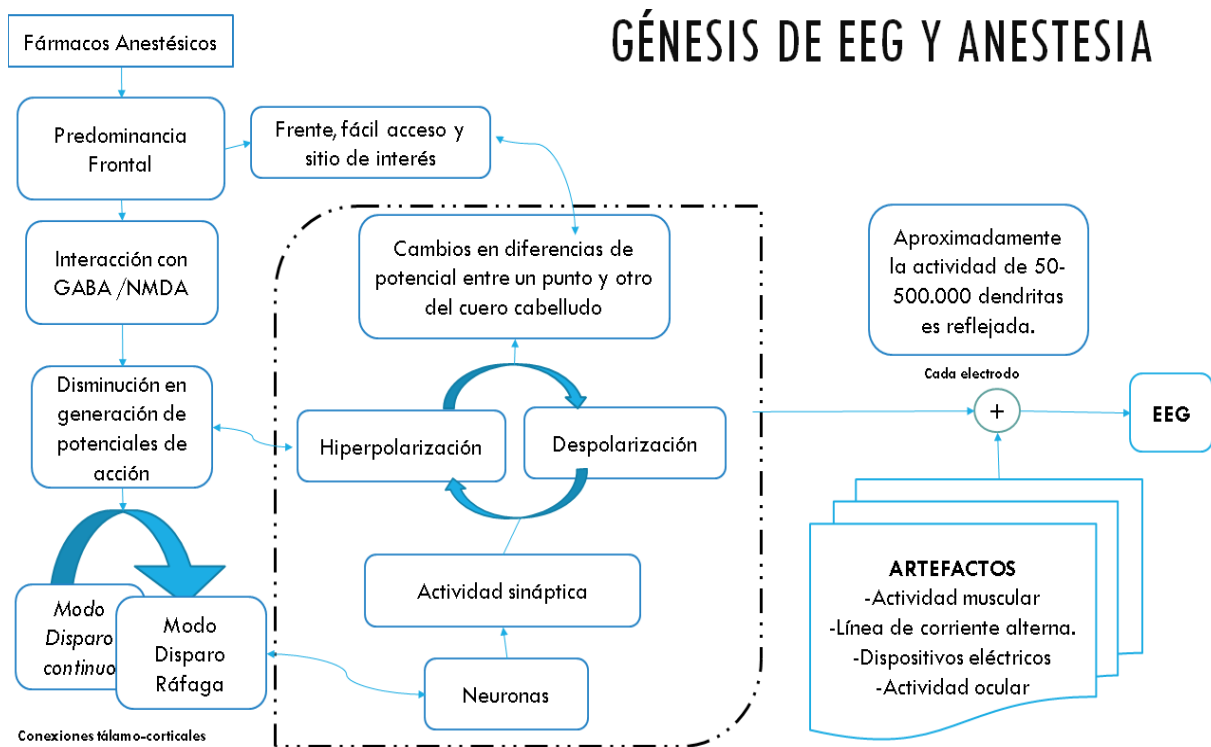
El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro de los mamíferos, este neurotransmisor interactúa con el receptor N-methyl-D-aspartato (NMDA), estos también son receptores ligando dependientes de canales iónicos, pero ellos tienen canales para Ca<sup>2+</sup> y Na<sup>+</sup>. Ketamina, xenón y óxido nítrico interactúan con este receptor disminuyendo la actividad excitatoria (5,6).

La Figura 2.1 presenta un esquema simplificado del funcionamiento del receptor GABA, sináptico y extra-sináptico en presencia de un agente anestésico como el propofol.



**Figura 2.1** Efecto de anestésicos en neurotransmisores en el cerebro. A) cuando el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) se une al receptor GABA<sub>A</sub>, causa un cambio conformacional en el canal que favorece el flujo de iones de cloro a través de la membrana celular. B) Aprendizaje y memoria durante anestesia: de manera similar a otros tipos de memoria, son procesados vía estructuras cerebrales específicas, particularmente el hipocampo. El funcionamiento normal de estas estructuras depende de un delicado balance entre neurotransmisiones excitatorias e inhibitorias. Los receptores sinápticos GABA son los principales mediadores de neurotransmisiones inhibitorias. Los receptores extra-sinápticos GABA<sub>A</sub> también se encuentran presentes, tienen una composición de subunidad distinta y son particularmente sensibles a modulación por fármacos anestésicos. La inhibición sostenida de estos receptores extra-sinápticos podría contribuir a las propiedades amnésicas de los agentes anestésicos. Tomado de Bonin R. y Orser B. (2008) (7).

La AG es el resultado de la depresión del sistema nervioso, por lo que se puede postular que la acción de los fármacos anestésicos se logra bien sea por el potenciamiento de transmisiones inhibitorias vía interacción con receptores de membrana GABA<sub>A</sub> y/o reducción de transmisiones excitatorias vía interacción con receptores de membrana glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) presentes principalmente en la corteza cerebral, tálamo, y tallo cerebral. La gran mayoría de fármacos anestésicos interactúa con una de estas dos dianas. La Figura 2.2 presenta un diagrama simplificado de la génesis de la señal de electroencefalograma y el efecto de los fármacos anestésicos.



**Figura 2.2** Diagrama conceptual de la génesis de EEG y anestesia. De izquierda a derecha, se plantea el efecto de los fármacos en el modo de disparo y generación de potenciales de acción mediado por la interacción con receptores GABA/NMDA al hiperpolarizar o despolarizar el potencial de membrana de las neuronas. La señal registrada por cada electrodo corresponde al promediado espacial de un considerable grupo de neuronas, con la adición de artefactos que contaminan y enmascaran la actividad eléctrica del encéfalo. Diagrama desarrollado por el autor.

La anestesiología corresponde a un área del saber con alto dinamismo y en constante evolución, de manera general existen dos grupos principales de agentes anestésicos, los anestésicos intravenosos y los anestésicos volátiles. La anestesia total intravenosa (ATIV) se ha presentado como una alternativa a la anestesia convencional fundamentada en el uso de agentes inhalatorios. Debido principalmente al desarrollo y disposición de hipnóticos como el propofol y opioides como remifentanilo, que pueden ser administrados con precisión de acuerdo a su respectiva farmacocinética y farmacodinamia en sistemas de infusión controlados por objetivo -TCI (*Target Controlled Infusion*).

### 2.1.2 Anestésicos Volátiles

Para producir de forma fiable la anestesia y la recuperación segura, es importante valorar con facilidad el efecto de los fármacos empleados para tal fin. Se procura lograr tiempos de acción cortos para alcanzar un efecto pico clínico y una efectiva recuperación.

El primer anestésico volátil utilizado fue el éter dietílico, pero las complicaciones asociadas a su uso, tales como emesis e inflamabilidad, condujeron al uso de cloroformo. Tiempo después en 1912, la Asociación Médica de Estados Unidos declaró injustificable el uso de cloroformo en operaciones menores debido a su toxicidad (8).

Otro agente utilizado es el óxido nitroso, el cual es un buen analgésico ya que es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato y puede prevenir el aumento de la sensibilidad al dolor inducido por vías nociceptivas (9).

El siguiente desarrollo importante en gases anestésicos fue la introducción del Halotano, tiempo después se mostraría que la exposición a Halotano se asocia con un riesgo de daño hepático grave, la incidencia de esta patología aumenta con la frecuencia y duración de la exposición al fármaco (10). El halotano también puede causar e inducir hipertermia maligna; a pesar de estos efectos adversos reconocidos, el halotano es ampliamente utilizado en algunos países por su bajo costo (11).

Otros anestésicos inhalatorios halogenados: Enflurano, Isoflurano y Desflurano, se desarrollaron como alternativa al Halotano. Sin embargo, se ha reportado que estos también pueden producir lesión hepatocelular metabólica en los seres humanos. La probabilidad de padecer hepatitis postoperatoria depende de la cantidad de anestésico metabolizado. La lesión es considerablemente menor con Enflurano, Isoflurano o Desflurano cuando se compara con Halotano (12–14). El Sevoflurano fue propuesto como una opción más segura y de menor impacto hepático, aun así se han reportado casos fatales de hepatotoxicidad inducida por este medicamento (12,15,16). A pesar de su uso generalizado, se ha reportado también que los gases anestésicos se asocian a efectos adversos sobre el medio ambiente y también al personal de salud expuesto en forma ocupacional (11).

### 2.1.3 Anestésicos Intravenosos

El propofol se ha convertido en uno de los agentes anestésicos más utilizados desde su introducción en la década de 1970. Es un anestésico con propiedades interesantes como su tiempo de acción rápido y duración sucinta.

La mayoría de agentes anestésicos producen una disminución global del metabolismo cerebral de manera dosis-dependiente, pero tienen un efecto variable en el flujo sanguíneo cerebral (17).

El propofol reduce el metabolismo cerebral en un 35-72% cuando se aplican dosis relacionadas con pérdida de conciencia. La supresión metabólica global en el cerebro

durante anestesia con propofol, se correlaciona con las densidades regionales de receptores GABA. Las regiones encefálicas con una mayor densidad de estos receptores exhiben una mayor reducción en el metabolismo regional de glucosa (18,19).

La ketamina es otro agente anestésico de uso intravenoso, su mecanismo de acción se fundamenta en inhibición de entradas glutamatérgicas mediadas por receptores NMDA así como su interacción con receptores opiáceos. En términos generales estimula el sistema límbico y deprime la corteza cerebral y tálamo. Esto genera una disociación entre estas áreas y por tal motivo se denomina como anestesia disociativa (20). La combinación de ketamina con propofol reduce el requerimiento de opioides suplementarios, si la ketamina es usada en dosis sub-hipnóticas puede ser un adyuvante útil para la sedación con propofol. Sin embargo, se han reportado eventos adversos entre los pacientes que recibieron altas dosis de ketamina, como incremento de náuseas, vómito y necesidad de soporte en la vía aérea (21).

La anestesia total intravenosa (ATIV) es definida entonces como una técnica de AG que usa una combinación de fármacos administrados únicamente por vía intravenosa, sin hacer uso de agentes inhalatorios halogenados y de óxido nitroso (22). Esta técnica anestésica usando propofol fue empleada en este trabajo. La siguiente sección aborda los fundamentos de ATIV y sistemas de infusión controlados por objetivo (TCI).

#### 2.1.4 Sistemas de infusión controlados por objetivo (TCI)

La Anestesia Total Intravenosa involucra la inducción y el mantenimiento de la anestesia con sólo fármacos intravenosos asociándolos solo con oxígeno suplementario. En esta técnica los componentes necesarios para proveer anestesia son controlados por separado:

- Hipnosis: se dispone de múltiples agentes, entre ellos barbitúricos, benzodiazepinas, etomidato, o propofol.
- Analgesia: suministrada principalmente por opioides, siendo el remifentanilo generalmente usado por sus cortos tiempos de acción.
- Bloqueo neuromuscular: suele ser proporcionado por rocuronio y cisatracurio.

El desarrollo tecnológico ha contribuido a mejorar la precisión de los métodos de administración de fármacos anestésicos. Esta evolución viene desde la administración de bolos intermitentes con perfusión manual hasta la administración intravenosa controlada por objetivo (TCI). En TCI, la administración del medicamento es guiada automáticamente por una unidad de procesamiento una vez definida la concentración objetivo tanto en plasma (Cp) como en el sitio de efecto (Ce) (23).

Cuando se usa como blanco el sitio de efecto, se busca alcanzar una concentración definida por el usuario en el órgano diana en el menor tiempo posible. Esto se puede realizar mediante la manipulación de la concentración plasmática alrededor del valor objetivo. Los actuales sistemas TCI generalmente son pre-programados con los modelos de farmacocinética de Marsh (24) y Schnider(25) para propofol.



Los primeros sistemas TCI basaron su funcionamiento en el microprocesador *Diprifusor* (Astra Zeneca, UK) programado con el modelo farmacocinético de Marsh. *El Diprifusor* contenía dos microprocesadores de 16 y 8 bits respectivamente. El microprocesador de 16 bits calculaba e implementaba las tasas de infusión requeridas y el de 8 bits era el encargado de monitorear el motor de accionamiento. Cuando el sistema encontraba una discrepancia significativa entre los cálculos de las concentraciones plasmáticas estimadas por los dos microprocesadores suspendía las infusiones. La primera generación de sistemas solo permitía usar concentración objetivo en plasma. El concepto de un sitio de efecto anatómico y temporalmente separado del plasma estaba en sus inicios (26).

### 2.1.5 Modelos de Farmacocinética y Farmacodinamia

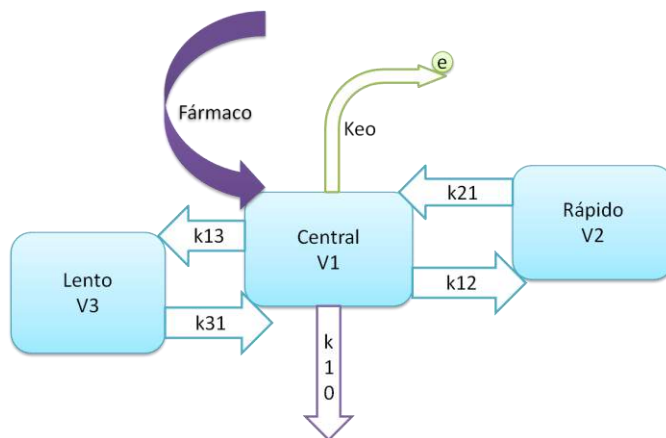
El fármaco se administra por vía intravenosa generalmente según una fase, farmacéutica o farmacocinética - farmacodinamia (27).

La fase farmacéutica consiste en la definición de dosis estándar, con base en el principio químico del fármaco, y según el umbral terapéutico deseado. Esta fase aunque es ampliamente empleada en la práctica clínica es poco precisa, ya que se desconoce el nivel plasmático del fármaco y en consecuencia la duración del efecto. Por otro lado, la fase farmacocinética – farmacodinamia se fundamenta en el modelado de la distribución y los efectos del fármaco para lograr una concentración objetivo ( $C_p$ ,  $C_e$ ) estable y predecible (28).

#### **Modelos de Compartimentos**

La modelación en farmacología recrea una representación matemática del comportamiento fisiológico de uno o más compartimentos del cuerpo humano cuando se administra un fármaco. Se considera que estos compartimentos no corresponden a espacios físicos reales dentro del organismo, sin embargo, representan espacios que comparten características similares en su funcionamiento. Adicionalmente, es necesario tener en cuenta que los fármacos requieren ser transportados en el flujo sanguíneo para tener efecto sobre el órgano diana.

Para poder realizar la acción de modelamiento matemático se debe tener en cuenta: a) la administración del medicamento, que comúnmente ocurre por vía endovenosa, b) el modelo de distribución requiere tres compartimentos asociados con diferentes volúmenes, c) las constantes de velocidad de intercambio del anestésico entre compartimentos siempre deben ser evaluadas, d) Las constante de velocidad de eliminación y de paso al sitio de efecto también desempeñan un papel muy importante. La Figura 2.3 presenta un esquema del modelo de tres compartimentos.



**Figura 2.3** Esquema de modelo de tres compartimentos. Tres volúmenes de distribución  $V_1, V_2, V_3$ ;  $e$ , corresponde al sitio de efecto ubicado en el cerebro, es considerado de tamaño muy pequeño y de volumen despreciable. El primer número en las constantes de velocidad ( $k_{12}, k_{13}, k_{21}, k_{31}$ ) indica el compartimento de salida y el segundo el compartimento destino.  $k_{10}$  es la constante de eliminación o aclaramiento del fármaco.  $k_{eo}$  es la constante de paso al sitio de efecto. Representación gráfica implementada por el autor.

En el modelo de tres compartimentos (Figura 2.3) se describe inicialmente la vía de administración del fármaco (vía intravenosa), luego se observa cómo este se distribuye a un compartimento central ( $V_1$ ) constituido por órganos con alta irrigación sanguínea (corazón, cerebro, riñón, hígado, pulmones) y plasma.

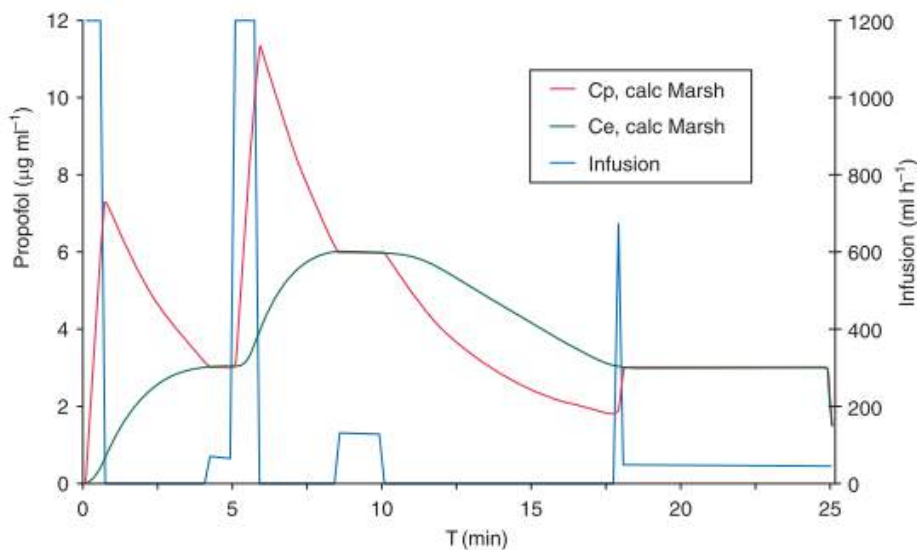
Seguidamente, se describe la forma en que el fármaco se difunde hacia compartimentos periféricos. Para esta descripción se deben relacionar el compartimento periférico rápido ( $V_2$ ), constituido por la masa muscular y tejidos con menor irrigación y el compartimento periférico lento ( $V_3$ ), compuesto por tejidos pobremente irrigados (piel o grasa); este último compartimento tiene gran importancia ya que puede actuar como reservorio, generando un sistema de recirculación de  $V_3$  a  $V_1$  mediado por las constantes  $k_{31}$  y  $k_{13}$ . Lo anterior es de suma importancia debido a que aun cuando es suspendida la bomba TCI, se puede prolongar y afectar la recuperación del paciente(28).

La idea de agregar el parámetro  $k_{eo}$  nació con Galeazzi (1976) en los estudios de la concentración de la procainamida en la saliva (29). El principal hallazgo consistió en la explicación del retraso entre la  $C_p$  lograda y la respuesta clínica esperada. Este retraso o histéresis indica que el sitio de acción del fármaco no es directamente el plasma o compartimento central. El fármaco toma un tiempo en llegar del plasma al sitio de efecto ( $e$ ), el cual es representado como un compartimento pequeño de volumen despreciable, ubicado en el cerebro formando parte del compartimento central. El balance entre plasma y  $e$  depende de múltiples factores, entre ellos el gasto cardíaco, flujo sanguíneo cerebral, y propiedades farmacológicas.

El curso temporal de equilibrio entre el sitio de efecto y plasma es descrito matemáticamente por el parámetro  $k_{eo}$ , este parámetro es considerado el enlace entre la farmacocinética y la farmacodinamia en modelos compartimentales. Estrictamente hablando, este término se debe utilizar para describir la velocidad de eliminación del fármaco desde el sitio de efecto al exterior del cuerpo, pero ya que el sitio de efecto es

considerado de volumen despreciable, no hay necesidad de constantes separadas para describir movimiento dentro y fuera del sitio de efecto. El parámetro  $K_{eo}$  define el cambio proporcional en cada unidad de tiempo del gradiente de concentración entre el plasma y el sitio de efecto. Por tal motivo, es fundamental programar las bombas con el sitio de efecto como objetivo.

Cuando el sistema se usa con objetivo en sitio de efecto, el sistema TCI manipula la concentración plasmática. Cuando se incrementa el valor de la concentración objetivo en el sitio de efecto, el sistema TCI incrementa brevemente la concentración plasmática a un nivel óptimo superior al valor objetivo en el sitio de efecto antes de suspender temporalmente la infusión. Esto, permite que la concentración plasmática disminuya al nivel del valor objetivo en sitio de efecto. La mayoría de sistemas realizan iteraciones matemáticas para determinar la magnitud apropiada del sobreimpulso de concentración plasmática. Es decir, se debe proveer una concentración plasmática pico que genere un gradiente suficiente que logre un incremento más rápido en la concentración del sitio de efecto, pero, sin producir un sobreimpulso que lleve a una concentración del sitio de efecto superior al definido como objetivo (Figura. 2.4).



**Figura 2.4** Concentración objetivo en sitio de efecto en sistemas TCI. En el tiempo cero la concentración objetivo es de  $3\mu\text{gml}^{-1}$ , pasados 5 minutos se incrementa a  $6\mu\text{gml}^{-1}$ , a los 10 minutos se reduce a  $3\mu\text{gml}^{-1}$ . Imagen tomada de Absalom A., et al. (2009) (26).

Si se utiliza un valor de  $K_{eo}$  más lento (más pequeño), se requerirá un mayor sobreimpulso en la concentración pico en plasma para producir un gradiente de concentración más grande hasta alcanzar el equilibrio entre plasma y sitio de efecto (26).

El enfoque estándar para describir la farmacocinética es mediante modelos de compartimentos múltiples. El primer modelo farmacocinético basado en la fisiología humana para el propofol (30) fue propuesto por Levitt y Schnider (2005), se asume que la

unión tisular de la sangres es determinada por una simple partición en el tejido lipídico, el cual es caracterizado por un conjunto de dos parámetros determinados previamente: *i)* El valor del coeficiente de partición aceite/agua para el propofol; *ii)* la fracción de lípidos en sangre y tejidos.

La principal ventaja de un modelo de base fisiológica es que puede ser empleado para predecir cambios en la cinética producidos por variaciones de los parámetros fisiológicos. Por otro lado, la crítica usual hacia este enfoque de modelos es que dado el considerable uso de parámetros fisiológicos ajustables que no pueden ser medidos directamente, el modelo termina siendo en efecto un modelo compartimental (30).

Aunque usualmente los modelos compartimentales y de base fisiológica son vistos como competidores, estos podrían considerarse complementarios y servir a propósitos diferentes. Los modelos compartimentales proveen una descripción paramétrica de un conjunto de datos usando un mínimo número de supuestos, y son los que actualmente se implementan en las bombas de infusión TCI. La limitante es que no están sustentados en una fuerte relación con variables fisiológicas.

### **Modelos de Marsh y Schnider**

Son modelos tricompartmentales usados para representar la farmacocinética y farmacodinamia del propofol. Estos modelos presentan valores fijos y/o ecuaciones para cada uno de los parámetros del modelo descrito en la Figura 2.3.

En el modelo de Marsh publicado en 1991 (24), los volúmenes de distribución en los compartimentos son proporcionales al peso, mientras que las constantes de paso para la distribución rápida y lenta del fármaco son fijas. Tiempo después, un valor de  $K_{eo}$  de  $0.26 \text{ min}^{-1}$  se implementó en este modelo, los datos en los que se fundamenta la elección del valor de este parámetro no fueron publicados en literatura revisada por pares. Aunque es similar al valor de  $0.2 \text{ min}^{-1}$  (31) encontrado por Billard et al. (1997).

Struys et al. (2000), publicaron un estudio con evidencia de que un valor de  $K_{eo}$  de  $1.2 \text{ min}^{-1}$  usado conjuntamente con los parámetros del modelo farmacocinético de Marsh puede predecir con mayor precisión la evolución en el tiempo del efecto clínico del propofol (32). Esta combinación algunas veces referida como el modelo "Marsh Modificado" es implementada en algunos sistemas, como el TCI Base Primea (Fresenius, Alemania).

El modelo de Schnider fue propuesto a partir de un estudio combinado de farmacocinética y farmacodinamia(25). Las covariables propuestas son peso corporal total, edad, estatura, y masa corporal magra.

Los volúmenes de distribución del compartimento central ( $V_1$ ) y periférico lento ( $V_3$ ) son fijos, en consecuencia las constantes  $k_{13}$  y  $k_{31}$  también lo son. El volumen de distribución  $V_2$ , y las constantes  $k_{12}$ , y  $k_{21}$  son definidos en función únicamente de la edad, siendo más pequeños para pacientes con edad avanzada. Lo anterior implica que después de un bolo de determinado tamaño, el modelo de Schnider estimará que la misma concentración pico plasmática es alcanzada en todos los pacientes, sin considerar edad, estatura, o peso. Luego del pico, la tasa inicial de disminución de la concentración plasmática dependerá de la edad

del paciente. De manera diferente, en el modelo de Marsh, la concentración plasmática estimada después de administrar un bolo es proporcional al peso del paciente, mientras que la tasa estimada de disminución de la concentración plasmática es la misma para todos los pacientes. La constante de eliminación o aclaramiento del fármaco  $k_{10}$ , en el modelo de Schnider es el único parámetro influenciado por la masa corporal. Adicionalmente, esta varía de manera compleja con el peso total corporal, la estatura y la masa corporal magra, pero no es influenciado por la edad.

La próxima sección (2.2), presenta un estudio clínico llevado a cabo en las instalaciones de la Clínica Universidad de La Sabana. Los respectivos hallazgos fueron publicados en literatura revisada por pares, en la revista científica *Colombian Journal of Anesthesiology* (33) (Anexo 1). El trabajo tuvo como objetivo determinar la existencia de diferencias en la variabilidad de la profundidad anestésica determinada por los índices  $SE$ , y  $RE$  (Datex-Ohmeda, General Electric) cuando se utilizan los modelos farmacocinéticos propuestos por Marsh y Schnider.

## 2.2 Estudio clínico cruzado y aleatorizado para comparar dos modelos farmacocinéticos de propofol usando índices de entropía espectral

Actualmente hay varios agentes anestésicos eficaces, inhalados y de vía intravenosa, ambos permiten la valoración detallada y recuperación rápida con un buen perfil de seguridad. Sin embargo, la anestesia total intravenosa ha venido demostrando posibles ventajas sobre las técnicas basadas en anestésicos volátiles. Estas ventajas no sólo se relacionan con la seguridad durante la cirugía y el bienestar pos-operatorio, sino también en términos de conveniencia de la técnica de administración en algunas circunstancias específicas como intervención de las vías respiratorias, neuro-anestesia e impacto ambiental. Por las razones expuestas, la anestesia total intravenosa ha ganado popularidad en la práctica clínica, especialmente desde la introducción del propofol en la anestesia ATIV (34–37).

Existen dos modelos farmacocinéticos para la administración de la anestesia total intravenosa con propofol: Marsh y Schneider; ambos tienen en cuenta las interacciones entre los compartimentos corporales para modificar la velocidad de infusión y, en teoría, mantener una concentración plasmática constante (28).

Aunque no hay evidencia de diferencias clínicamente importantes entre los dos modelos, no está claro aún cuál de los dos es capaz de predecir con más precisión las concentraciones en plasma. Es evidente que los dos modelos se diferencian en los cálculos de los volúmenes de los compartimentos, así como en las velocidades de difusión entre ellos. Esto se traduce en diferencias de la dosis total administrada de propofol, la velocidad de infusión, y por tal motivo la concentración estimada en plasma y del sitio de efecto(26). Estas diferencias, tal vez podrían llegar a tener algún impacto sobre la profundidad anestésica.

La Tabla 1, presenta las respectivas ecuaciones para cada modelo implementado en el sistema *Space BBraún Infusion Pumps* (38), los parámetros correspondientes son

$V_1$ : volumen de distribución para el compartimento central.  $V_2, V_3$ : volumen de distribución de compartimentos periféricos rápidos y lentos.  $k_{10}$ : parámetro para la velocidad de eliminación.  $k_{12}, k_{13}$ : parámetros de velocidad de paso del fármaco desde el compartimento central a los compartimentos periféricos.  $k_{21}, k_{31}$ : los parámetros de velocidad de paso desde los compartimentos periféricos al compartimento central.

Al día de hoy, no existe un método de referencia o "gold standard" para medir cuantitativamente el estado de conciencia y la profundidad anestésica. Normalmente su seguimiento se basa en el juicio del anestesiólogo, con base en las variables de la actividad autónoma, ciclos respiratorios y tamaño de la pupila (39). Sin embargo, ha habido un progreso importante en el análisis de señales de electroencefalograma (EEG) mediante técnicas como el índice biespectral (BIS) (40) y los índices del módulo de entropía espectral (41), los cuales han demostrado buena correlación con los niveles de sedación evaluados clínicamente (42,43).

El estudio tomó como referencia el módulo de entropía "M-Entropy". En particular el Índice de Entropía de Respuesta (RE), se consideró un mejor predictor de la respuesta del paciente a los estímulos dolorosos que el índice BIS (44). Esta es la razón por la que el análisis de entropía en el espectro de la señal EEG puede considerarse una aproximación indirecta de la profundidad anestésica, lo cual hace que sea una herramienta ideal para evaluar dinámicamente y cuantitativamente las repercusiones reales de las diferencias observadas entre los dos modelos farmacocinéticos para la administración de anestesia con propofol.

La investigación tuvo como objetivo describir la variabilidad de la profundidad anestésica tomando como referencia los índices de Entropía de Estado (SE) y Entropía de Respuesta (RE) del monitor Datex Ohmeda M-Entropy (General Electric, Estados Unidos) en pacientes ASA I, durante cirugía ortopédica ambulatoria programada de miembro superior o inferior, con administración de propofol según los modelos de Marsh y Schnider. Esta variabilidad se utilizó para determinar si hay una diferencia significativa entre estos modelos, sugiriendo superioridad en la consecución de una profundidad anestésica más estable y predecible durante un procedimiento quirúrgico.

Parámetro	Modelo Marsh	Modelo Schnider
$V_1$	0.228L/kg	4.27L
$V_2$	0.463L/kg	18.9-0.391*(edad-53)L
$V_3$	2.893L/kg	238L
$k_{10}$	0.119	0.443+0.0107*(peso-77)-0.0159*(LBM-59)+0.0062*(estatura-177)
$k_{12}$	0.112	0.302-0.0056*(edad-53)
$k_{13}$	0.042	0.196
$k_{21}$	0.055	(1.29-0.024*(edad-53))/(18.9-0.391*(edad-53))
$k_{31}$	0.0033	0.0035
$k_{eo}$	0.26	0.456

**Tabla 2.1** Parámetros de los modelos. Volúmenes de distribución de cada compartimento ( $V_1, V_2, V_3$ ), constantes de paso entre compartimentos ( $K_{10}, K_{12}, K_{13}, K_{21}, K_{31}$ ) y constante de paso de compartimento central al sitio de efecto ( $K_{eo}$ ). El modelo de Marsh basado en el peso. El modelo de Schnider con las covariables edad, peso, altura, y masa corporal magra (LBM). Información tomada de Marsh B., et al. (1991) (24) y Schnider T., et al. (1998) (25).

### 2.2.1 Métodos

Se diseñó un ensayo clínico controlado cruzado (ECCC), registrado en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) con número de estudio ECC001-2015, y aprobado por el Comité de Ética Institucional (Anexo 6). Se realizaron pruebas piloto con el equipo quirúrgico involucrado en los procedimientos con el fin de buscar homogeneidad de criterios y manejo por parte de todo el equipo. Previa lectura, aprobación y firma de consentimiento informado por parte del paciente e investigador responsable (Anexo 5).

Se recolectó la información de 16 pacientes entre 18 y 65 años asistentes a la Clínica Universidad de La Sabana (C.U.S), programados para cirugía ortopédica ambulatoria de miembro superior o inferior que requerían anestesia regional mediante bloqueo de nervio guiado por ecografía combinada con anestesia general. La selección de los pacientes se llevó a cabo según los siguientes criterios:

#### **Criterios de inclusión**

- Individuos con edad entre 18 y 65 años.
- Individuos con aprobación escrita del consentimiento informado.
- Ayuno mínimo de ocho horas.
- Individuos programados para cirugía electiva ortopédica de miembro superior o inferior.
- Individuos con clasificación *American Society of Anesthesiology (ASA) I*.
- Individuos con previa evaluación pre anestésica (médica y de enfermería) por el servicio de Anestesiología de consulta externa de la clínica Universidad de La Sabana.

#### **Criterios de exclusión**

- Individuos que tomen fármacos con acción sobre el sistema nervioso central y autónomo. (Benzodiacepinas, Beta bloqueadores, Calcio antagonistas, Alfa-2 agonistas)
- Individuos con pre medicación (opioides, antieméticos, y sedantes como benzodiacepinas y Alfa-2 agonistas que puedan alterar el sistema nervioso central).
- Pacientes con alteraciones en el sistema nervioso autónomo debidas a eventos adversos durante el acto quirúrgico. Los datos de los pacientes podrán ser incluidos en el estudio hasta antes de la presentación del evento.
- Dificultades para la comunicación y audición.
- Alergia al propofol

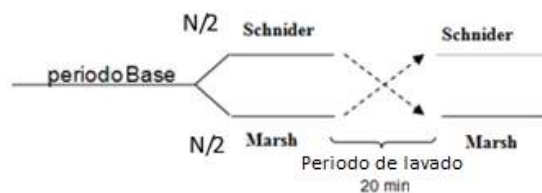
Todos los pacientes fueron premedicados con midazolam a dosis de  $0,03 \text{ mgkg}^{-1}$  y fentanilo a  $2 \text{ } \mu\text{gkg}^{-1}$ , posteriormente y antes de realizar el procedimiento de localización y bloqueo del nervio se implementó la aplicación de clorhexidina para asepsia y antisepsia.

Para la localización del nervio, se utilizó un neuro-estimulador con aguja y prolongador amovible (ref. 5194.103 30º-21G-L 100 mm, Locoplex®). Luego, en la etapa de ubicación del nervio en el miembro inferior (vía anterior el nervio femoral y obturador y por vía posterior el ciático) se utilizó una corriente inicial de aproximación de 1,2mA hasta lograr respuesta de nervio a 0.5mA. En el caso del miembro superior se realizó un procedimiento similar pero con bloqueo supraclavicular o axilar.

La dosis administrada para el bloqueo fue de 20 ml de anestésico local (Levobupivacaina al 0,375 % sin epinefrina y lidocaína al 1% con dosis general ajustada en proporción al peso de cada paciente sin superar la dosis total de Levobupivacaina de 150 mg y de lidocaína de 5 mgkg<sup>-1</sup>) en cada nervio. Luego, una verificación de ausencia de dolor, parestesias, disestesias o dificultad para la infusión fue realizada durante la administración del anestésico local. Adicionalmente y durante el bloqueo fue hecha una verificación de la posición de la aguja mediante guía ecográfica.

Para desarrollar el ECCC, fue necesario asegurar una aleatorización por grupos. Para este fin fue creada una lista equilibrada de valores 0 y 1 usando la función de aleatorización del software Matlab, donde 0 corresponde al inicio con modelo de Marsh y 1 con el modelo de Schnider. La información solo fue revelada al anestesiólogo de turno instantes antes de iniciar el procedimiento. Seguidamente, se dio paso al registro de datos en forma digital utilizando el dispositivo de entropía de Datex/Ohmeda para posterior procesamiento usando el software Matlab. El índice de entropía fue muestreado a 0.2 Hz, durante un periodo basal sin propofol. Luego, el anestesiólogo de turno fue informado con qué modelo debería iniciar el procedimiento según el orden generado en el listado.

La fase de inducción se realizó con infusión de remifentanilo 5 ngml<sup>-1</sup> (modelo de Minto) y pasados 3 minutos se inició la infusión de Propofol - Lipuro 1% con concentración en sitio efecto objetivo de 2.5 µgml<sup>-1</sup> usando el modelo de Marsh o Schnider. Adicionalmente, y previo a la colocación de la máscara laríngea se utilizó un bolo de propofol de 1 mgkg<sup>-1</sup>. El propofol continuo siendo administrado en TCI hasta 20 minutos después del inicio de la cirugía, momento en el cual se suspende por 20 minutos (W, periodo de lavado). Luego se reinicia la infusión pero con el modelo alterno. El W se estableció mediante la observación de los niveles plasmáticos estimados por la bomba de infusión durante las pruebas piloto (Figura 2.5).



**Figura 2.5** Diseño implementado. N es el tamaño muestral. Modificado de Welk S., et al. (2012) (45).

El tamaño de la muestra fue determinado usando los parámetros presentados en la Tabla 2.2. La ecuación 1 (Ec.2.1) es usada para integración de varianzas (46).



$$\sigma_m = \sigma_{BT}^2 + \sigma_{BR}^2 - (2 * \rho * \sigma_{BT} * \sigma_{BR}) + \sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2 = 19.22 \text{ (Ec.2.1)}$$

Tomado de Siyasinghe N., y Sooriyarachchi M. (2011) (46).

Parámetro	Descripción	Valor
$\sigma_{BT}$	Desviación estándar de pacientes en el mismo grupo de tratamiento	10,0
$\sigma_{BR}$	Desviación estándar de pacientes en el grupo de referencia	10,0
$\rho$	Correlación de pacientes entre grupos de tratamiento y referencia	1,0
$\sigma_{WT}$	Error estándar (dentro del individuo) en grupo de tratamiento	3.1
$\sigma_{WR}$	Error estándar (dentro del individuo) en grupo de referencia	3.1

Tabla 2.2 Parámetros para el cálculo del tamaño de muestra del diseño cruzado, basados en datos de estudios pilotos en C.U.S

Los parámetros de la distribución de probabilidad normal estándar A (Ec.2.2) y B (Ec.2.3) fueron determinados usando el software Matlab 2015a. Considerando un nivel de significancia de 5% ( $\alpha = 0.05$ ), una potencia de 80% ( $\beta = 0.2$ ) usualmente seleccionados (47,48), y diferencias esperadas en los valores de entropía de  $E=10$  unidades entre ambos grupos, se tiene que el tamaño de la muestra es (Ec. 2.4):

$$A = INV.Z(1 - \frac{\alpha}{2}) = 1.96 \text{ (Ec. 2.2)}$$

Valor inverso de la distribución normal estándar para  $\alpha = 0.05$ , planteamiento del autor.

$$B = INV.Z(1 - \beta) = 0.84 \text{ (Ec. 2.3)}$$

Valor inverso de la distribución normal estándar para  $\beta = 0.2$ , planteamiento del autor.

Luego, el cálculo del tamaño de la muestra es (Ec. 2.4)

$$n = \frac{(A + B)^2 * \sigma_m^2}{2 * E^2} = 14.48 \approx 15 \text{ pacientes (Ec. 2.4)}$$

Tomado de Siyasinghe N., y Sooriyarachchi M.(2011) (46)

Para el análisis estadístico, las varianzas obtenidas para cada paciente en los periodos asociados a los modelos farmacocinéticos fueron promediadas, una prueba-t no pareada fue realizada (Ec. 2.5) para confirmar la ausencia del efecto residual o "carryover" (45).

$$Tc = \sqrt{\frac{mn}{N}} \frac{\bar{C}(X) - \bar{C}(Y)}{\sqrt{(SQ_{CX} + SQ_{CY})/(N - 2)}} \text{ (Ec. 2.5)}$$

Tomado de Wellek S., y Bletner M.(2012) (45)

Donde,

m: Número de pacientes en el grupo Marsh-Schnider

n: Número de pacientes en el grupo Schnider-Marsh

N: Número total de pacientes.

$\bar{C}(X)$ : Varianza media acumulada en el grupo Marsh-Schnider

$\bar{C}(Y)$ : Varianza media acumulada en el grupo Schnider-Marsh

Respectivas sumas de cuadrados:

$SQ_{CX}: (C_1(X) - \bar{C}(X))^2 + \dots + (C_m(X) - \bar{C}(X))^2$

$SQ_{CY}: (C_1(Y) - \bar{C}(Y))^2 + \dots + (C_n(Y) - \bar{C}(Y))^2$

A continuación, se evaluaron las diferencias entre los modelos. La significancia estadística se determinó usando una prueba t no pareada, esta vez comparando la media de las diferencias de las variaciones de los índices de entropía para cada modelo en cada paciente como se muestra en Ec. 6:

$$Td = \sqrt{\frac{mn}{N}} \frac{\bar{D}(X) - \bar{D}(Y)}{\sqrt{(SQ_{DX} + SQ_{DY}) / (N - 2)}} \quad (\text{Ec. 6})$$

Tomado de Wellek S., y Bletner M.(2012) (45)

Donde,

$\bar{D}(X)$ : Diferencia media de varianzas en el grupo Marsh-Schnider

$\bar{D}(Y)$ : Diferencia media de varianzas en el grupo Schnider-Marsh

$SQ_{DX}: (D_1(X) - \bar{D}(X))^2 + \dots + (D_m(X) - \bar{D}(X))^2$

$SQ_{DY}: (D_1(Y) - \bar{D}(Y))^2 + \dots + (D_n(Y) - \bar{D}(Y))^2$

Adicionalmente, se aplicó la prueba estadística de normalidad de Anderson-Darling. En el caso de no poder probar la normalidad de los datos, se realizaron pruebas no paramétricas como suma de rangos de Wilcoxon (49). Los datos de entrada para la prueba de efecto residual o "carryover", utilizaron los vectores correspondientes a los efectos acumulados  $C(X)$ ,  $C(Y)$  y de diferencias entre tratamientos los vectores  $D(X)$  y  $D(Y)$ , según Wellek y Bletner (45).

Finalmente, la potencia *post-hoc* ( $1 - \beta$ ) fue calculada en función de varios grados de diferencias ( $\delta$ ) (50). El procesamiento de los datos y las pruebas estadísticas fueron desarrolladas en Matlab usando la librería "Statistics and Machine Learning Toolbox" (51).

## 2.2.2 Resultados

Ocho pacientes se asignaron inicialmente a cada grupo y se sometieron a la intervención descrita. Los datos de un paciente fueron excluidos, debido a que el tiempo quirúrgico no

fue suficiente para completar el diseño del estudio. Las características demográficas de la población estudiada se presentan en la Tabla 2.3, organizados de acuerdo a los grupos asociados a los modelos farmacocinéticos.

	Marsh-Schnider, n=7			Schnider-Marsh, n=7		
	Edad	Genero	Peso(kg)	Edad	Genero	Peso(kg)
<b>Media</b>	34	M:5	66.71	32	M:4	67
<b>Desviación</b>	11.57	F:2	9.92	13.50	F:3	11.80

Tabla 2.3 Descripción demográfica de pacientes recolectados en C.U.S.

Se definieron los períodos para el análisis de cada modelo farmacocinético, la Figura 2.6 muestra el diseño experimental aplicado a uno de los pacientes.

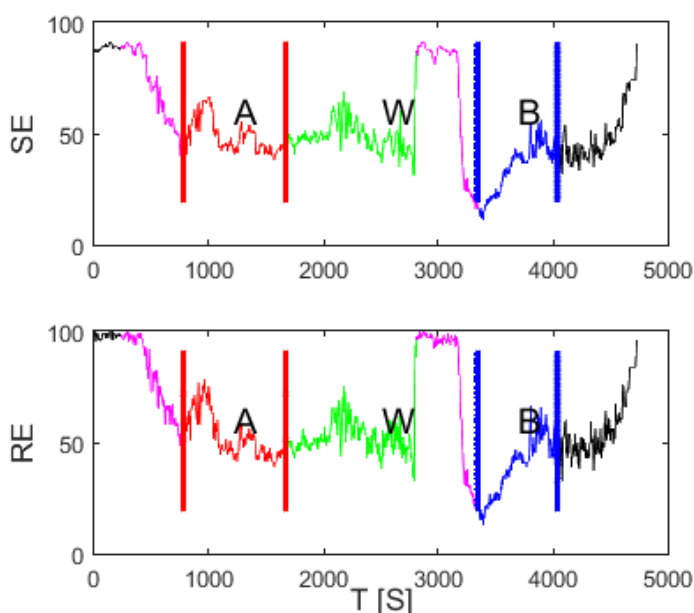


Figura 2.6 Diseño experimental desarrollado en Matlab 2015A, paciente 6 (Inducción con el modelo de Schneider, 72 kg, 1.64, 58 años, Mujer). En púrpura el tiempo delta, que se define desde el inicio de la infusión de propofol con el primer modelo hasta el manejo de la vía aérea, este tiempo tiene el propósito de garantizar que los datos a procesar pertenezcan a un paciente anestesiado, no a un paciente despierto o en la secuencia de transición de despierto a anestesiado. A: En rojo se presenta el primer periodo definido desde el inicio del manejo de la vía aérea hasta el final de la infusión de propofol con el primer modelo; W: En verde es el período de lavado, 20 minutos desde el momento que finaliza el primer período hasta el inicio de la infusión de propofol con el modelo restante. B: en azul es el

segundo periodo desde el inicio de la infusión de propofol con el modelo remanente en la secuencia, excluyendo el tiempo delta inicial (púrpura) hasta que se detiene finalmente la infusión de propofol. Figura desarrollada por el autor.

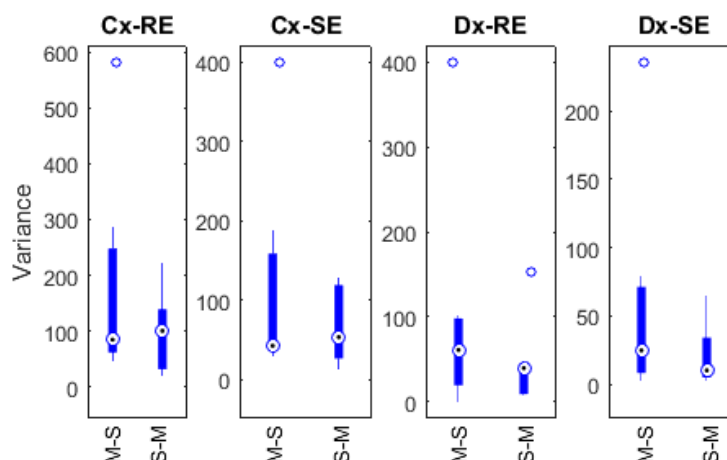
Seguidamente, se determinó la varianza de los índices del módulo de entropía ( $SE$ ,  $RE$ ) para cada período en ambos grupos de estudio. La prueba de Anderson-Darling mostró evidencia estadística significativa de que los datos no provienen de una distribución normal. El valor  $p$  para periodos correspondientes al modelo de Marsh ( $SE: p < 0.01$ ;  $RE: p < 0.01$ ) y al modelo de Schnider ( $SE: p < 0.01$ ,  $RE: p < 0.01$ ).

La mediana y el respectivo rango intercuartil para  $SE$  en el periodo en que fue aplicado el modelo de Marsh fue 27.94-31.35, en el periodo correspondiente al modelo de Schnider fue 20.27-55.35. En el caso de  $RE$ , el periodo en que fue aplicado el modelo de Marsh fue 34.01-59.82, y en el periodo correspondiente al modelo de Schnider fue 36.03-74.97.

## Pre-prueba para determinar efecto residual o de "carryover"

Se implementó la prueba estadística para determinar el efecto residual entre periodos, considerando el efecto acumulado de varianzas de cada grupo. El efecto acumulado entre periodos es reportado en la forma de mediana - rango intercuartil. Para *SE* y secuencia Marsh-Schnider (M-S) fue 42.80-118.01, y secuencia Schnider-Marsh (S-M) fue 53.70-92.29. Para *RE* y M-S fue 84.89-186.35, y S-M fue 100.74-107.39. La Figura 2.7, presenta el efecto acumulado para cada grupo en las series *RE* y *SE* (*Cx-RE*, *Cx-SE*). No se encontró evidencia significativa de efecto residual entre periodos. Prueba t no pareada de dos colas para *SE* (valor- $p=0.41$ ,  $T=0.84$ ) y *RE* (valor- $p=0.32$ ,  $T=1.03$ ).

Dada la falta de normalidad de los datos, la prueba estadística no paramétrica suma de rangos de Wilcoxon también fue aplicada (45,47). No fue encontrada evidencia significativa en el efecto acumulado entre las secuencias para *SE* ( $p=0.90$ , suma de rangos=54), tampoco para *RE* ( $p=0.62$ , suma de rangos=57). Según lo anterior se puede considerar que no hay evidencia que respalde la presencia de un efecto de arrastre entre los periodos de tratamiento.



**Figura 2.7** Diagramas de caja para los efectos acumulados (*Cx-RE*, *Cx-SE*) y diferenciales (*Dx-RE*, *Dx-SE*) entre periodos; M-S representa el grupo con secuencia de tratamientos Marsh-Schnider y S-M representa el grupo con la secuencia inversa. Figura desarrollada por el autor.

## Prueba estadística de diferencias

Se obtuvo la diferencia de varianzas entre períodos para ambos grupos (Tabla 2.4), la Figura 2.7 también muestra el diagrama de caja para las diferencias entre los períodos relacionados con los índices *SE* y *RE* (*Dx-SE*, *Dx-RE*).

	<i>SE</i> , n=7		<i>RE</i> , n=7	
	M-S	S-M	M-S	S-M
<b>Mediana(<math>Q_2</math>)</b>	24.92	10.29	60.98	39.60
<b>Rango Intercuartil</b>	62.96	29.18	78.87	36.31

**Tabla 2.4** Diferencias en varianzas. *SE*: Entropía de Estado, *RE*: Entropía de Respuesta. M-S corresponde al grupo con la secuencia Marsh – Schnider, S-M al grupo con la secuencia Schnider-Marsh.

El estadístico  $Td$  (Ec. 2) se calculó para detectar diferencias significativas entre los dos modelos farmacocinéticos en las series  $SE$ ,  $RE$ . No se encontraron diferencias significativas en la variación media de los índices de entropía entre tratamientos ( $SE$ : valor- $p=0.64$ ,  $T=0.54$ ;  $RE$ : valor- $p=0.84$ ,  $T=0.41$ ).

Dado que no se encontró evidencia de un efecto residual, pueden considerarse grupos independientes según el modelo farmacocinético empleado para la administración de propofol. De manera tal que los grupos de datos  $M-SE$  y  $M-RE$  (Tabla 2.5), son compuestos por valores de varianza de  $SE$  y  $RE$  en los periodos en que fue empleado el modelo de Marsh. Similarmente se definen para el modelo de Schnider los grupos  $S-SE$  y  $S-RE$  (Tabla 2.5). La prueba estadística no paramétrica de suma de rangos de Wilcoxon tampoco reveló evidencia estadística significativa ( $SE$ :  $p=0.57$ , suma de rangos=216;  $RE$ :  $p=0.77$ , suma de rangos=210).

<b><i>M-SE</i></b>	<b><i>S-SE</i></b>	<b><i>M-RE</i></b>	<b><i>S-RE</i></b>
<b>32,66</b>	7,73	69,85	8,86
<b>59,38</b>	11,71	116,84	15,29
<b>317,44</b>	81,82	490,80	90,57
<b>20,70</b>	9,13	32,39	15,60
<b>24,53</b>	17,17	29,03	55,87
<b>54,33</b>	133,60	99,29	187,36
<b>22,98</b>	19,82	27,89	28,09
<b>30,27</b>	95,44	35,02	188,14
<b>24,12</b>	29,58	27,51	73,23
<b>81,46</b>	48,38	87,72	43,97
<b>4,98</b>	7,73	6,50	13,70
<b>5,05</b>	15,34	5,92	17,66
<b>25,60</b>	20,71	32,99	25,01
<b>32,46</b>	67,06	51,30	90,91

**Tabla 2.5** Varianzas según modelo empleado.

Por último, considerando que se usó un menor número de unidades experimentales que el diseñado, el poder *post-hoc* del estudio para detectar diferencias entre la variación media de los modelos con los índices de entropía  $SE$  y  $RE$  fue analizado. Se utilizó un vector de diferencias de varianzas con un rango desde -125 a 125, con incrementos de 2,5 unidades. La Figura 2.8, muestra la curva de potencia correspondiente a las diferencias en la varianza media y la desviación estándar media. El caso particular de una diferencia de 100 unidades de la varianza, por lo tanto,  $E=10$  unidades de desviación estándar, corresponde a una potencia de 84,66% para  $SE$  y 85,99% para  $RE$ ; lo anterior indica una potencia acorde a la diseñada (80%) a pesar de contar con una unidad experimental menos.

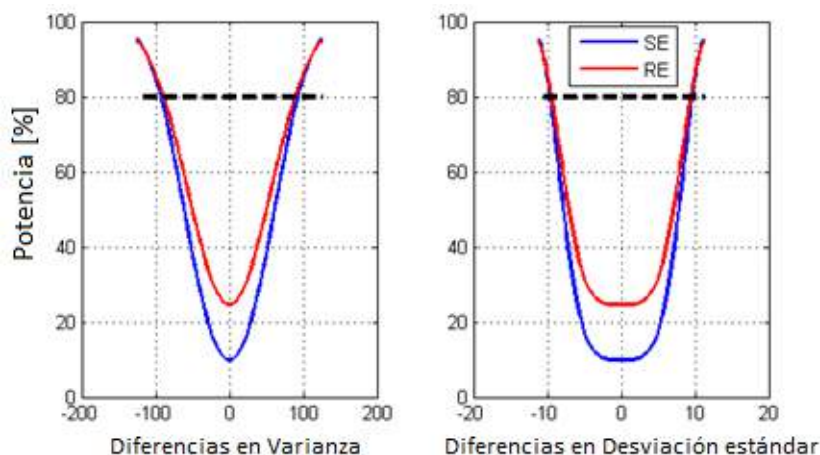


Figura 2.8 Curva de potencia *pos-hoc* para los índices, SE (azul) y RE (rojo). Figura desarrollada por el autor.

### 2.2.3 Discusión

En la literatura revisada no fueron encontrados estudios que evalúen la variabilidad del estado de conciencia en función del modelo farmacocinético utilizado durante la administración de anestesia intravenosa total con propofol. Esto fue una limitante inicial para determinar un tamaño de muestra y fue necesario utilizar valores estimados de los parámetros a partir de pruebas piloto.

El diseño cruzado, permite un tamaño de muestra reducido ya que cada uno de los sujetos de estudio es su propio control, lo que disminuye la variabilidad interindividual y los efectos de covariables como peso, edad y talla. En este diseño el efecto de periodo no se presenta debido a que se trata de un diseño uniforme entre secuencias (cada tratamiento aparece el mismo número de veces en cada secuencia) y entre periodos (cada tratamiento aparece el mismo número de veces en cada periodo).

No se consideró necesario manejar un nivel de enmascaramiento doble ciego ya que por un lado, en ninguno de los dos modelos se consideró el tratamiento estándar, por lo que no hay una clara expectativa del anestesiólogo sobre cuál es mejor. Por otro lado, la dosis de los medicamentos en infusión fue controlada por la bomba de infusión según los modelos farmacocinéticos, y se dio manejo analgésico estándar.

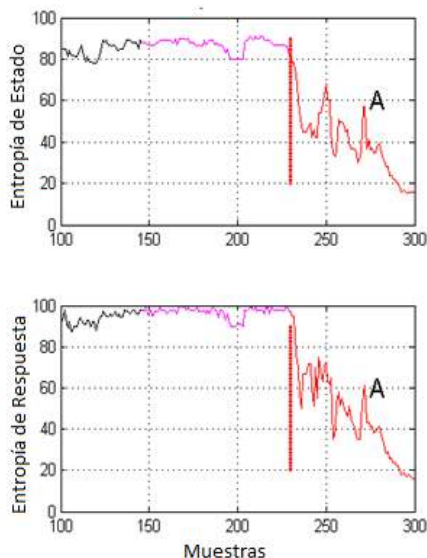
En cuanto a sesgos en las co-intervenciones, el modelo de inicio se reveló al anestesiólogo justo antes de empezar la inducción y posterior al bloqueo de nervio. Por último, la respuesta a la intervención fue medida y registrada de manera automatizada sin mediación del anestesiólogo. Los valores de entropía son un desenlace que se obtiene a partir de datos objetivos, registrados automáticamente en disco duro externo, siendo menos susceptible a sesgo.

El análisis estadístico no reportó evidencia significativa de efecto residual entre los periodos, por lo que se puede considerar que el tiempo de lavado estimado fue suficiente para que el medicamento administrado en el periodo A no afectara significativamente al

periodo B. Si bien el uso de remifentanilo puede modificar la profundidad anestésica, el presente estudio se enfoca en analizar las variaciones en los índices de entropía y no su valor medio, se consideró que la administración constante durante toda la intervención y en todos los pacientes no afecta los resultados del estudio.

Fue de interés notar que los valores atípicos predominan en las secuencias de tratamiento iniciadas con el modelo de Marsh (Figura 2.7). La inspección de la series de entropía ( $SE$ ,  $RE$ ) reveló un retraso temporal en los índices con relación a la evaluación clínica (manejo de la vía aérea), por lo tanto, la definición de los tiempos del periodo A, incluyen valores de entropía ( $SE$ ,  $RE$ ) asociados a un paciente despierto, lo cual produce valores atípicos en la varianza. La Figura 2.9 presenta un caso de valores atípicos de varianza en el paciente 3 (Inducción con modelo de Marsh, 60 kg, 1.72m, 22 años, sexo masculino).

No se encontraron datos sobre el valor de varianza de los índices de entropía que puedan considerarse clínicamente importantes, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún índice de entropía estudiado entre ambos modelos. Sin embargo, considerando el rango del plano anestésico adecuado para éstos índices (40-60) (41), se puede pensar que un valor de varianza menor a 100 podría ser tolerable ya que a pesar de las fluctuaciones el valor de estos índices se mantendría en un rango adecuado. El análisis de los datos arrojó una potencia superior al 80% para detectar diferencias de 100 unidades de varianza entre los modelos con el índice de entropía de estado. Se concluye que, de existir diferencias en la variabilidad del estado de conciencia entre los dos modelos, probablemente no sean suficientes para definir una superioridad clara de un modelo sobre el otro en el ámbito clínico.



**Figura 2.9** Brecha temporal en índices SE (gráfico superior) y RE (gráfico inferior) observada en el paciente 3 del grupo Marsh-Schnider. La figura se hizo en Matlab 2015A, se muestra que el periodo A incluye valores de SE y RE asociados a un paciente despierto y la transición a un plano anestésico adecuado entre el 40 y el 60 (Datex-Ohmeda); En púrpura el tiempo  $\delta$  definido en la Figura 2.8; A, en rojo corresponde a el primer período. Figura desarrollada por el autor.

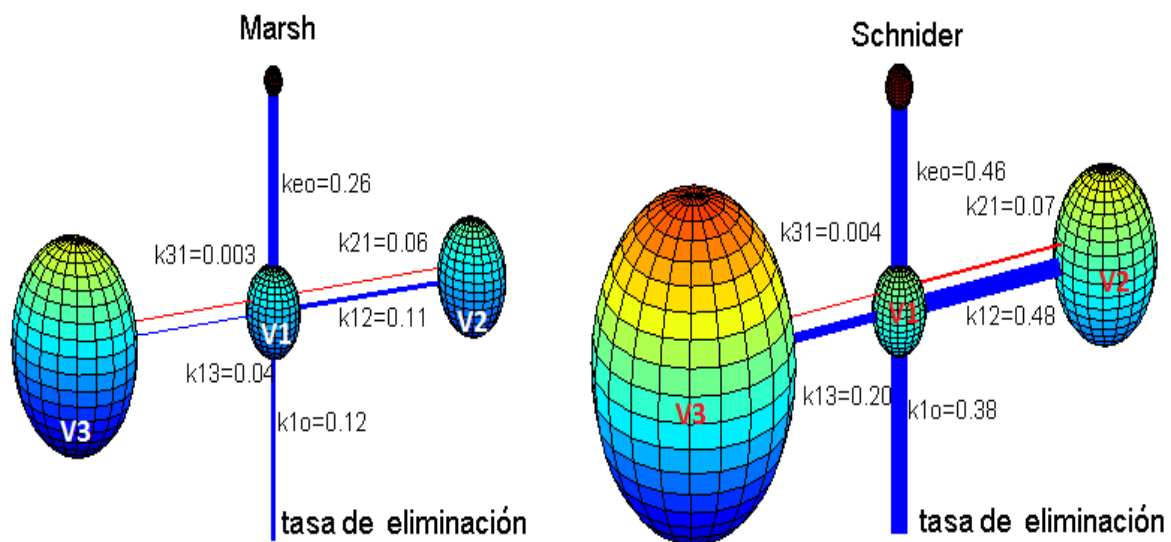
Se observó un incremento de la desviación estándar en el conjunto de datos correspondiente a las secuencias que inician con el modelo de Marsh, Aunque no se encontraron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) es interesante notar que los valores atípicos destacan en los pacientes que inician con el modelo de Marsh en comparación con los

pacientes que reciben inducción con el modelo de Schnider (Figura 2.7). Los valores atípicos podrían estar relacionados con la diferencia en el parámetro de farmacodinamia  $k_{eo}$ , el cual al tomar un valor menor en el modelo de Marsh ( $0,26 \text{ min}^{-1}$ ), podría proporcionar una estimación errónea de la concentración en sitio de efecto, lo que lleva a una estimación incorrecta de la dosis de propofol.

En el presente estudio se utilizó como objetivo la concentración en el sitio de efecto para ambos modelos, se ha sugerido en la literatura que si el modelo Marsh se utiliza en el modo de objetivo con concentración en el sitio de efecto, este debe ser usado con un valor de  $k_{eo}$  más rápido ( $1,2 \text{ min}^{-1}$ ) recomendado por Struys et al., (26,32) .

Absalom et al., sustentan en su artículo que la infusión de propofol controlada por el modelo de Marsh aumenta el uso del fármaco en comparación a la infusión controlada con el modelo de Schnider, los autores resaltan que la cuestión no es cuál modelo entrega dosis más grandes o más pequeñas del fármaco, lo importante es cuál produce las predicciones más precisas de la concentración plasmática y el sitio de efecto.

La Figura 2.10 muestra una representación 3-D de los modelos de tres compartimentos para propofol en un paciente (70 kg, 170cm, 25 años, sexo masculino) desarrollada usando el software Matlab 2015a. Cada compartimiento está representado por esferas de acuerdo a los volúmenes de distribución. Los enlaces azules representan parámetros de velocidad desde compartimiento central ( $V_1$ ) a compartimentos periféricos ( $V_2$ ,  $V_3$ ), y eliminación o aclaramiento del fármaco. Los enlaces rojos corresponden a parámetros de velocidad que van hacia el compartimiento central.



**Figura 2.10** Representación 3-D de los modelos de Marsh y Schnider para propofol. Basado en parámetros previamente publicados (24,25). El modelo de Marsh,  $V_1=15.96 \text{ L}$ ,  $V_2=32.41 \text{ L}$ ,  $V_3=202.51 \text{ L}$ . El modelo de Schnider,  $V_1=4.27 \text{ L}$ ,  $V_2=31.02 \text{ L}$ ,  $V_3=238 \text{ L}$ . Figura desarrollada por el autor.



## 2.2.4 Conclusiones y relevancia clínica

Aunque no se reporta evidencia de una diferencia significativa en la variabilidad de profundidad anestésica proporcionada por los modelos, fueron observadas marcadas diferencias en los parámetros de velocidad. En particular, el modelo farmacocinético de Schnider considera una circulación más rápida de propofol entre los compartimentos.

El modelo de Schnider propone una circulación más veloz de propofol desde el plasma al sitio de efecto, esto se evidencia en la figura 2.10 con un enlace más amplio asociado al parámetro  $Keo$ . Adicionalmente, los parámetros  $V_1$ ,  $V_3$ ,  $k_{13}$ ,  $k_{31}$  son fijos; el compartimento periférico rápido  $V_2$  es inversamente proporcional a la edad, la constante de velocidad de eliminación varía de una manera compleja con el peso, la altura, y la masa corporal magra.

El modelo de Marsh considera los mismos parámetros de velocidad para todo tipo de pacientes, los volúmenes de los compartimentos son proporcionales al peso del paciente, y se ha reportado que subestiman la concentración de propofol en plasma en pacientes ancianos (52). Este hecho, y los datos que se reportan en el presente estudio, apuntan hacia una posible ventaja del modelo de Schnider, que ajusta los parámetros de acuerdo con la edad del paciente, la altura, masa corporal magra, y el género.

El desarrollo de los modelos farmacocinéticos (3,4) no incluyó pacientes con obesidad. El caso de un paciente de 96 kg, 1.70 m, 25 años, sexo masculino, la única diferencia en el modelo Schneider respecto al presentado en la figura 2.10, sería un incremento en el parámetro asociado a velocidad de eliminación. El modelo de Marsh consideraría compartimentos más grandes, pero la misma velocidad de eliminación y de circulación entre compartimentos.

Es interesante notar que los valores atípicos fueron identificados generalmente en los periodos en que se realizó la inducción con el modelo farmacocinético de Marsh, esto podría indicar una estimación errónea de las concentraciones de propofol reflejada como un retraso en los índices de profundidad anestésica tomados como referencia ( $SE$ ,  $RE$ ). Es importante continuar probando determinantes de la eficacia de los modelos y tomar precauciones al usar las bombas de TCI según los diferentes tipos de población, debido a que el comportamiento del modelo de acuerdo a las características individuales, tales como obesidad, o variables como costo-efectividad podrían terminar inclinando la balanza.

En el próximo estudio clínico (Capítulo 3), con base en el cual se desarrollan los algoritmos que tienen por finalidad proponer un seguimiento de profundidad anestésica, se opta por suministrar los fármacos con bomba TCI programada con modelo farmacocinético de Schnieder, procurando evitar la presencia de valores atípicos.

## 2.3 Referencias

1. Meyer H. Zur Theorie der Alkoholnarkose. Erste Mittheilung. Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre narkotische Wirkung? Arch Exp Pathol und Pharmakologie. 1899;42:109–18.
2. Overton E. Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie. Jena, Germany, Fisher. 1901. 1-195 p.
3. Franks NP, Lieb WR. Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? Nature. 1984;310(5978):599–601.
4. Franks NP, Lieb WR. Seeing the light: protein theories of general anesthesia. 1984. Anesthesiology. 2004;101(1):235–7.
5. Uhrig L, Dehaene S, Jarraya B. Cerebral mechanisms of general anesthesia. Ann Fr Anesth Reanim. 2014;33(2):72–82.
6. Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. Nat Rev Neurosci. 2008;9(5):370–86.
7. Bonin RP, Orser BA. GABAA receptor subtypes underlying general anesthesia. Pharmacol Biochem Behav. 2008;90(1):105–12.
8. American Medical Association. Report of the Committee on Anesthesia. Journal of the American Medical Association. Vol. 58. 1912.
9. Richebe P, Rivata C, Creton C, Laulin J, Maurette P, Lemaire M, et al. Nitrous Oxide Revisited: Evidence for Potent Antihyperalgesic Properties. Anesthesiology. 2005;(4):845–54.
10. Kenna JG, Jones RM. The organ toxicity of inhaled anesthetics. Anesth Analg. 1995;81(6):515–66S.
11. Irwin MG, Trinh T, Yao C-L. Occupational exposure to anaesthetic gases: a role for TIVA. Expert Opin Drug Saf. 2009;8(4):473–83.
12. Safari S, Motavaf M, Seyed Siamdoust SA, Alavian SM. Hepatotoxicity of Halogenated Inhalational Anesthetics. Iran Red Crescent Med J. 2014;16(9):0–4.
13. Tung D, Yoshida EM, Wang CSK, Steinbrecher UP. Severe desflurane hepatotoxicity after colon surgery in an elderly patient. Can J Anaesth. 2005;52(2):133–6.
14. Peiris LJ, Agrawal A, Morris JE, Basnyat PS. Isoflurane hepatitis-induced liver failure: A case report. J Clin Anesth. 2012;24(6):477–9.
15. Lehmann A, Neher M, Kiessling AH, Isgro F, Koloska A, Boldt J. Fatal hepatic failure after aortic valve replacement and sevoflurane exposure. Appl Cardiopulm Pathophysiol. 2007;11(3):49–50.
16. Turillazzi E, D’Errico S, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. A fatal case of fulminant hepatic necrosis following sevoflurane anesthesia. Toxicol Pathol. 2007;35(6):840–5.
17. Heinke W, Schwarzbauer C. In vivo imaging of anaesthetic action in humans: Approaches with positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI). Br J Anaesth. 2002;89(1):112–22.
18. Alkire M, Haier R, Barker S, Shah N, Wu J, Kao Y. Cerebral Metabolism during Propofol Anesthesia in Humans Studied with Positron Emission Tomography. Anesthesiology. 1995;82:393–403.
19. Alkire MT, Haier RJ. Correlating in vivo anaesthetic effects with ex vivo receptor density data supports a GABAergic mechanism of action for propofol, but not for isoflurane. Br J Anaesth. 2001;86(5):618–26.
20. Seamans J. Losing inhibition with ketamine. Nat Chem Biol. 2008;4(2):91–3.

21. Badrinath S, Avramov MN, Shadrack M, Witt TR, Ivankovich a D. The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg.* 2000;90(4):858–62.
22. Morgan M. Total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia.* 1983;38(9):905–6.
23. Martínez-Segura RT. TIVA-TCI, en pocas palabras. *Rev Mex Anesthesiol.* 2013;36(SUPPL.1):262–6.
24. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth.* 1991;67(1):41–8.
25. Schnider T, Minto C, Pedro L, Dds DB, Steven L, Elizabeth J. The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers Methods Study Design. *Anesthesiology.* 1998;88(5):1170–82.
26. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MMRF. Pharmacokinetic models for propofol- Defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth.* 2009;103(1):26–37.
27. Smith D. How will knowledge of the human genome affect drug therapy ? *Br J Clin Pharmacol.* 1999;(47):7–10.
28. Tafur LA, Lema E. Anestesia total intravenosa. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2010;38(2):215–31.
29. Galeazzi RL, Benet LZ, Sheiner LB. Relationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of procainamide. *Clin Pharmacol Ther.* 1976;20(3):278–89.
30. Levitt DG, Schnider TW. Human physiologically based pharmacokinetic model for propofol. *BMC Anesthesiol.* 2005;5(1):4.
31. Billard V, Gambus PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SL. 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(1):45–58.
32. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Vesichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, et al. Comparison of Plasma Compartment versus Two Methods for Effect Compartment-controlled Target-controlled Infusion for Propofol. *Anesthesiology.* 2000;92(2):399–406.
33. Mosquera-Dussán O, Cárdenas A, Botero-Rosas D, Yepes A, Oliveros H, Henao R, et al. Randomized cross-over clinical trial comparing two pharmacokinetic models of propofol using entropy indices. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2016;44(3):194–202.
34. Cole CD, Gottfried ON, Gupta DK. Total Intravenous Anesthesia: Advantages For Intracranial Surgery. *Neurosurgery.* 2007;61(ON-2):369–78.
35. Hans P, Bonhomme V. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19(5):498–503.
36. Yasny JS, White J. Environmental implications of Anesthetic Gases. *Anesth Prog.* 2012;59:154–8.
37. Lauder GR. Total intravenous anesthesia will supercede inhalational anesthesia in pediatric anesthetic practice. *Pediatr Anesth.* 2015;25(1):52–64.
38. B.Braun. B.Braun Space Infusion Pumps [Internet]. Space System - Technical Data. [citado el 1 de octubre de 2015]. p. 7. Disponible en: [http://www.space.bbraun.com/documents/Space\\_System\\_Technical\\_Data\\_l.pdf](http://www.space.bbraun.com/documents/Space_System_Technical_Data_l.pdf)
39. Landers R, Wen P, Pather S. Depth of anaesthesia: Measuring or guessing? En: IEEE International Conference on Nano/Molecular Medicine and Engineering, IEEE NANOMED. 2010. p. 76–81.
40. Rampil IJ. A primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology.* 1998;89(4):980–1002.
41. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:154–61.
42. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte Esch J. Comparative

- evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1283–90.
43. Hasak L, Wujtewicz M, Owczuk R. Assessment of the depth of anaesthesia during inhalational and intravenous induction of general anaesthesia. *Anesthesiol Intensive Ther*. 2014;46(4):274–9.
  44. Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H. Response entropy increases during painful stimulation. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2005;17:86–90.
  45. Wellek S, Blettner M. On the Proper Use of the Crossover Design in Clinical Trials. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(15):276–81.
  46. Siyasinghe NM, Sooriyarachchi MR. Guidelines for calculating sample size in 2x2 crossover trials: A simulation study. *J Natl Sci Found Sri Lanka*. 2011;39(1):77–89.
  47. du Prel J-B, Röhrig B, Hommel G, Blettner M. Choosing statistical tests: Part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(19):343–8.
  48. Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M. Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(4):50–6.
  49. Putt ME, Chinchilli VM. Nonparametric Approaches to the Analysis of Crossover Studies. *Stat Sci*. 2004;19(4):712–9.
  50. Walpole RE, Myers RH, Myers SL. *Probabilidad Y Estadística Para Ingenieros*. 6th ed. Roig PE, Bonilla J, Ávalos Ó, editores. Prentice-Hall Hispanoamericana S.A.; 1999. 752 p.
  51. The MathWorks Inc. *Statistics and Machine Learning Toolbox. User s Guide R 2015 a*. 2015.
  52. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a “Diprifusor” TCI system. *Anaesthesia*. 1998;53(Sup. 1):61–7.

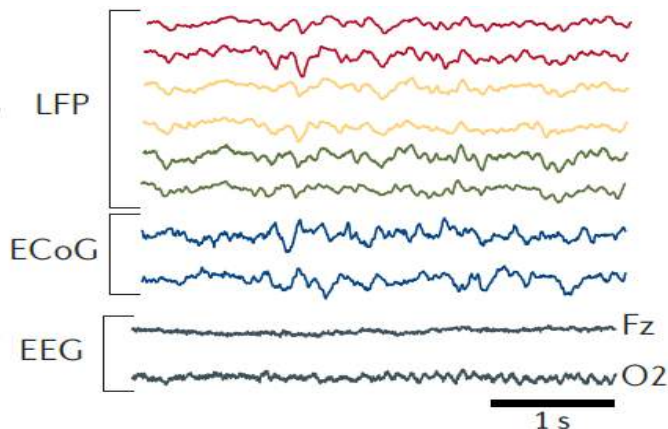
## Capítulo 3: Análisis de Electroencefalograma y *Complexity Brainwave Index*

### Resumen

La acción de los fármacos anestésicos en el sitio de efecto mediante interacciones con receptores GABA/NMDA en estructuras corticales y subcorticales puede ser estudiada mediante el análisis de la señal de Electroencefalograma. El presente capítulo busca responder la pregunta: ¿es posible identificar patrones en la actividad eléctrica cerebral que permitan un monitoreo del estado del paciente y la profundidad anestésica? La relación entre los patrones observados en el Electroencefalograma en diferentes estados fisiológicos y las estructuras cerebrales que dan origen a estos patrones es considerada en la primera parte del capítulo; seguidamente se introducen las herramientas para cuantificar patrones de forma de onda en registros Electroencefalograma, el análisis de estas técnicas fue publicado en un artículo en literatura revisada por pares. La última parte del capítulo la constituye el desarrollo de *Complexity Brainwave Index*, con el fin de realizar un seguimiento de la profundidad anestésica mediante los cambios de complejidad en la forma de onda del EEG. Una probabilidad de predicción más alta fue proporcionada por el índice propuesto ( $Pk=0.935$ ),  $SE$  ( $Pk=0.884$ ), y  $RE$  ( $Pk=0.899$ ). El coeficiente de correlación intracalse (Intervalo de confianza 95%,  $SE$ : [0.417-0.561],  $RE$ : [0.553-0.684]) y los gráficos de Bland-Altman sugieren una falta de concordancia global entre el índice propuesto y los del módulo de entropía ( $SE$ ,  $RE$ ). La cual podría explicarse por las diferencias para detectar patrones de EEG asociados a los estados intermedios y muy profundos de anestesia.

### 3.1 Introducción

Históricamente, los registros de las diferencias de potencial eléctrico en el cerebro han sido referidos como: el electroencefalograma (EEG) cuando se registra desde el cuero cabelludo, el electrocorticograma (ECoG) cuando se registra con electrodos subdurales en la superficie de la corteza cerebral, y potencial local de campo (LFP), también conocido como EEG intracraneal. La Figura 3.1 presenta las diferentes formas de ondas asociados a los registros EEG, ECoG, y LFP.



**Figura 3.1** Formas de ondas de campo eléctrico extracelular. LFP= Potencial Local de Campo, registros simultáneos de tres electrodos profundos en dos sitios, amígdala izquierda e hipocampo. ECoG= Electrococtiograma, arreglo de electrodos subdurales ubicados sobre la corteza temporal izquierda. EEG= Electroencefalograma, registrado sobre el cuero cabelludo en los sitios Fz Y O2 de montaje 10-20. Imagen tomada de Buzsáski et al. (2012) (1).

El campo eléctrico extracelular es la superposición de una gran cantidad de procesos iónicos presentes en todo tipo de membrana excitable, desde potenciales de acción rápidos a las fluctuaciones más lentas en la glía. Se debe tener en cuenta que la amplitud de un campo eléctrico es inversamente proporcional al radio existente entre la fuente y el sitio de registro, y que también son incluidas otras señales que pueden enmascarar la actividad cerebral de interés.

La actividad eléctrica cerebral registrada en la señal EEG presenta patrones de ondas asociados a diferentes estados fisiológicos. La siguiente sección profundiza la relación entre patrones de ondas EEG, y circuitos neurales que desempeñan un papel importante en los mecanismos que controlan el sueño y la anestesia.

## 3.2 Contexto Teórico

Se presenta una revisión de los circuitos neurales y patrones de ondas del EEG relacionadas con la profundidad anestésica. Seguidamente, se abordan técnicas cuantitativas para análisis de patrones: análisis de entropía de la forma de onda del EEG, análisis en frecuencia con transformada wavelet, biespectro, y bicoherencia.

### 3.2.1 Mecanismos de sueño, anestesia, y patrones de onda en registros EEG

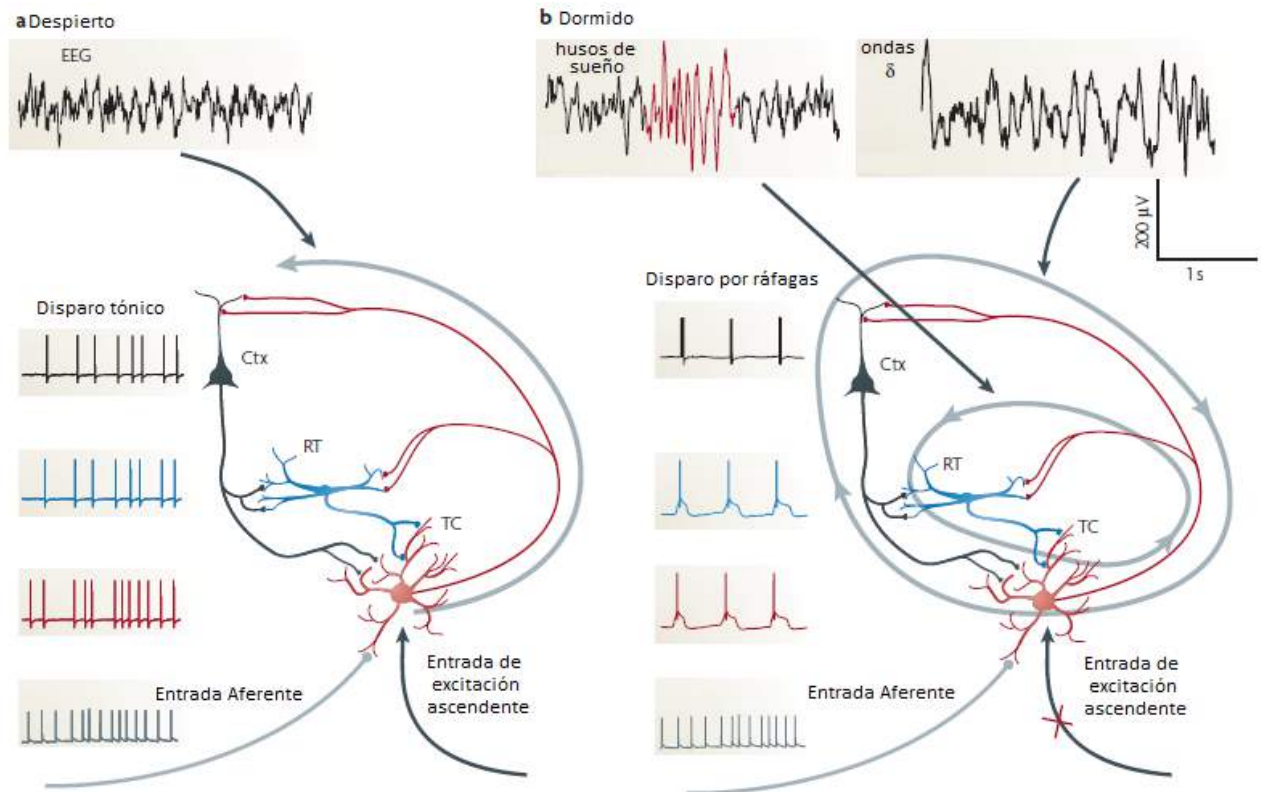
Durante el estado de vigilia, entradas excitatorias procedentes del sistema reticular activador causan una despolarización persistente en las neuronas talamocorticales, permitiendo que la información sensorial progrese en mayor o menor medida a la corteza cerebral.

Los mecanismos neurales relacionados a la transición de estado de vigilia a estado de sueño profundo se muestran en la Figura 3.2. Se observa que en el EEG aparecen ondas que duran pocos segundos con oscilaciones entre 8-14 Hz conocidas como husos alfa. Hay evidencia de que estos son generados por el tálamo, e involucran un circuito reverberante entre neuronas talamocorticales y neuronas reticulares inhibitorias GABAérgicas. El circuito formado por estas neuronas estaría encargado de la sincronización de los husos alfa y su cadencia en el EEG de fondo (2,3).

A medida que se ingresa en un estado de sueño profundo, las neuronas en el tálamo entran en un modo persistente de descarga de potenciales de acción en ráfagas de baja frecuencia, dada la extensa conectividad existente en tálamo, corteza y entre ellos, este comportamiento se esparce a grandes grupos de neuronas, lo cual produce el patrón de ondas delta característico del sueño profundo. Esta actividad rítmica, sostenida y generalizada esencialmente bloquea el flujo ascendente de información (4).

El tálamo y la corteza cuentan con proyecciones recíprocas, las vías cortico-talámicas son principalmente excitatorias y por lo tanto contribuyen a una despolarización tónica de neuronas tálamo-corticales (5).

La principal razón a favor de la hipótesis de que el sueño y la pérdida de conciencia inducida por anestésicos comparten mecanismos neuronales, es el hecho de que la mayoría de anestésicos (a excepción de ketamina) producen patrones de ondas EEG muy similares a los observados en pacientes anestesiados. La generación de estos patrones de onda, sugiere efectos de los anestésicos en la interacción entre estructuras corticales y subcorticales.



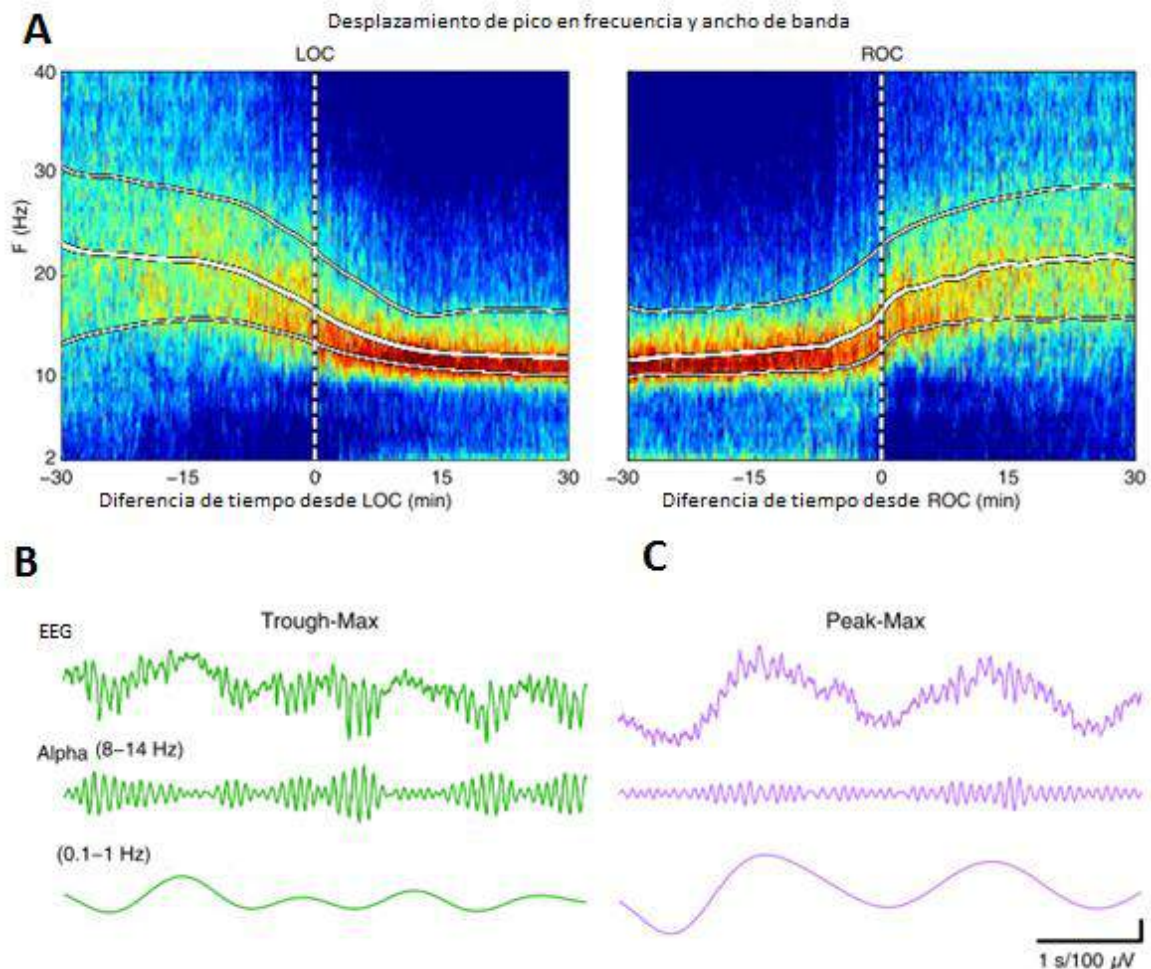
**Figura 3.2** Patrones de EEG y mecanismos neuronales. Ctx= neurona cortical, TC=neurona talamocortical, RT=neurona reticular. a) Patrón de EEG y circuito neural correspondiente a un paciente despierto. Se observa una descarga de potenciales de acción tónica (Disparo Tónico) durante la vigilia, b) Patrones de EEG con husos alfa y ondas delta, y correspondiente circuito neural, se asocian a una descarga de potenciales de acción por ráfagas (Disparo por ráfagas). Imagen tomada de Franks N. (2008) (4).

Los registros del EEG corresponden a señales biológicas que han sido muestreadas y cuantificadas en un proceso de conversión análoga-digital. Tradicionalmente, el procesamiento digital de la señal se divide en dos enfoques:

- i) Métodos en el dominio del tiempo: corresponde al estudio del comportamiento del voltaje registrado en el tiempo, se hace uso de estadísticos descriptivos (media, varianza) o algunas medidas que se basan en la morfología de la forma de onda. El EEG es una señal que cambia aleatoriamente en el tiempo, sin evidenciar un patrón fijo repetitivo, por lo que se ha introducido el análisis de entropía para cuantificar la complejidad de la forma de onda del EEG.
- ii) Métodos en dominio de la frecuencia: tiene sus orígenes en la aplicación de la transformada de Fourier, la cual propone que cualquier forma de onda que varía arbitrariamente en el tiempo puede descomponerse en la suma de ondas senos o cosenos

de diferente frecuencia y amplitud. Diferentes técnicas han sido propuestas para proveer una representación en el dominio de la frecuencia, entre ellas la Transformada Wavelet (WT).

En la literatura científica se han reportado formas de onda en el EEG (Figura 3.3) asociadas a los efectos de pérdida de conciencia (LOC) y recuperación de conciencia (ROC) en procedimientos anestésicos con propofol, y en ausencia de estímulo quirúrgico (6).



**Figura 3.3** Patrones de EEG en tiempo y frecuencia. A) Desplazamiento de pico en frecuencia, se aprecia la continua variación de la frecuencia media y anchos de banda que se esparcen en ritmos gamma, beta, y alfa en las transiciones de pérdida de conciencia (LOC) y recuperación de conciencia (ROC). B) Formas de onda correspondientes al patrón Intermedio-Máximo (*Trough-Max*) C) Formas de onda correspondientes al patrón Pico-Máximo (*Peak-Max*). Tomado de Purdon et al. (2013) (6).

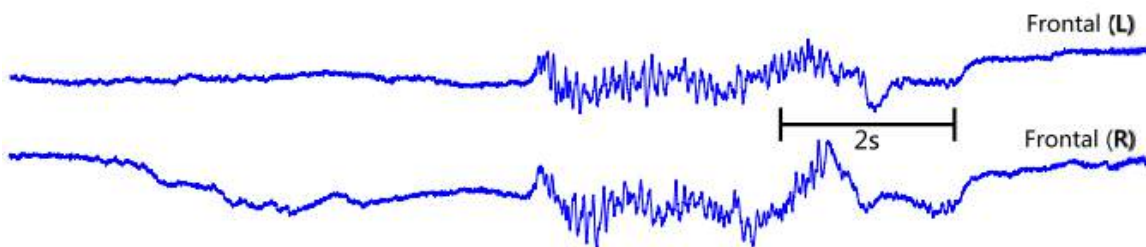
Purdon et al. (2013), realizaron un análisis de patrones en los dominios de tiempo y frecuencia. Los autores reportan que durante la inducción, en la transición previa a la pérdida de conciencia, la frecuencia media disminuyó de 23.1 Hz a 12.0 Hz, y el ancho de banda pasó de 17.4 Hz a 9.1 Hz; durante el periodo de recuperación de la anestesia, en la transición del periodo posterior a la recuperación de conciencia la frecuencia media incrementó de 11.8 Hz a 21.9 Hz, y el ancho de banda presentó un incremento de 9.9 Hz a



12.8 Hz (Figura 3.3A). El patrón de variación continua en la frecuencia media y ancho de banda fue denominado como desplazamiento de pico (*Traveling Peak*) para distinguirlo de la tradicional actividad en bandas fijas de frecuencia. (6)

En el dominio del tiempo, Purdon et al. (2013) analizaron la relación entre las amplitudes de fase de baja frecuencia (0.1-1 Hz) y alfa (8-14 Hz). Dos patrones en la señal EEG fueron identificados: Valle-Máximo (*Trough-Max*, Figura. 3.3B) que hace referencia a la amplitud máxima de ondas alfa en valores mínimos de baja frecuencia, y Pico-Máximo (*Peak-Max*, Figura 3.3C) el cual se refiere a amplitud máxima de ondas alfa en valores pico de baja frecuencia. Los autores sugieren que el patrón *Peak-Max* se encuentra asociado a un estado de profunda inconciencia, y que el patrón *Trough-Max* estaría asociado con las transiciones de pérdida y recuperación de conciencia. (6)

El cerebro anestesiado presenta una electrofisiología dinámica, a niveles profundos de anestesia general, el cerebro alcanza el estado de Ráfaga supresión (*Burst Suppression*), en el cual periodos de valores altos de actividad eléctrica cerebral (Ráfagas) alternan con periodos de quiescencia isoelectrica (supresión) (7). Esta forma de onda en el registro EEG (Figura 3.4) se conoce como Patrón Ráfaga-Supresión (PRS)



**Figura 3.4** Patrón de *Burst-Suppression*, se manifiesta concurrentemente en el cuero cabelludo, electrodo frontal derecho (R), electrodo frontal izquierdo (L). Imagen tomada de Ching S., et al. (2012) (8).

El patrón Ráfaga-Supresión parece ser una característica fundamental de un cerebro profundamente inactivado, y puede ocurrir en un rango de condiciones que incluye: hipotermia (9), niveles profundos de anestesia general (10), encefalopatías (11), y coma (12). Sin embargo, a pesar de este amplio rango de estados, se conoce poco respecto a los mecanismos fisiológicos que subyacen este fenómeno.

Estudios *in vivo* en animales anestesiados han contribuido a la identificación de correlatos celulares de PRS, mostrando que aunque la mayoría de neuronas corticales son inhibidas durante los periodos de supresión, un subconjunto de neuronas tálamo-corticales puede continuar descargando potenciales de acción a un ritmo delta (13). Lo anterior establece la participación de diferentes tipos de células corticales y subcorticales durante los periodos de ráfaga y supresión.

Ching et al. (2012) (8) han propuesto un modelo neurofisiológico/metabólico con un mecanismo alternativo: consideran que PRS se manifiesta en un estado de reducida actividad neural y metabolismo cerebral, en este estado, una insuficiente producción de ATP en redes corticales locales podría activar canales de potasio, conduciendo a la

supresión de potenciales de acción. Este mecanismo explica las características generales del patrón PRS y su ocurrencia asociada a múltiples etiologías.

El cuerpo humano puede considerarse como una fuente rica de información, las señales biológicas proporcionan información importante sobre la fisiología del organismo. El procesamiento digital de señales está enfocado en el reconocimiento de patrones asociados a un determinado proceso, mediante la aplicación de diferentes algoritmos y técnicas matemáticas. Un artículo científico donde se estudian métodos no-lineales para el análisis de la señal EEG en profundidad anestésica fue publicado en la literatura revisada por pares en *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia* (14) , y constituye la siguiente sección (Anexo 2).

### 3.2.2 Análisis no lineal de la señal de Electroencefalograma en profundidad anestésica

El procesamiento digital del EEG ha tomado importancia en el monitoreo de profundidad anestésica, contribuyendo a una mejor técnica anestésica. Un factor importante ha sido el uso de métodos matemáticos no lineales en los dominios de tiempo y frecuencia para analizar cuantitativamente la señal EEG, entre ellos: Entropía Aproximada (*ApEn*), Entropía Muestral (*SaEn*), Entropía Espectral (*SE*, *RE*), Entropía Permutada (*PE*), Transformada Wavelet (*WT*), Bispectro y Bicoherencia.

#### 3.2.2.1 Análisis de Entropía

Los Índices de dispositivos electrónicos para realizar seguimiento de la profundidad anestésica han sido desarrollados principalmente con base en la siguiente observación: el registro EEG de un paciente anestesiado generalmente cambia de baja amplitud y alta frecuencia durante el estado de vigilia, a mayor amplitud y baja frecuencia cuando un paciente es anestesiado profundamente (esto ocurre con la mayoría de anestésicos exceptuando ketamina). También se observa durante la inducción de la anestesia, que la conciencia humana se debilita gradualmente, y la forma de onda de actividad cerebral muestra un menor grado de desorden o incertidumbre. Por lo tanto, el concepto de entropía es introducido para cuantificar el grado de desorden y complejidad del EEG (15–18).

**Entropía Aproximada:** Matemáticamente, dos parámetros de entrada deben ser elegidos para calcular la entropía aproximada (*ApEn*) en la señal EEG ( $S_{EEG}$ ), la longitud del patrón ( $m$ ) y el criterio de similitud ( $r$ ) (19). Se dice que dos patrones diferentes son similares si la diferencia de las correspondientes mediciones en los patrones es menor que el criterio de similitud (Ec. 3.1).

$$\left| S_{EEG}(s_1 + k) - S_{EEG}(s_2 + k) \right| < r, \quad 0 \leq k < m \quad (\text{Ec.3.1})$$

Tomado de Pincus S.(1991) (19)

Donde:

$S_{EEG}$ , es la señal EEG

$S_1$ , es el punto de inicio para el patrón 1 ( $pm(1)$ );

$S_2$ , es el punto de inicio para el patrón 2 ( $pm(2)$ );

$K$ , es la variable que recorre el patrón.

Si se considera el set  $PM = [pm(1), pm(2), pm(3), \dots, pm(N-m+1)]$  formado por todos los patrones de longitud  $m$  en  $S_{EEG}$ . Luego,  $C_{im}(r)$  es definida como la fracción de patrones que se parecen a un patrón específico de la misma longitud (Ec. 3.2).

$$C_{im}(r) = \frac{n_{im}(r)}{N - m + 1} \quad (\text{Ec. 3.2})$$

Tomado de Pincus S. (1991) (21)

Donde:

$N$  es la longitud de  $S_{EEG}$ ;

$n_{im}(r)$  es el número de patrones en  $PM$  que son similares a  $pm(i)$ .

$C_{im}(r)$  es calculado para cada patrón en el set  $PM$ , y  $C_m(r)$  es definido como el promedio de los valores de  $C_{im}(r)$ , expresando la prevalencia de patrones repetitivos de longitud  $m$  en  $S_{EEG}$ .

La  $ApEn$  estima la probabilidad logarítmica de que en los próximos intervalos los patrones sean diferentes (Ec. 3.3).

$$ApEn(S, m, r) = \ln \left[ \frac{C_m(r)}{C_{m+1}(r)} \right] \quad (\text{Ec. 3.3})$$

Tomado de Pincus S. (1991) (21)

**Entropía Muestral:** La Entropía Muestral ( $SampEn$ ) ha sido propuesta como un método que considera las limitaciones de  $ApEn$ , en relación a sesgo de similaridad producido cuando cada patrón se compara con el mismo. Se ha reportado a  $SampEn$  como una medida más consistente e independiente de la longitud del conjunto de datos (20).

El algoritmo usado para cuantificar la complejidad en una serie temporal con  $SampEn$  es similar al de  $ApEn$ . Pruebas experimentales indican que una buena opción para la longitud del patrón es  $m=2$  (18,20,21). Un criterio de similitud muy pequeño conducirá a menor tolerancia a ruido, y un criterio de similitud demasiado grande producirá pérdida de sensibilidad, ocasionando que algunos cambios de la señal no sean detectados. La entropía muestral es descrita en la ecuación 3.4

$$SampEn(S, m, r) = -\log \left( \frac{A(r)^{m+1}}{A(r)^m} \right) \quad (\text{Ec. 3.4})$$

Tomado de Richman JS., y Moorman JR. (2000) (20)

Donde,

$A(r)^m$ , es la probabilidad de que dos secuencias de  $m$ -puntos coincidan, sin considerar auto-comparación de las secuencias.

$A(r)^{m+1}$ , es la probabilidad de que dos secuencias de  $m+1$  puntos coincidan, sin considerar auto-comparación de las secuencias.

**Entropía Espectral:** La entropía espectral describe la irregularidad, la complejidad o la imprevisibilidad característica de una señal en el dominio de la frecuencia. El módulo de entropía (Datex-Ohmeda) tiene como principio el computo de la entropía espectral, la descripción del respectivo algoritmo es de dominio público (22).

El concepto de entropía espectral se origina a partir de una medida de la información llamada la Entropía de Shannon. Cuando se aplica al espectro de potencia de una señal, se obtiene la entropía espectral. En el cálculo de la entropía espectral, la Transformada Rápida de Fourier (FFT) se usa para obtener el espectro del EEG. Matemáticamente, se requieren los siguientes pasos para calcular la entropía espectral dentro de un determinado rango de frecuencias  $\{f_1, f_2\}$ :

En primer lugar, a partir de la FFT, el espectro de potencia se calcula elevando al cuadrado las amplitudes de cada elemento de la transformada de Fourier (Ec. 3.5).

$$P(f_i) = X(f_i) \cdot X^*(f_i) \quad (\text{Ec. 3.5})$$

Tomado de Viertiö-Oja H., et al. (2004) (22)

Donde:

$P(f_i)$  es el espectro de potencia de la señal;

$X(f_i)$  es el componente complejo de frecuencia de la FFT;

$X^*(f_i)$  es el complejo conjugado del componente de la FFT;

Seguidamente, el espectro de potencia se normaliza (Ec. 3.6) de manera tal que la suma de la potencia del espectro normalizado sobre la región de frecuencia seleccionada  $\{f_1, f_2\}$  sea la unidad.

$$\sum_{f_i=f_1}^{f_2} P_n(f_i) = C_n \sum_{f_i=f_1}^{f_2} P(f_i) = 1. \quad (\text{Ec.3.6})$$

Tomado de Viertiö-Oja H., et al. (2004) (24)

La función de Shannon se aplica para calcular la entropía espectral correspondiente al rango de frecuencias  $\{f_1, f_2\}$  (Ec. 3.7):

$$S(f_1, f_2) = \sum_{f_i=f_1}^{f_2} P_n(f_i) \log\left(\frac{1}{P_n(f_i)}\right) \quad (\text{Ec. 3.7})$$

Tomado de Viertiö-Oja H., et al. (2004) (24)

A partir de este punto, el valor de la entropía se normaliza (Ec. 3.8) para que tome valores entre 1 (irregularidad máxima) y 0 (completa regularidad).

$$S_N(f_1, f_2) = \frac{S(f_1, f_2)}{\log(N(f_1, f_2))} \quad (\text{Ec. 3.8})$$

Tomado de Viertiö-Oja H., et al. (2004) (24)

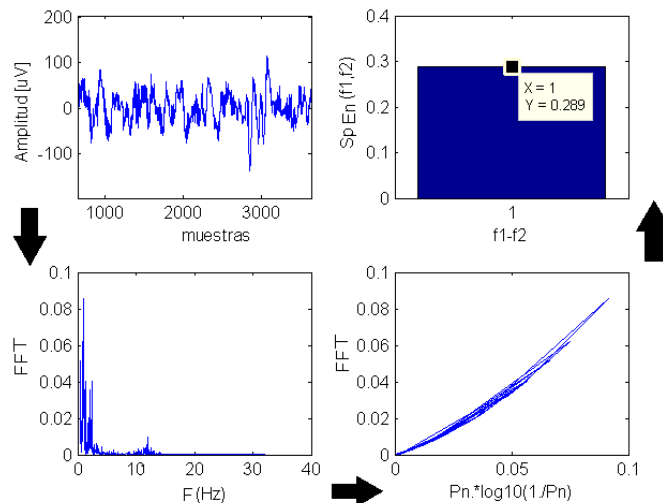
Donde:

$S_N(f_1, f_2)$  es la entropía espectral normalizada;

$S(f_1, f_2)$  es la entropía espectral;

$N(f_1, f_2)$  es el número de componentes en frecuencia entre  $f_1$  y  $f_2$ .

Un algoritmo para calcular la entropía espectral fue implementado en Matlab, la Figura 3.5 ilustra el proceso descrito con anterioridad.

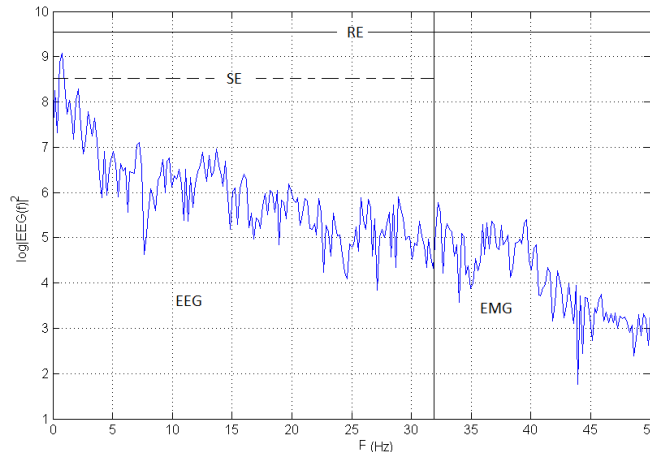


**Figura 3.5** Principios de cálculo de la Entropía Espectral entre las frecuencias  $f_1$  y  $f_2$ . El algoritmo es aplicado con base en la transformada rápida de Fourier (FFT) y la ecuación de Shannon (Ec. 3.7) en un segmento del registro EEG de un paciente asistente la Clínica Universidad de La Sabana. Imagen tomada de Mosquera-Dussán OL., Botero-Rosas DA, y Cagy M.(2015) (14)

En tiempo real, las señales se analizan dentro de una ventana de tiempo finito (época) de una longitud seleccionada; la ventana de tiempo se mueve paso a paso para proporcionar estimaciones actualizadas del espectro. Con el fin de optimizar el compromiso entre tiempo y resolución en frecuencia, el módulo de entropía considera un conjunto de longitudes de ventana, elegidos para que cada componente de frecuencia se obtenga de una ventana de tiempo que es óptima para la frecuencia particular (24).

**Entropía de Respuesta y Entropía de Estado:** La entropía espectral que proporciona el módulo de entropía (Datex-Ohmeda), corresponde a un análisis que considera la señal EEG y aportes de EMG. Dos índices de entropía espectral se calculan: (i) Entropía de Estado (SE),

sobre el rango de frecuencia de 0,8 a 32 Hz, incluyendo el espectro dominante de EEG. (ii) Entropía de Respuesta (*RE*), calculada sobre el rango de frecuencias entre 0,8-47 Hz, incluyendo el espectro dominante del EEG y el espectro dominante del Electromiograma (EMG). El espectro en frecuencia correspondiente a cada índice se presenta en la Figura 3.6.



**Figura 3.6:** Entropía de Estado (*SE*) y Entropía de Respuesta (*RE*), en el espectro de potencia de un registro EEG de un paciente asistente a la Clínica Universidad de La Sabana. Imagen tomada de Mosquera-Dussán OL., Botero-Rosas DA, y Cagy M.(14).

El índice *SE* refleja principalmente el estado cortical del paciente, y *RE* es útil como un indicador de la actividad EMG. La aparición repentina de la señal de EMG a menudo indica que el paciente está respondiendo a algún estímulo externo, tal como un estímulo doloroso debido a algún evento quirúrgico. Dicha respuesta, puede resultar si el nivel de analgesia es insuficiente. Si la estimulación continúa, y no se administran fármacos analgésicos adicionales, es muy probable que el nivel de hipnosis entre a un plano superficial. La información relacionada a EMG contenida en el EEG puede proporcionar una indicación rápida de respuesta a estímulos (24).

**Entropía Permutada:** La entropía permutada (*PE*) se introdujo como un parámetro para medir la complejidad de las series temporales, considerando como principio la comparación de los valores vecinos. Las ventajas son: su simplicidad, bajo costo computacional, y robustez (23).

El algoritmo para calcular la *PE* se puede dividir en cuatro pasos básicos (24):

1. Fragmentar la señal EEG en segmentos que contienen muestras de longitud  $m$ ; para una determinada longitud de patrón  $m=3$ , habrá  $m!$  Permutaciones posibles, llamadas secuencias de permutación (*ScPE*), por lo que en este caso se obtienen seis *ScPE* diferentes.
2. Identificar a cuál de las posibles *ScPE* pertenece cada secuencia.

3. Obtener la probabilidad de ocurrencia ( $P_i$ ) de cada  $ScPE$  en la señal, mediante el conteo de número de  $ScPE$  en cada una de las seis categorías.
4. Aplicar la formula estándar de Entropía de Shannon (Ec. 3.9).

$$PE = -\frac{\sum (p_i \cdot \ln(P_i))}{\ln(\text{número de } ScPE)}. \text{ (Ec. 3.9)}$$

Tomado de Olofsen E., et al. (2008) (24)

Se ha sugerido que las medidas de entropía clasifican correctamente la profundidad anestésica. El uso de  $PE$  y  $ApEn$  para clasificar entre "despierto" y el estado "anestesiado" con base en el análisis de EEG ha sido objeto de estudio:

Las medidas de entropía ( $ApEn$  y  $PE$ ) han sido estimadas en ventanas de 2s sin solapamiento, para  $PE$  la longitud del patrón fue  $m=3$ . Los resultados muestran que no hay diferencia significativa entre clasificadores lineales y máquina de soporte vectorial no lineales, lo que implica que ambas medidas proporcionan características linealmente separables. Los autores (18) concluyen que no hay necesidad de un clasificador no lineal complejo para clasificar a un paciente en dos posibles estados (despierto, anestesiado).  $PE$  y  $ApEn$  presentan ambas un alto rendimiento, aunque  $ApEn$  es computacionalmente más compleja. Otro estudio comparativo de características no lineales, muestra que la entropía aproximada, entropía de Shannon, y la complejidad de Lempel-Ziv del EEG disminuyen gradualmente con la profundización de la anestesia (16). La introducción de métodos de análisis no lineal como la entropía proporciona una nueva perspectiva al análisis de EEG.

### 3.2.2.2 Análisis en dominio de Frecuencia

La representación en frecuencia proporciona información que complementa el análisis en el dominio del tiempo. Adicionalmente, una señal de mejor calidad puede obtenerse mediante la identificación de artefactos que afectan determinados componentes en frecuencia. En esta sección se abordan la transformada wavelet, el biespectro y la bicoherencia.

#### **Transformada Wavelet**

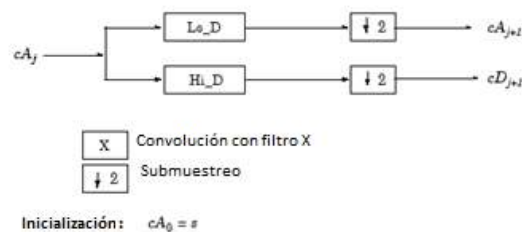
Es un método de amplio uso en el análisis de EEG. La  $WT$  proporciona una escala de resolución múltiple, diferentes frecuencias se analizan con diferentes resoluciones. La  $WT$  se ha implementado en el seguimiento de la profundidad anestésica con resultados prometedores (25–27).

Una onda es una función periódica, oscilante en tiempo o espacio. Por el contrario, las *wavelets* son ondas localizadas, tienen su energía concentrada en el tiempo o en el espacio, y son adecuadas para el análisis de señales con transientes. Mientras la transformada de Fourier utiliza ondas seno para descomponer las señales, la  $WT$  utiliza ondas de diferente morfología y energía finita. En general, la señal a analizar se multiplica por una función

*wavelet*, luego la transformada se calcula para cada segmento generado. La longitud de la función *wavelet* cambia con cada componente espectral.

Todas las *wavelet* utilizadas en la transformada se derivan de la función base, a través de la translación (desplazamiento) y escalado (dilatación o compresión) de la misma. El parámetro de translación se refiere a la ubicación de la función *wavelet*, ya que se desplaza a través de la señal a analizar, este parámetro corresponde a la información de tiempo, mientras que el parámetro de escalado corresponde a la información de frecuencia.

El escalado dilata o comprime una *wavelet*, escalas grandes (bajas frecuencias) dilatan la *wavelet* y proporciona información global de la señal, mientras que las escalas pequeñas (altas frecuencias) comprimen la *wavelet* y proporcionan información acerca de los detalles de la señal. En el caso de la Transformada Wavelet Discreta (DWT), se obtiene una representación escala-tiempo de la señal usando filtros digitales. La señal se filtra a diferentes frecuencias de corte, a diferentes escalas (Figura 3.7). El algoritmo de Mallat calcula la DWT mediante sucesivos filtros (pasa bajo y pasa alto) aplicados a la señal (28).



**Figura 3.7** Transformada Wavelet Discreta, DWT basada en la aplicación sucesiva de filtros digitales pasa bajo (Lo\_D), pasa alto (Hi\_D), y operaciones de sub-muestreo; el cual es eliminado en la transformada wavelet estacionaria, permitiendo conservar el mismo número de elementos en cada componente. s: Señal a descomponer, cAj : Coeficientes de aproximación, cDj: Coeficientes de detalle. Imagen tomada de Mosquera-Dussán OL., Botero-Rosas DA, y Cagy M. (2015) (14)

## Biespectro y Bicoherencia

El índice Biespectral (*BIS*) se desarrolló a partir de un algoritmo privado, con el fin de realizar un seguimiento de la actividad cerebral, considerando diferentes parámetros en frecuencia en respuesta a diferentes combinaciones de anestésicos. Sin embargo, el parámetro de análisis utilizado es el biespectro, el cual por definición no sólo refleja el grado de acoplamiento de fase, sino también la amplitud del EEG. La Bicoherencia, representa la normalización del biespectro y es independiente de la amplitud de la señal, por lo que podría proporcionar una medida más apropiada del acoplamiento de fase (29,30).

El biespectro cuantifica la relación entre los componentes sinusoidales subyacentes del espectro de Fourier. Específicamente, el análisis biespectral examina la relación entre las sinusoides a dos frecuencias primarias  $f1$  y  $f2$ , y un componente de modulación a la frecuencia  $f1 + f2$ . Este conjunto de tres componentes de frecuencia se conoce como una

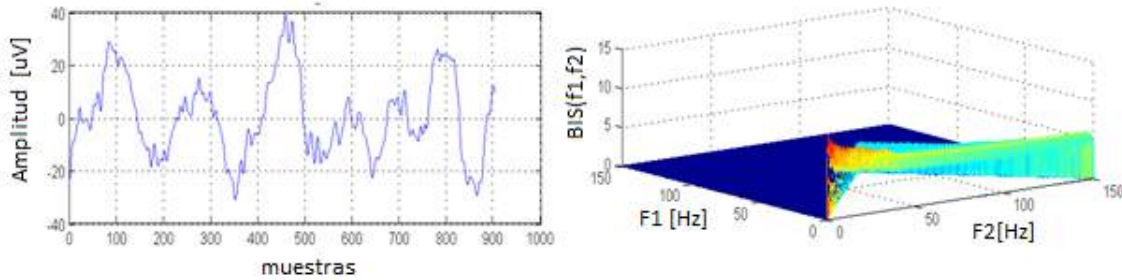


tripleta ( $f_1$ ,  $f_2$  y  $f_1 + f_2$ ). El cálculo del biespectro comienza con la transformada de Fourier para generar valores espectrales complejos  $X(f)$ . Seguidamente, el complejo conjugado del valor espectral a la frecuencia de modulación se multiplica con el valor espectral correspondiente a las frecuencias de la tripleta (Ec. 3.19).

$$B(f_1, f_2) = |X(f_1) \cdot X(f_2) \cdot X(f_1 + f_2)| \quad (\text{Ec. 3.10})$$

Tomado de Rampil IJ. (1998) (31)

Si la magnitud espectral es considerable en cada frecuencia de la tripleta, y si los ángulos de fase están alineados, entonces el producto será grande. Si uno de los componentes sinusoidales es pequeño o ausente o si los ángulos de fase no están alineados, el producto será pequeño. Un ejemplo se ilustra en la Figura 3.8.



**Figura 3.8** Representación del biespectro en un registro EEG (datos de Clínica Universidad de La Sabana) de un paciente con anestesia, altos valores del biespectro se observan en la región de baja frecuencia, lo cual podría indicar una sincronización de poblaciones neuronales. El único grupo de combinaciones de frecuencia para calcular el biespectro está representado por un triángulo; las combinaciones posibles fuera del triángulo no son necesarias debido a simetría, y a que la posible frecuencia de modulación está limitada a la mitad de la frecuencia de muestreo. Imagen tomada de Mosquera-Dussán OL, Botero-Rosas DA, y Cagy M. (16)

El biespectro incorpora tanto información de fase como magnitud de potencia; este puede descomponerse para separar la magnitud de los miembros de la tripleta, en lo que sería el triple producto real (RTP) Ec. 3.20, y la información de fase en la Bicoherencia ( $BIC$ ) Ec. 3.21.

$$RTP(f_1, f_2) = |X(f_1)|^2 \cdot |X(f_2)|^2 \cdot |X(f_1 + f_2)|^2 \quad (\text{Ec. 11})$$

$$BIC(f_1, f_2) = \frac{B(f_1, f_2)}{\sqrt{RTP(f_1, f_2)}} \quad (\text{Ec. 3.12})$$

Tomado de Rampil IJ. (1998) (35)

Un valor alto de Bicoherencia indica que hay un acoplamiento de fase dentro de la tripleta. Un acoplamiento de fase fuerte implica que las componentes sinusoidales en  $f_1$  y  $f_2$  pueden tener un generador común, o que el circuito neural que conducen pueden a través de algún tipo de interacción no lineal, sintetizar una nueva componente dependiente de la frecuencia de modulación (31). El Índice  $BIS$  utiliza un parámetro llamado *SynchFastSlow*

derivado del análisis biespectral, el cual es la relación logarítmica entre la suma de todos los picos del biespectro en bandas de 0,5 a 47 Hz y de 40 a 47 Hz. El valor del *BIS* se obtiene a partir del análisis ponderado de cuatro parámetros: relación de ráfaga-supresión, supresión QUAZI, potencia relativa beta y *SynchFastSlow* (32).

Un estudio realizado por Pritchett et al. (2010) evaluó el rendimiento del índice BIS y la Bicoherencia (BIC). El plano de frecuencia fue dividido en regiones con el fin de analizar las interacciones entre las bandas de frecuencia. Los mayores cambios en los valores de Bicoherencia se produjeron en las regiones de menor frecuencia (delta y theta) (29). Estos resultados coinciden con un trabajo previo (30). La capacidad de seguimiento de los cambios graduales en los niveles de anestesia fue significativamente menor que la obtenida por los valores de BIS. Lo anterior indica que el uso de sólo Bicoherencia de cualquier región del espacio biespectral es inferior a la tecnología BIS, resaltando la utilidad del conjunto de parámetros en frecuencia asociados al índice BIS.

Debido a la falta de un estándar de oro, todavía no está claro el número de estados de profundidad anestésica que deberían ser clasificados. La mayoría de los grupos de investigación desarrollan una escala clínica personalizada: Pritchett et al. (2010) desarrollaron una escala de diez estados de profundidad anestésica(29), Nguyen et al. (2012) dividieron la profundidad anestésica en cinco planos (26), Nicolaou et al. (2011) sólo consideraron dos estados diferentes "despierto" y "anestesiado"(18). Otra alternativa consiste en considerar escalas clínicas, tales como la escala del observador (*Observer Alertness Sedation Score, OAAS/S*), la cual podría ser una referencia para la clasificación de profundidad anestésica (33). También se puede pensar en tomar al tiempo como referencia y definir estados de profundidad anestésica según eventos clínicos que suceden de forma ordenada en el tiempo, tales como inicio de inducción, manejo de vía aérea, inicio de cirugía, fin de cirugía y extubación.

### 3.3. Complexity Brainwave Index

La sección final del presente capítulo presenta el desarrollo del índice "*Complexity Brainwave Index*" (*CBI*). La idea principal consiste en analizar patrones de la actividad eléctrica cerebral, con el fin de realizar un seguimiento de los cambios en la complejidad del EEG en los diferentes estados de profundidad anestésica.

Los registros EEG usualmente son contaminados por ruido ambiental y fisiológico. El ruido ambiental producido por la línea de alimentación y equipos de alta frecuencia es tratado con filtros digitales. El ruido fisiológico producto de movimientos oculares o parpadeos requiere un tratamiento especial, ya que estos artefactos se superponen en los dominios de frecuencia y tiempo con la señal EEG. En el desarrollo de CBI, la contaminación en EEG es tratada mediante la aplicación de un filtro digital y de un método basado en umbrales de componentes wavelet. Seguidamente, la Entropía Muestral (*SampEn*) y la Entropía

Permutada (*PE*) son computadas para lograr un mejor seguimiento de patrones asociados a diferentes estados de profundidad anestésica.

La medida de desempeño usada fue la probabilidad de predicción ( $P_k$ ), un tipo de correlación no paramétrica conocido como medidas de asociación, propuesto por Smith et al., para medir el desempeño de indicadores de profundidad anestésica. La relación entre variables ordinales "x" (valores del indicador) y clasificación anestésica "y" se describe en términos del orden de clasificación de valores x, y para pares de datos. Se fundamenta en la probabilidad de concordancia ( $P_c$ ), probabilidad de discordancia ( $P_d$ ) y probabilidad de arrastre en x ( $P_{tx}$ ). Una concordancia ocurre cuando los valores de x e y presentan un orden de clasificación en la misma dirección. Una discordancia ocurre cuando los valores x e y presentan orden de clasificación en direcciones opuestas. Un arrastre en el indicador ocurre cuando un valor de x se repite en más de una clase. La probabilidad de predicción se presenta en la Ec.3.22 (34).

$$P_k = \frac{P_c + 1/2(P_{tx})}{P_c + P_d + P_{tx}} \quad (Ec. 3.13)$$

Tomado de Smith et al. (1996) (34)

El coeficiente de correlación intraclase (CCI) (35) y los gráficos de Bland-Altman (36) fueron usados para comparar al índice CBI con la Entropía de Estado (SE) y la Entropía de Respuesta (RE). Los cuales han sido considerados índices de referencia en el seguimiento de profundidad anestésica (37,38).

### 3.3.1 Materiales y Métodos

Una vez que el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana aprobó el estudio, fue obtenido el consentimiento informado (Anexo 7) de sesenta pacientes programados para procedimientos quirúrgicos con anestesia general en Clínica Universidad de La Sabana. Los participantes del estudio fueron seleccionados según:

#### **Criterios de inclusión:**

- Individuos con edad entre 18 y 65 años
- Ayuno mínimo de ocho horas
- Individuos con clasificación *American Society of Anesthesiology* (ASA) I - III
- Individuos programados para cirugía con anestesia general
- Individuos con evaluación pre anestésica (médica y de enfermería) por el servicio de Anestesiología de consulta externa de la clínica Universidad de La Sabana.

#### **Criterios de exclusión:**

- Individuos que tomen fármacos con acción sobre el sistema nervioso central y autónomo.
- Individuos con premedicación (opioides, antieméticos, y sedantes como por ejemplo benzodiacepinas que puedan alterar el sistema nervioso central).

- Pacientes con alteraciones en el sistema nervioso autónomo debido a eventos adversos durante el acto quirúrgico. Los datos de los pacientes podrán ser incluidos en el estudio hasta antes de la presentación del evento.
- Dificultades para la comunicación y audición.
- Alergia al propofol.

La anestesia general fue administrada con bomba de infusión controlada por objetivo (B. Braun Medical Inc., USA). La inducción se llevó a cabo con 5 ng.ml<sup>-1</sup> de remifentanilo (modelo Minto) y 2,5 µg.ml<sup>-1</sup> de propofol (modelo de Schneider). La adquisición de datos fue iniciada 4 minutos antes de la inducción, y terminada cuando el paciente ha recuperado respuesta verbal, después del final de la cirugía.

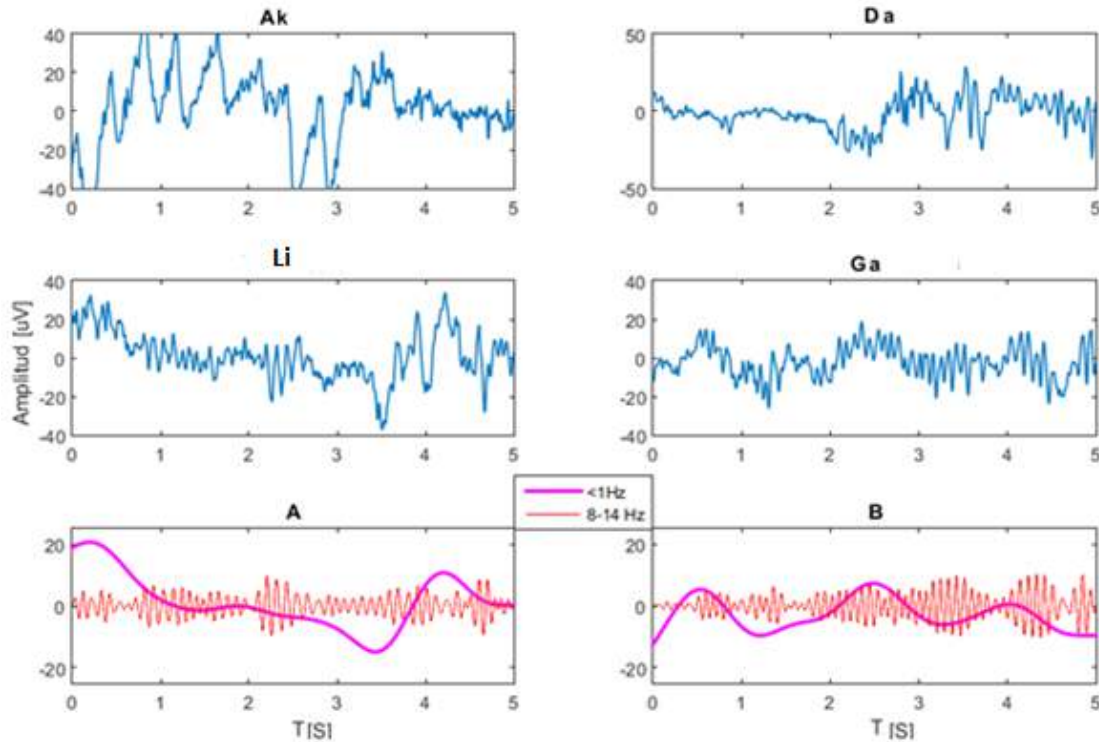
La señal de EEG fue recolectada usando sensor frontal de entropía y el software S/5™ Collect (39), a una frecuencia de muestreo de 300 Hz. Las tendencias de entropía de estado (SE) y entropía de respuesta (RE) fueron recolectadas a 0,2 Hz.

Cuatro patrones de cinco segundos de longitud fueron definidos de acuerdo a los siguientes eventos clínicos (Figura 3.9):

1. Actividad EEG en vigilia (Ak): Señal correspondiente a 30 segundos previos a la inducción de TIVA, este patrón del EEG es caracterizado por la presencia de artefactos de baja frecuencia (parpadeo, movimientos oculares) y componentes de-sincronizados de alta frecuencia. Reflejándose en una señal de apariencia ruidosa.
2. Anestesia ligera (Li): Señal correspondiente al tiempo medio entre la inducción de anestesia y el inicio del manejo de la vía aérea. Los husos alfa (8-14 Hz) de máxima amplitud aparecen en secciones intermedias de la componente de baja frecuencia (<1Hz).
3. Anestesia General (GA): Señal un minuto después de haber iniciado el acto quirúrgico. En este patrón, los husos alfa (8-14 Hz) de máxima amplitud son observados sobre picos de ondas lentas (<1Hz); es similar al patrón *Peak-Max* reportado previamente (6). Pero en este caso, cuando la estimulación quirúrgica fue considerada, los husos alfa de máxima amplitud fueron observados tanto en picos como en valles de la componente de ondas lentas (1<Hz).
4. Anestesia profunda (Da): Identificación del patrón Ráfaga Supresión en la señal EEG, periodos intercalados de baja amplitud (< 5µV) con ráfagas de actividad eléctrica son las principales características de este patrón.

Con el fin de analizar la parte del procedimiento relacionada con la recuperación de la conciencia, dos eventos adicionales fueron considerados:

5. Recuperación Ligera (Lr): Señal a tiempo medio entre el final de cirugía y extubación del paciente, presenta patrón de onda similar al descrito en Li.
6. Recuperación de respuesta verbal (Rc): Señal a los 30 segundos posteriores de la extubación del paciente, muestra un patrón de onda similar al de paciente despierto previo al inicio de la inducción.



**Figura 3.9** Patrones EEG asociados a eventos clínicos. En la parte superior, actividad en vigilia (Ak), y anestesia profunda (Da). En el medio, anestesia ligera (Lt) y anestesia general (Ga). La parte inferior del gráfico muestra los componentes alfa (8-14 Hz) y de ondas lentas (<1 Hz) para anestesia ligera (A), y anestesia general (B). Imagen desarrollada por el autor.

Los algoritmos y el procesamiento de los datos fueron desarrollados en Matlab versión 8.1 (The Mathworks Inc., Massachusetts, USA).

El desarrollo del índice se divide en tres etapas: *i*) Pre-procesamiento, consiste en el tratamiento de artefactos que contaminan el registro EEG. *ii*) Procesamiento, se busca cuantificar mediante análisis de entropía, los patrones de actividad eléctrica en el EEG asociados a los eventos clínicos descritos previamente. *iii*) Pos-procesamiento, consiste en ajustes de escalado y suavizado de la tendencia del índice propuesto. A continuación se detalla cada una de las etapas.

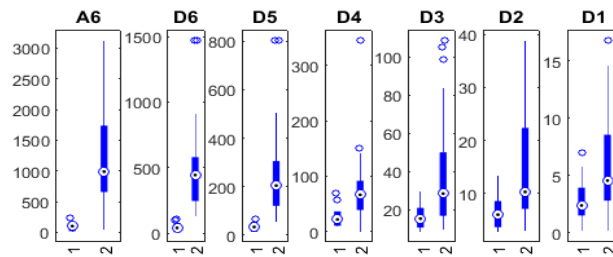
### **Etapa de pre-procesamiento**

Una técnica propuesta por Zikov et al. (2002) fue implementada, consiste en identificar contaminantes de la señal mediante la definición de umbrales en los componentes *wavelet*; aquellos valores superiores a un umbral son removidos de la señal asignándole valor cero al respectivo coeficiente (40).

Inicialmente, épocas de 5 segundos de registros EEG contaminados y sin contaminación aparente fueron seleccionadas por inspección visual de 20 registros. Seguidamente, la transformada *wavelet* estacionaria discreta de 6 niveles, con *coiflet-3* como *wavelet* madre fue aplicada a cada época (bandas de frecuencia 0 a 2.33 Hz, 2.33 a 4.69 Hz, 4.69 a 9.38 Hz, 9.38 -18.75 Hz, 18.75 a 37.5 Hz, 37.5 a 75 Hz, 75 a 150 Hz).

La *wavelet* madre (*coiflet-3*) fue escogida principalmente debido a su morfología, la cual se asemeja al artefacto ocular de baja frecuencia producido por el parpadeo. Adicionalmente, diferencias medias significativas fueron observadas en todos los componentes *wavelets* (altas y bajas frecuencias). Lo anterior indica que la *wavelet* madre tiene potencial para tratar también artefactos de alta frecuencia (Figura 3.10). Sin embargo, un filtro digital pasa bajos con frecuencia de corte a 47Hz fue aplicado para evitar ruido de la línea de alimentación (50 o 60 Hz), y en términos generales contaminación de alta frecuencia debido a instrumental quirúrgico.

Un conjunto de umbrales fue definido con base en el máximo valor de los coeficientes en los respectivos componentes *wavelet* (A6-D2, el último componente (75 a 150 Hz) no fue considerado dado el uso del filtro pasa bajos (Ec. 3.14).



**Figura 3.10** Valores de coeficientes máximos de los componentes wavelets (A5, D6, D5, D4, D3, D2, D1) en épocas sin contaminación aparente (1) y épocas con artefactos en el EEG (2). Una prueba t pareada fue aplicada para detectar diferencias significativas, el valor p fue menor a 0.05 ( $p < 0.05$ ) para comparaciones en cada componente wavelet. Imagen desarrollada por el autor.

Es importante tener en cuenta que los componentes de baja frecuencia aumentan su valor en el EEG de un paciente anestesiado, de manera tal que podría confundirse con la magnitud de un artefacto. Por lo tanto, un vector de umbrales adicional se define para épocas de anestesia general (Ec. 3.15). Un valor de coeficiente wavelet mayor al umbral respectivo se ajusta a cero.

$$ThAwake_{art(k)} = media(Mk_{art}) + 2 * SD(Mk_{art}) \quad (Ec. 3.14)$$

$$ThAnesthesia(l) = media(Mj_{ga}) + 2 * SD(Mj_{ga}) \quad (Ec. 3.15)$$

Tomado de Zikov et al. (41)

Donde,

$ThAwake(k)$ , es el vector de umbrales para cada componente wavelet,  $k=1:6$ .

$ThAnesthesia(l)$ , es el vector de umbrales para los componentes de baja frecuencia, hasta 18.75 Hz,  $l=1:4$ .

$Mk_{art}$ , Es el valor del máximo coeficiente en el  $k$ -ésimo componente wavelet de épocas con artefactos.

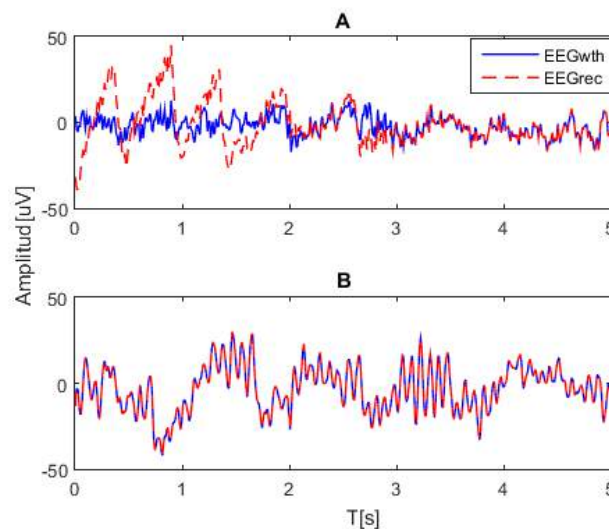
$Mj_{ga}$ , Es el valor del máximo coeficiente del  $j$ -ésimo componente wavelet en épocas correspondientes a cirugía y anestesia.

Una exploración se realiza en los componentes wavelet de baja frecuencia, con el fin de determinar diferencias significativas entre las épocas de EEG bajo anestesia general y épocas con registros EEG contaminados de un paciente en vigilia. La Tabla 3.1 presenta los estadísticos descriptivos computados y el valor p de la prueba-t pareada de dos colas que fue aplicada.

<i>p-value</i>	A6	D6	D5	D4
<b>Media</b>	2,16E-03	8,75E-02	4,27E-01	3,30E-01
<b>SD</b>	<b>8,74E-06</b>	<b>8,21E-06</b>	<b>1,57E-03</b>	2,96E-02
<b>Q1</b>	2,79E-03	1,50E-03	2,70E-01	2,23E-04
<b>Q2</b>	3,32E-01	2,17E-01	2,23E-01	2,13E-01
<b>Q3</b>	1,28E-03	2,77E-03	2,47E-01	2,13E-03
<b>IQ</b>	7,03E-04	1,82E-03	2,58E-01	<b>2,16E-04</b>
<b>Min</b>	<b>8,74E-06</b>	<b>8,21E-06</b>	<b>1,57E-03</b>	<b>2,16E-04</b>

**Tabla 3.1** Estadísticas descriptivas para EEG con artefactos y EEG en anestesia general (inicio de cirugía). Valores p de pruebas t pareada aplicada a los estadísticos descriptivos. SD es la desviación estándar; Q1, Q2, Q3, son valores de los cuartiles, e IQ corresponde al rango inter-cuartil (Q3-Q1). Tabla desarrollada por el autor.

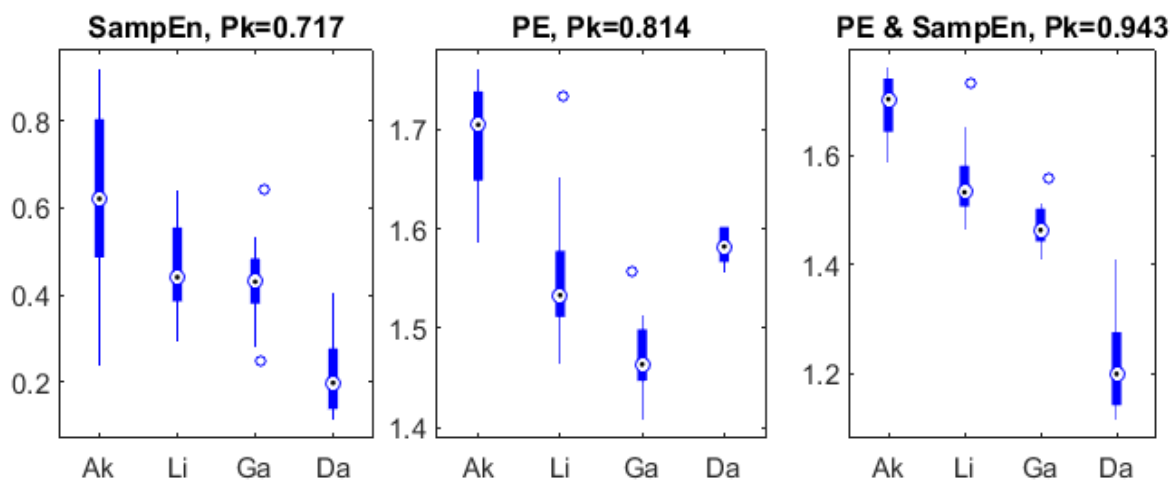
Las estadísticas descriptivas con menor valor-p en cada componente *wavelet* fueron empleadas para conmutar entre los umbrales *ThAwake* y *ThAnesthesia*. La Figura 3.11, muestra el efecto del algoritmo de pre-procesamiento, segmentos de EEG no contaminados conservan la forma de onda de la señal original.



**Figura 3.11** Algoritmo de pre-procesamiento aplicado a una época de EEG en vigilia (A), y una época sin contaminación aparente bajo anestesia general, cinco minutos después de iniciado el acto quirúrgico.(B). La señal sin procesar se presenta con líneas rojas segmentadas (EEGrec), La señal pre-procesada corresponde a la línea solida de color azul (EEGwth). Imagen desarrollada por el autor.

**Etapa de procesamiento:** Las medidas de Complejidad *SampEn* y *PE* fueron obtenidas a partir de sucesivas ventanas rectangulares de 5 segundos. Un valor relativamente bajo de entropía resulta de series con varios patrones repetitivos (Figura 3.11, B), mientras que una serie menos predecible y más compleja produce valores mayores de *SampEn* y *PE* (Figura 3.11, A).

Para computar *SampEn* se deben definir dos parámetros: la longitud de patrón ( $m$ ) y el criterio de similitud ( $r$ ). Igualmente, *PE* requiere la definición de la longitud de patrón y de un parámetro de retardo ( $\tau$ ). En el desarrollo de CBI, fueron probadas diferentes combinaciones de los parámetros ( $m = [2, 3, 4, 5, 6]$ ;  $r = [0.1, 0.15, 0.25, 0.30, 0.35]$  veces la desviación estándar de la época de análisis;  $\tau = [1, 2, 3, 4, 5]$ ). La Figura 3.12 presenta el mejor desempeño para *SampEn* ( $m_s=6, r=0.1$ ) y *PE* ( $m_p=3, \tau=3$ ).



**Figura 3.12** Cuantificación de patrones de complejidad en EEG. Ak: Patrón de EEG en vigilia, Li: Patrón de EEG en anestesia ligera en la inducción, Ga: Patrón de EEG en anestesia general, Da: Anestesia profunda, asociada a PRS en EEG. El diagrama de cajas de la izquierda muestra el desempeño de la Entropía Muestral (*SampEn*), el del medio el de la Entropía Permutada (*PE*). La mejor probabilidad de predicción ( $Pk=0.943$ ) es lograda con una combinación de las medidas de complejidad. Imagen desarrollada por el autor.

La Entropía Permutada proporciona una mayor probabilidad de predicción en términos generales, pero falla cuando tiene que cuantificar el patrón asociado a anestesia profunda (Da). Por otro lado, *SampEn* proporciona en términos generales una menor probabilidad de predicción, pero es una buena medida de complejidad para predecir anestesia profunda y cuantificar el PRS (valores  $Pk$  pareados con anestesia general, anestesia ligera y estado de vigilia fueron respectivamente 0.925, 0.942, 0.967).

*PE* y *SampEn* son combinadas en el índice propuesto de la siguiente manera: *PE* domina el comportamiento de CBI en la fase de inducción. Una vez que el valor de *PE* cruza la mediana del respectivo diagrama de cajas para Ga (Figura 3.12, gráfico intermedio), el algoritmo de *SampEn* es activado para predecir estados de anestesia profunda. La respuesta del índice es dada según la siguiente regla de decisión (Ec. 3.16, 3.17)



$$\begin{aligned} & \text{if } SampEn(EEG_{WTH}, m_1, r) < Deep\_Aneshtesia \\ CBI &= d + SampEn(EEG_{WTH}, m_1, r) \quad (Ec.3.16) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{else,} \\ CBI &= PE(EEG_{WTH}, m_2, tau) \quad (Ec.3.17) \end{aligned}$$

Ecuaciones planteadas por el autor.

Donde,

$EEG_{WTH}$ , es el EEG preprocesado

$CBI$ , es *Complexity Brainwave Index*

$d$ , es la diferencia media entre  $SampEn$  y  $PE$

$Deep\_Aneshtesia$ , valor de anestesia profunda, corresponde a primer cuartil de  $SampEn$  para el diagrama de cajas de Ga (Figura 3.12, gráfico de la izquierda)

Una probabilidad de predicción mayor ( $Pk=0.943$ ) fue obtenida con la combinación de ambas medidas de complejidad (Figura 3.12, gráfico de la derecha). Las ventajas de ambas medidas son explotadas en  $CBI$ .  $PE$  domina el comportamiento de  $CBI$  la mayor parte del tiempo, pero cuando  $SampEn$  proporciona un bajo valor de complejidad y predice un estado de anestesia profunda, la respuesta del índice  $CBI$  pasa a ser dominada por  $SampEn$ .

**Eta** **pa de Pos-Procesamiento:** Los parámetros de entropía fueron pos-procesados con una función de forma-S (Ec. 3.18) para obtener un índice matemático entre 0 y 100. Los parámetros  $a$ , y  $b$  fueron estimados según los valores del primer ( $A_k$ ) y tercer cuartil ( $D_a$ ) del gráfico de la derecha en la Figura 3.12. Posteriormente, un filtro de media móvil de 3 cálculos de entropía fue aplicado con el fin de reducir dispersión y lograr un índice de respuesta más suave que considere estados anteriores. Cuando un nuevo valor de entropía es calculado, este es promediado con los dos cálculos previos de entropía, ó el número de entropías calculadas para las primeras ventanas.

$$f(x, a, b) = 100 \begin{pmatrix} 0, & x \leq a \\ 2 \left( \frac{x-a}{b-a} \right)^2, & a \leq x \leq \frac{a+b}{2} \\ 1 - 2 \left( \frac{x-b}{b-a} \right), & \frac{a+b}{2} \leq x \leq b \\ 1, & x \geq b \end{pmatrix} \quad (Ec. 3.18)$$

Función de forma S implementada en el software Matlab. Mathworks (2015) (41).

### 3.4.2 Resultados

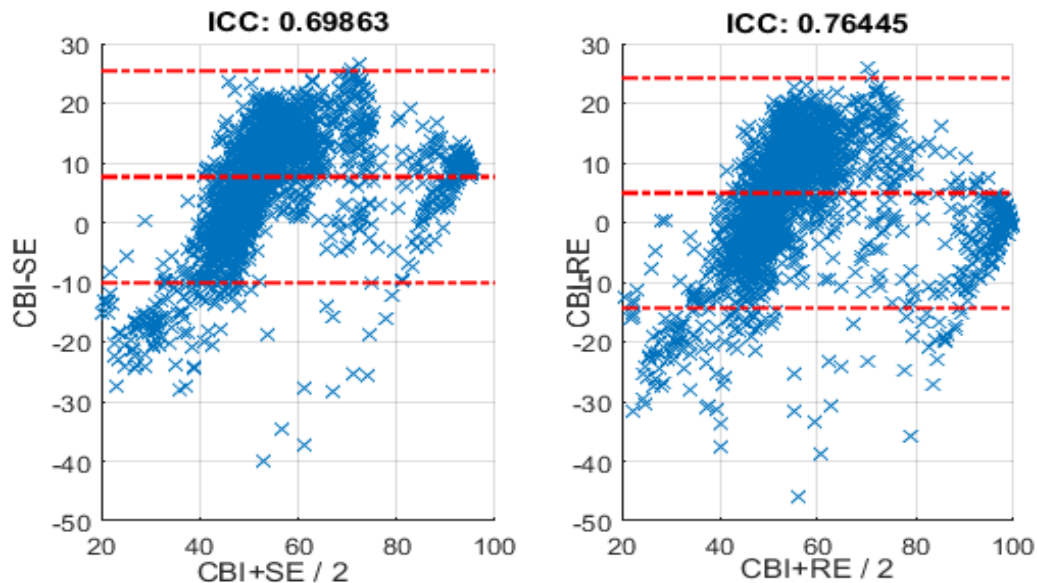
La descripción demográfica de la población (25 hombres y 35 mujeres) y el Tiempo Total de Procedimiento (TPT) son presentados en la Tabla 3.2.

	Media	SD
<b>Peso (kg)</b>	71,40	14,42
<b>Edad (años)</b>	41	13,63
<b>Estatura (m)</b>	1.64	0.08
<b>TPT (min)</b>	109.62	51.88

**Tabla 3.2** Datos demográficos y tiempo de cirugía. Media y desviación y estándar (SD), TPT= tiempo total de procedimiento. Tabla desarrollada con información demográfica recolectada por el autor.

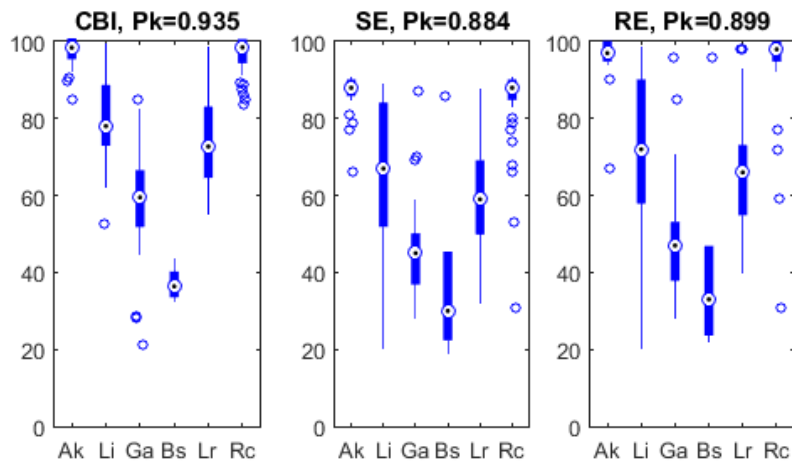
Los resultados revelan una alta correlación de Pearson entre el índice *CBI* y los índices del módulo de entropía (Intervalo de confianza 95%, *SE*: [0.796-0.881], *RE*: [0.800-0.885]). Sin embargo, una alta correlación de Pearson no necesariamente implica que el comportamiento de los índices concuerde. El coeficiente de correlación intraclase ha sido propuesto para evaluar la concordancia de dos métodos cuantitativos (35). En contraste, valores de correlación más bajos fueron reportados por el ICC entre *CBI* y los índices del módulo de entropía (Intervalo de confianza 95%, *SE*: [0.417-0.561], *RE*: [0.553-0.684]).

La alta correlación de Pearson podría ser explicada por la coincidencia de valores correspondientes a paciente despierto y en estado de anestesia general. El gráfico de Bland-Altman de la Figura 3.13, muestra que las diferencias entre *CBI* y los índices del módulo de entropía (*SE*, *RE*) superan los límites de concordancia principalmente para valores promedios entre 60–80 y 20–40. Lo anterior sugiere una falta de concordancia en los estados de anestesia ligera (rango estimado: 60-80) y anestesia profunda (rango estimado: 20-40).



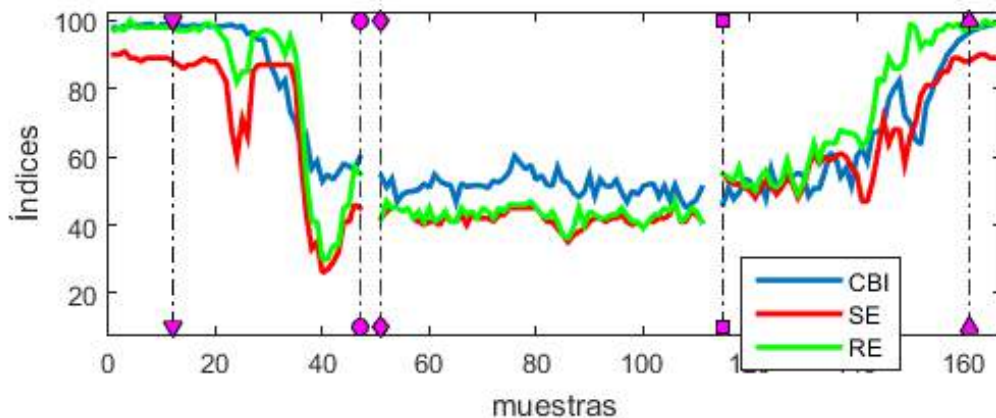
**Figura 3.13** Gráficos de Bland-Altman para evaluar la concordancia entre *CBI* y los índices *SE*, *RE*. Los límites de concordancia son definidos como el valor medio (línea roja segmentada media)  $\pm$  dos desviaciones estándar (línea roja segmentada superior e inferior). Imagen desarrollada por el autor.

La Figura 3.14 presenta la probabilidad de predicción y los diagramas de cajas correspondientes a los patrones definidos en el EEG. Li y Lr fueron agrupados en una misma clase o categoría anestésica, igualmente Ak y Rc. Una probabilidad de predicción más alta fue proporcionado por el índice CBI ( $P_k=0.935$ ), SE ( $P_k=0.884$ ), RE ( $P_k=0.899$ ). Una mayor dispersión es observada en los índices SE y RE, también se puede apreciar un solapamiento parcial en las cajas asociadas a anestesia profunda (Bs) y anestesia general (Ga) en estos índices.



**Figura 3.14** Diagramas de cajas para patrones EEG asociados a eventos clínicos definidos previamente, y valores de probabilidad de predicción asociados a CBI (izquierda), SE (medio) y RE (derecha). Imagen desarrollada por el autor.

El valor  $P_k$  de *CBI* estimado a partir de una muestra de 60 pacientes es consistente con el valor obtenido con 20 pacientes en la etapa de diseño y procesamiento, sin considerar la fase de recuperación ( $P_k=0.943$ ). El comportamiento del índice propuesto (*CBI*) y los índices de Datex Ohmeda (*SE*, *RE*) asociados a los eventos clínicos definidos se presentan en la Figura 3.15.

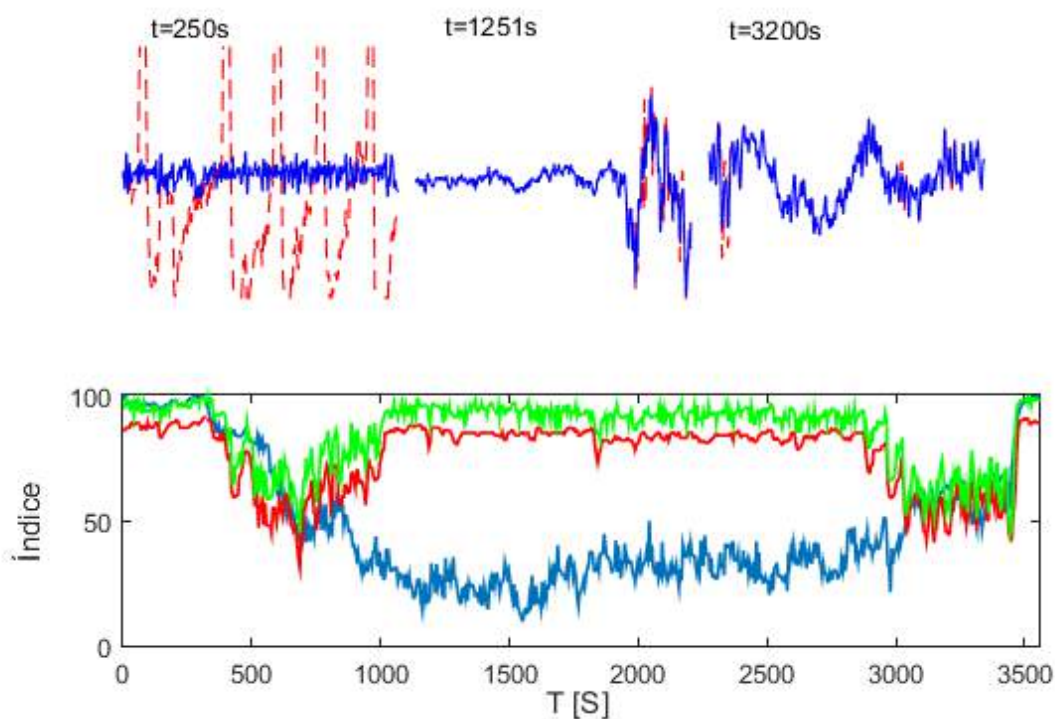


**Figura 3.15** Valores de CBI (línea azul), SE (línea roja), y RE (línea verde) a diferentes eventos clínicos representados por, triángulo apuntando hacia abajo: Inducción de TIVA, círculo: Inicio del manejo de la vía aérea, diamante: Inicio de cirugía, cuadrado: Fin de cirugía, triángulo apuntando hacia arriba: Inicio de extubación. Imagen desarrollada por el autor.

### 3.4.3 Discusión

Las fallas en la detección de estados intermedios de profundidad anestésica pueden conducir a retrasos en el tiempo para reaccionar a un cambio en la respuesta clínica, y puede dar lugar a una transición abrupta como se observa en el comportamiento de *SE* y *RE* entre la inducción y el inicio del manejo de la vía aérea en la Figura 3.15. Este tipo de retrasos ha sido reportado entre 14 y 155s para el Índice de Estado Cerebral, el índice Biespectral, y el Índice de Narcotrend (42). Este retraso es un aspecto importante a evaluar en futura implementación en línea del algoritmo, también debe ser una consideración importante para futuros sistemas automáticos de anestesia en lazo cerrado.

Se identificó un caso de respuesta paradójica de la tecnología actual, los índices (*SE*, *RE*) presentaron un comportamiento que no correspondía con la valoración clínica del paciente (mujer, 49 años, procedimiento: Histeroscopia y biopsia endometrial). En este caso *SE* y *RE* presentaron valores altos asociados con un paciente despierto durante la cirugía, pero no el índice propuesto (Figura 3.16).



**Figura 3.16** Comportamiento paradójico de *SE* y *RE* pero no en *CBI*. El gráfico en la parte superior presenta segmentos de la señal sin procesar de EEG (línea roja segmentada) y la señal EEG pre-procesada (línea azul sólida), tres patrones son mostrados, EEG en vigilia a  $t=250s$ , PRS a  $t=1251s$ , y el patrón de anestesia general a  $t=3200s$ . El gráfico en la parte inferior presenta el comportamiento de *CBI* (azul), *SE* (rojo) y *RE* (verde). Imagen desarrollada por el autor.

Las respectivas pruebas de impedancia del monitor Datex-Ohmeda no presentaron ningún problema, se debe considerar que la misma señal fue usada para el cómputo del índice *CBI*.

Este comportamiento paradójico alertó al anestesiólogo a incrementar dosis de propofol de 2.5 a 3.0  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  y remifentanilo de 5.0 a 7.0  $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  a los 1080s. Pasados tres minutos, el comportamiento de los índices aún era inconsistente con el aparente estado clínico del paciente. El anestesiólogo decidió descartar la información proporcionada por los índices *SE* y *RE*, y durante el resto del procedimiento tomó decisiones con base en el monitoreo estándar y valoración clínica. El paciente fue objeto de seguimiento mediante entrevista telefónica (43) entre 3 y 7 días posteriores al procedimiento, no fueron reportados signos de sueño ni de percepción intraoperatoria.

En relación al patrón de anestesia profunda -RSP, las épocas de silenciamiento durante periodos de supresión no corresponden exactamente a una línea de cero voltios, siempre se presentan pequeñas diferencias de voltaje. Se ha reportado que la entropía aproximada interpreta los periodos de supresión como una serie altamente regular siempre y cuando el criterio de similitud (*r*) sea mayor que las diferencias de voltajes en periodos de supresión (45). De igual manera sucede con la entropía muestral, el criterio de similitud es definido como una relativa fracción de la desviación estándar de los valores de amplitud de la época en análisis, la amplitud de las ondas EEG y en especial las ondas del periodo de Ráfaga aseguran que el criterio de similitud tenga la amplitud necesaria para que *SampEn* pueda cuantificar este patrón, esta es la principal razón para un mejor desempeño de *CBI* en este caso (Figura 3.16).

Una posible explicación para el comportamiento paradójico de los índices de *Datex-Ohmeda*, podría ser una falla al detectar el patrón PRS observado en el gráfico intermedio superior de la Figura 3.16. Este patrón podría ser mal interpretado como un EEG en vigilia, dada la baja amplitud en los periodos de supresión, y podría ser considerado como una época "contaminada" por los periodos de ráfaga de actividad eléctrica; resultando en un aumento paradójico de *SE* y *RE*. Por otro lado, *CBI* muestra una mejor respuesta, indica una anestesia más profunda cuando el anestesiólogo decidió aumentar la dosis a  $t=1080\text{s}$  (valores entre 20-40 para *CBI*). Los índices de *Datex Ohmeda* vuelven a mostrar un comportamiento asociado con la valoración clínica del paciente cuando la bomba TCI fue suspendida y el patrón de husos alfa sobre ondas lentas en el EEG asociado a anestesia general reaparece y se hace más evidente a  $t=3200\text{s}$ .

El monitor de actividad eléctrica cerebral *Datex-Ohmeda S/5™ entropy module* implementa un algoritmo para detección automática del patrón PRS, para evitar que el índice tienda a incrementar su valor con la aparición de dicho patrón (31,44). Sin embargo la detección de épocas con PRS tiene sus propias limitaciones, menos del 100% de correcta clasificación automática (45–47). Este tipo de problemas puede ser evitado usando *SampEn* para cuantificar los estados de menor complejidad en el EEG asociados a anestesia profunda y PRS.

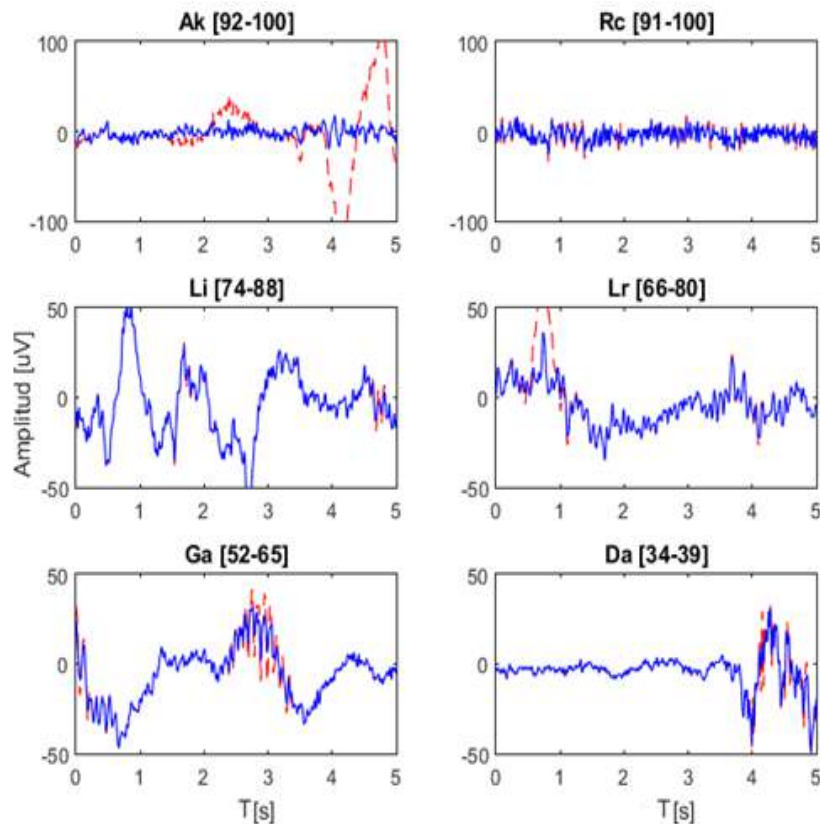
#### 3.4.4 Conclusiones y relevancia clínica

Se propone el índice *CBI* basado en el análisis de complejidad patrones de actividad EEG durante procedimientos quirúrgicos con TIVA. El índice provee una mejor probabilidad de

predicción. Su fundamento es la cuantificación de patrones asociados a diferentes estados de anestesia general, mediante combinación de las medidas de complejidad *PE* y *SampEn*.

La falta de una concordancia global entre el índice *CBI* y los del módulo de entropía (*SE*, *RE*) podría explicarse por las diferencias para detectar patrones de EEG asociados a los estados intermedios y muy profundos de anestesia, como se observa en el gráfico de Bland-Altman de la Figura 3.13, y los diagramas de caja de la Figura 3.14, esto podría también explicar el valor de probabilidad de predicción más alto para el índice propuesto.

El índice *CBI* también mostró un mejor desempeño en un caso paradójico, en el que *SE* y *RE* malinterpretan el patrón de ráfaga supresión. Si los anestesiólogos no son conscientes de esta situación, es probable que tiendan a profundizar lo que ya es una anestesia profunda. Es importante darse cuenta de que valores inesperadamente altos en índices que cuantifican actividad EEG son relativamente comunes y pueden resultar en peligrosa sobredosis del agente anestésico (48). El valor numérico proporcionado por *CBI* y en general por cualquier índice de monitoreo de actividad eléctrica cerebral, debería ser usado con la imagen en mente de los patrones esperados en el registro EEG, una representación de los estados de profundidad anestésica previamente definidos, y el rango intercuartil para valores de *CBI* son presentados en la Figura. 3.17.



**Figura 3.17:** Patrones EEG y estados de profundidad anestésica. Rango inter-cuartil asociados a: Anestesia Ligera (Li), Anestesia General (Ga), Anestesia profunda (Da), y Recuperación Ligera (Lr). El rango de valores entre el extremo inferior y tercer cuartil para Vigilia (Ak) y recuperación de respuesta verbal (Rc). La señal pre-procesada se presenta en azul, en rojo la señal EEG sin procesar. Imagen desarrollada por el autor.

### 3.5 Referencias

1. Buzsáki G, Anastassiou C a., Koch C. The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(6):407–20.
2. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski T. Thalamocortical oscillations in the Sleeping and Aroused Brain. *Science (80- )*. 1993;262:679–85.
3. McCormick DA, Bal T. SLEEP AND AROUSAL: Thalamocortical Mechanisms. *Annu Rev Neurosci*. 1997;20(1):185–215.
4. Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(5):370–86.
5. Cudeiro J, Sillito AM. Looking back: corticothalamic feedback and early visual processing. *Trends Neurosci*. 2006;29(6):298–306.
6. Purdon, P.L., Pierce, E.T., Mukamel, E.A., Prerau, M.J., Walsh, J.L., Wong, K.F.K., Salazar-Gomez, A.F., Harrell, P.G., Sampson, A.L., Cimenser, A.C., ShiNung, C., Kopell, N.J., Tavares-Stoeckel, C., Habeeb, K., Merhar, R., Brown, E.N. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(12):E1142-51.
7. Amzica F. What does burst suppression really mean? *Epilepsy Behav*. 2015;49:234–7.
8. Ching S, Purdon PL, Vijayan S, Kopell NJ, Brown EN. A neurophysiological-metabolic model for burst suppression. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109(8):3095–100.
9. Brandon Westover M, Ching S, Kumaraswamy VM, Akeju O, Pierce E, Cash SS, et al. The human burst suppression electroencephalogram of deep hypothermia. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(10):1901–14.
10. Akrawi WP, Drummond JC, Kalkman CJ, Patel PM. A Comparison of the Electrophysiologic Characteristics of EEG Burst-Suppression as Produced by Isoflurane, Thiopental, Etomidate, and Propofol. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1996;8(1):40–6.
11. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol*. 2003;20(6):398–407.
12. Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol*. 2000;17(5):473–85.
13. Steriade M, Amzica F, Contreras D. Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;90(1):1–16.
14. Mosquera-Dussan OL, Botero-Rosas DA, Cagy M, Henao-Idarraga RD. Nonlinear analysis of the electroencephalogram in depth of anesthesia. *Rev Fac Ing Univ Antioquia*. 2015;(75):45–56.
15. Anier A, Lipping T, Jäntti V, Puumala P, Huotari AM. Entropy of the EEG in transition to burst suppression in deep anesthesia: Surrogate analysis. 2010 *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBC'10*. 2010;(1):2790–3.
16. Wang L, Ni Z, Meng J, Qiu F, Huang J. EEG under Anesthesia: A general method for calculation of depth of anesthesia. *Procedia Environ Sci*. 2011;8:209–14.
17. Wu D, Cai G, Yuan Y, Liu L, Li G, Song W, et al. Application of nonlinear dynamics analysis in assessing unconsciousness: a preliminary study. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(3):490–8.
18. Nicolaou N, Houris S, Alexandrou P, Georgiou J. Entropy measures for discrimination of awake Vs anesthetized state in recovery from General Anesthesia. 2011 *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2598–601.
19. Pincus SM, Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(March):2297–301.
20. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and

- sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H2039–49.
21. Aboy M, Cuesta-Frau D, Austin D, Micó-Tormos P. Characterization of sample entropy in the context of biomedical signal analysis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol - Proc*. 2007;5942–5.
  22. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the Entropy<sup>TM</sup> algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5<sup>TM</sup> Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:154–61.
  23. Bandt C, Pompe B. Permutation entropy — a natural complexity measure for time series. *Intitute Math Inst Physics, Univ Greigswald, Ger*. 2002;1–5.
  24. Olofsen E, Sleigh JW, Dahan A. Permutation entropy of the electroencephalogram: a measure of anaesthetic drug effect. *Br J Anaesth*. 2008;101(6):810–21.
  25. Zoughi T, Boostani R, Deypir M. A wavelet-based estimating depth of anesthesia. *Eng Appl Artif Intell*. 2012;25:1710–22.
  26. Nguyen-Ky T, Wen P, Li Y, Malan M. Measuring the hypnotic depth of anaesthesia based on the EEG signal using combined wavelet transform, eigenvector and normalisation techniques. *Comput Biol Med*. 2012;42(6):680–91.
  27. Singh BN, Tiwari AK. Optimal selection of wavelet basis function applied to ECG signal denoising. *Digit Signal Process A Rev J*. 2006;16(3):275–87.
  28. Mallat SG. A theory for multiresolution signal decomposition: the waveletrepresentation. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intel*. 1989;11(7):674–93.
  29. Pritchett S, Zilberg E, Xu ZM, Myles P, Brown I, Burton D. Peak and averaged bicoherence for different EEG patterns during general anaesthesia. *Biomed Eng Online*. 2010;9(1):76.
  30. Hayashi K, Sawa T, Matsuura M. Anesthesia depth-dependent features of electroencephalographic bicoherence spectrum during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 2008;108(5):841–50.
  31. Rampil IJ. A primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89(4):980–1002.
  32. Nunes RR, Chaves IMM, de Alencar JCG, Franco SB, de Oliveira YGBR, de Menezes DGA. Índice Bispectral e Outros Parâmetros Processados do Eletroencefalograma: uma Atualização. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(1):105–17.
  33. Chisholm CJ, Zurica J, Mironov D, Sciacca RR, Ornstein E, Heyer EJ. Comparison of electrophysiologic monitors with clinical assessment of level of sedation. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(1):46–52.
  34. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the Performance of Anesthetic Depth Indicators. *Anesthesiology*. 1996;84(1):38–51.
  35. Müller R, Büttner P. A critical discussion of intraclass correlation coefficients. *Stat Med*. 1994;13(23–24):2465–76.
  36. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(fig 1):307–10.
  37. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte Esch J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1283–90.
  38. Ellerkmann RK, Liermann M, Alves T, Wenningmann I, Kreuer S, Wilhelm W, et al. Spectral Entropy and bispectral index as measures of the EEG effects of sevoflurane. *Anesthesiology*. 2004;101:1275–82.
  39. Datex-Ohmeda. S/5 Collect User's Reference Manual. Finland; 2003.
  40. Tatjana Z, Stéphane B, Guy A. D, Mihai H, Ries CR. A wavelet based de-noising technique for ocular artifact correction of the electroencephalogram. *Proc Second Jt EMBS/BMES Conf Houston, TX, USA*. 2002;98–105.



41. MathWorks. Matlab - Language Reference Manual. Vol. r2015b. 2015. p. 772.
42. Pilge S, Zanner R, Schneider G, Blum J, Kreuzer M, Kochs EF. Time Delay of Index Calculation. *Anesthesiology*. 2006;104(3):488–94.
43. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1970;42:535–42.
44. Sigl JC, Chamoun NS. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit*. 1994;10:392–404.
45. Särkelä M, Mustola S, Seppä T, Koskinen M, Lepola P, Suominen K, et al. AUTOMATIC ANALYSIS AND MONITORING OF BURST SUPPRESSION IN ANESTHESIA. *J Clin Monit Comput*. 2002;17:125–34.
46. Yunhua W, Agarwal R. Automatic detection of burst suppression. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol - Proc*. 2007;553–6.
47. Liang Z, Wang Y, Ren Y, Li D, Voss L, Sleight J, et al. Detection of burst suppression patterns in EEG using recurrence rate. *Sci World J*. 2014;2014.
48. Bennett C, Voss LJ, Barnard JPM, Sleight JW. Practical use of the raw electroencephalogram waveform during general anesthesia: The art and science. *Anesth Analg*. 2009;109(2):539–50.

## Capítulo 4: Clasificación de profundidad anestésica

### Resumen:

Este capítulo aborda la pregunta ¿Es posible clasificar el estado de profundidad anestésica según patrones de actividad eléctrica de los sistemas nervioso central y autónomo? Inicialmente, un contexto teórico sobre los métodos de clasificación de patrones y aprendizaje automatizado es presentado. Seguidamente, el uso de predictores para el diseño de un clasificador de patrones de los sistemas nervioso central y autónomo es analizado. El trabajo, considera conjuntamente cambios de patrones en la actividad de los sistemas nervioso central y autónomo, ajustes de dosis de fármacos anestésicos y movimientos en 60 pacientes durante el acto quirúrgico. El clasificador de patrones desarrollado con base en una red neuronal artificial, proporcionó una probabilidad de predicción del estado del paciente en validación cruzada con 5 particiones de  $P_k=0.92$  y El promedio de la diagonal de la matriz de confusión fue de 90.55%. También, se pudo apreciar con este clasificador un notable desempeño en la determinación del paciente despierto (99%) y con anestesia profunda (93.3%). Mientras que su rendimiento no fue tan elevado cuando se presentaron los estados de anestesia general (82.46%) y anestesia ligera (87.41%). Una solicitud de patente de invención nacional del proceso para clasificar profundidad anestésica fue presentada ante la Super Intendencia de Industria Comercio (Anexo 4). El análisis de los sistemas nervioso central y autónomo, junto a la clasificación de patrones durante el seguimiento de la profundidad anestésica, pueden proporcionar herramientas de apoyo en la toma de decisiones durante la práctica clínica.

### 4.1 Contexto teórico: Aprendizaje automatizado (*Machine Learning*)

El objetivo del aprendizaje automatizado es construir un modelo que toma decisiones basadas en evidencia en presencia de incertidumbre. A medida que son identificados patrones en los datos, el modelo "aprende" de las observaciones. Cuando se expone a más observaciones, el modelo mejora su rendimiento de toma de decisiones.

Métodos de aprendizaje para la construcción de modelos como el supervisado y no supervisado han sido descritos. En el aprendizaje supervisado, cada observación tiene una respuesta o etiqueta correspondiente. Los modelos de clasificación aprenden a predecir una clase o categoría discreta (estado del paciente) a partir de nuevos datos de predictores (índices derivados del SNC y SNA). En el aprendizaje no supervisado, las observaciones no tienen una respuesta o categoría específica. En este caso el objetivo es aprender de la estructura de los datos.

Los modelos de datos con respuestas categóricas son llamados clasificadores (CF). Un CF supervisado se construye a partir de datos de entrenamiento, para los cuales se conoce su clasificación.

Métodos paramétricos como el análisis de discriminante, ajustan un modelo paramétrico al conjunto de datos de entrenamiento, estos métodos permiten analizar las diferencias entre categorías considerando alguna función lineal o cuadrática de las variables de entrada. La clasificación paramétrica resulta óptima cuando las variables provienen de una distribución normal multivariada con igual varianza dentro de cada grupo.

Los métodos paramétricos presentan la ventaja de ser computacionalmente más eficientes que los no paramétricos, a expensas de supuestos sobre los datos. Por otra parte, métodos no paramétricos, como árboles de decisión o lógica difusa usan otros medios para determinar la clasificación, permitiendo mayor flexibilidad y ajuste según las características del conjunto de datos. A continuación se explorará la temática relacionada con los clasificadores de aprendizaje supervisado no paramétrico, entre ellos: árboles de decisión, ensamble de clasificadores, lógica difusa, y redes neuronales artificiales.

#### 4.1.1 Árbol de decisión

Los árboles de decisión o también conocidos como árboles de clasificación, predicen una respuesta con base en un conjunto de datos. Para predecir una respuesta, se siguen las decisiones en el árbol desde el nodo raíz (inicio) hasta el nodo de una hoja. El nodo de hoja contiene la respuesta. La respuesta de los árboles de clasificación es de tipo nominal, 'verdadero' o 'falso'.

Cada paso en la predicción involucra la verificación del valor de las variables usadas como predictores. Considérese como ejemplo el árbol de clasificación simple de la Figura 4.10. El árbol predice la clasificación con base en dos predictores,  $x_1$  y  $x_2$ . Para predecir, se inicia desde el nodo raíz en la parte superior, representado por un triángulo. La primera decisión depende del valor de  $x_1$ , si es menor a 0.5 se sigue la rama izquierda, y el dato es clasificado como tipo 0. Sin embargo, si  $x_1$  excede a 0.5, entonces se sigue la rama derecha al siguiente nodo. Allí, se procederá entonces de manera similar y se determinaran los datos como tipo 0 o tipo 1.

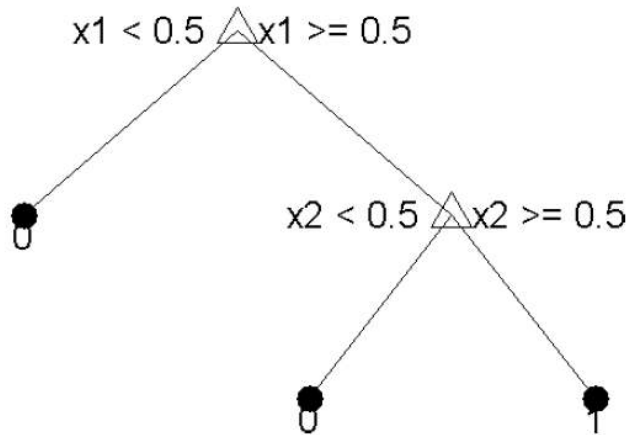


Figura 4.1 Árbol de decisión simple. Imagen tomada de *The Mathworks* (2015) (29)

El árbol de decisión se crea a partir del conjunto de datos con el siguiente método (1):

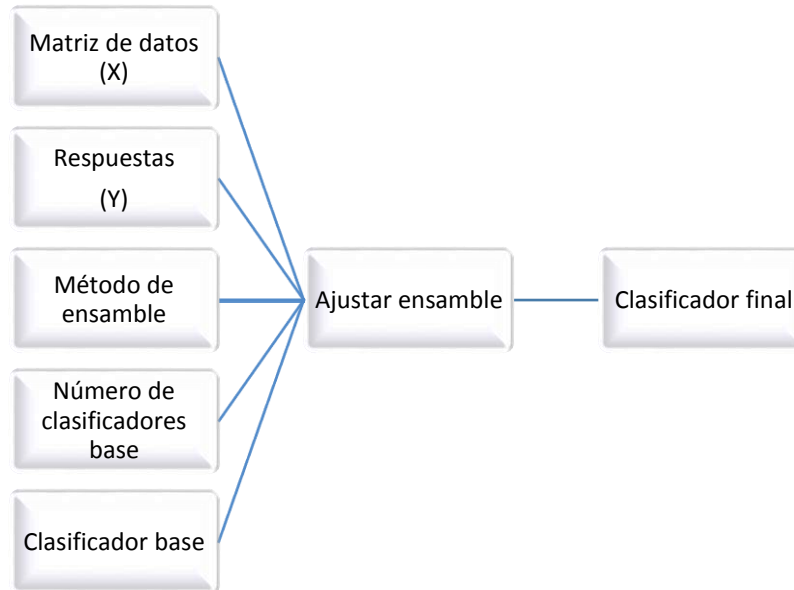
1. Iniciar con todos los datos de entrada, y examinar todas las posibles divisiones binarias en cada predictor.
2. Seleccionar una división con el mejor criterio de optimización.
3. Imponer la división.
4. Repetir recursivamente para los dos nodos hijos.

La explicación anterior requiere considerar dos elementos más, la descripción del criterio de optimización y la regla de parada. El algoritmo de árbol de clasificación toma de manera estándar como criterio de optimización al índice de diversidad de Gini-Simpson (2), el cual refleja la probabilidad de que dos elementos tomados aleatoriamente del conjunto de datos representen diferentes categorías. La regla de parada, hace referencia a cuando se debe detener la división. Para lo anterior, son necesarias las siguientes condiciones:

- El nodo es puro, es decir si contiene solo observaciones de una clase o categoría.
- Se alcanza el número mínimo de observaciones en el nodo, o el número máximo de divisiones previamente establecidas.
- Cualquier división impuesta en el nodo produce hijos con un número de observaciones menor al tamaño mínimo de hoja previamente definido.

#### 4.1.2 Ensamble de Clasificadores

Las respuestas de múltiples clasificadores relativamente "débiles" pueden ser consideradas en el ensamble de un clasificador que proporcione mayor poder predictivo (Figura 4.2).



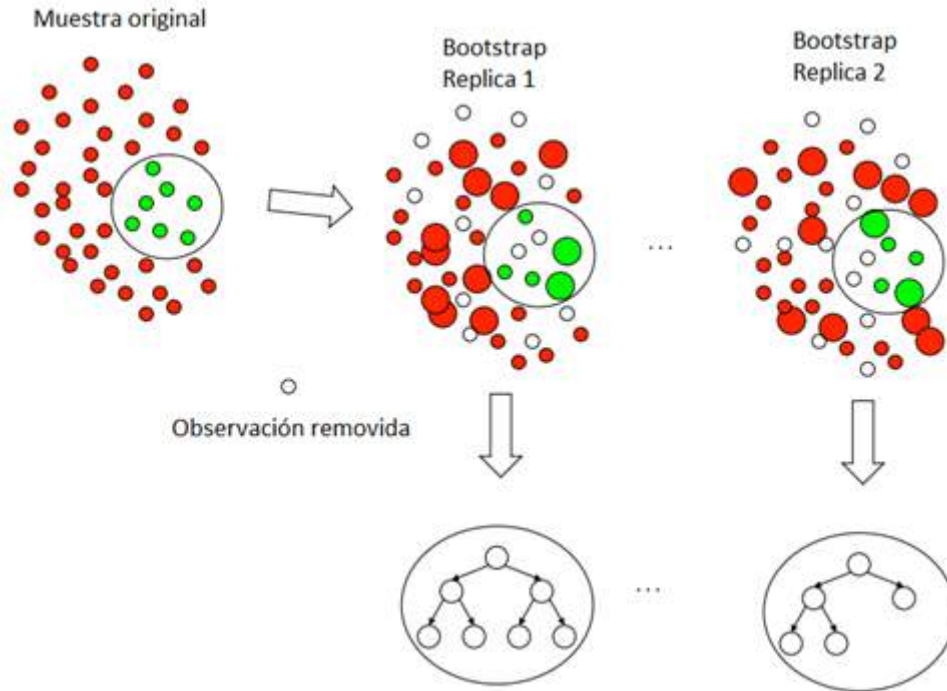
**Figura 4.2** Esquema de ensamblado de clasificadores. Imagen desarrollada por el autor.

Clasificadores rápidos y de bajo costo computacional como los árboles de decisión son usados generalmente como clasificador base. La combinación de varios clasificadores se puede hacer de diferentes formas, la mayoría de algoritmos son variantes entre el método *Bagging*, o *Boosting*.

### **Bagging**

Fue propuesto por Leo Breiman (3), quien lo llamó "Agregación de arranque" (*Bootstrap Aggregation*) o simplemente "Embolsado" (*bagging*). Con el fin de ensamblar clasificadores base como árboles de decisión, se deben generar varias réplicas de inicio (RI) o de arranque (*Bootstrap*) de un conjunto de datos. Seguidamente se construyen árboles de decisión con base en estas réplicas. Las RI son obtenidas mediante selección aleatoria de  $n$  observaciones de  $n$ , haciendo un muestreo con reemplazo. Es decir que una unidad muestral puede seleccionarse más de una vez, siendo  $n$  el tamaño del conjunto de datos (Figura 4.3).

Para encontrar la respuesta predicha, se toma la moda de las predicciones de los árboles individuales. Adicionalmente, todos los árboles en el conjunto de ensamblado pueden seleccionar aleatoriamente las variables del conjunto de predictores para la toma de decisiones. Otro parámetro importante, es el número de predictores seleccionados al azar para cada toma de decisión. Este parámetro se establece como la raíz cuadrada del número de predictores para los algoritmos de clasificación(1).



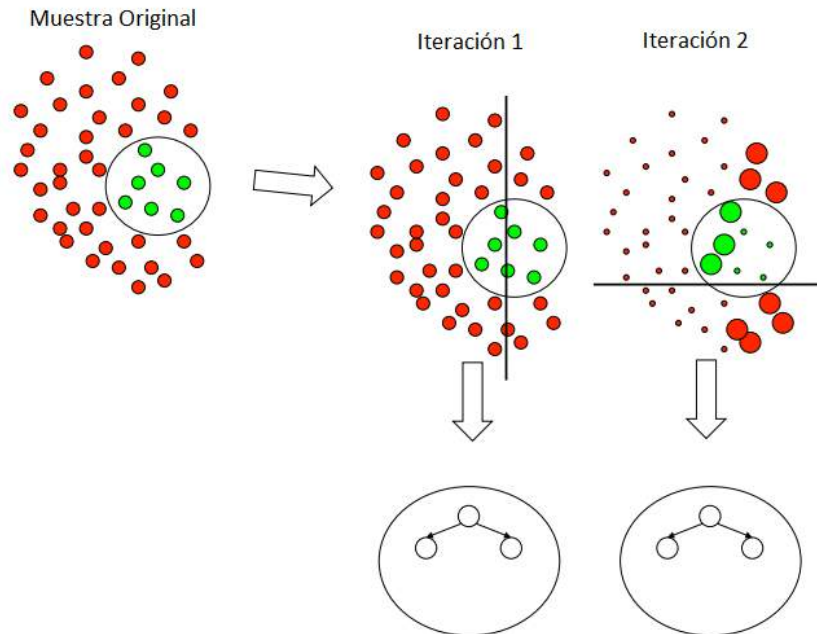
**Figura 4.3** Réplicas de arranque y árboles de decisión. La Muestra original presenta valores asociados a dos clases o categorías marcadas con color rojo y verde, las réplicas 1 y 2 evidencian el muestreo con remplazo, algunas observaciones son removidas (círculo blanco) y otras son consideradas en más de una ocasión (círculo con mayor radio). Imagen tomada de Martínez G.(2015) (4)

Al tomar  $n$  de  $n$  observaciones con reemplazo se omite en promedio el 37% de observaciones para cada árbol de decisión. Estas son observaciones "fuera de bolsa" (*out of bag*), pueden ser usadas para estimar el poder predictivo del clasificador.

### Boosting

Los clasificadores son creados de forma secuencial (en *bagging* pueden ser creados paralelamente), procurando que el nuevo clasificador que se cree se enfoque en aquellas observaciones en los que los anteriores han producido errores. El método *Boosting* Adaptativo (*AdaBoost*) fue propuesto por Freund y Schapire (1996). *AdaBoost* es adaptativo en el sentido en que subsiguientes clasificadores base son ajustados a favor de aquellas observaciones mal clasificadas por los clasificadores previos (5).

Cuando se utiliza *AdaBoost* con árboles de decisión, la información recolectada en cada etapa acerca de la relativa dificultad de clasificación para cada observación de entrenamiento, es empleada por los árboles posteriores. Estos se centran en decisiones sobre las observaciones con mayor dificultad de clasificación (Figura 4.4). La respuesta del ensamble de clasificadores se obtiene mediante una suma ponderada de la respuesta individual de estos. Una de las desventajas de emplear la suma ponderada, es la sensibilidad a ruido y valores atípicos, contraponiéndose a la robustez de *bagging* para tolerar datos atípicos (4).



**Figura 4.4** Esquema del método de ensemble *Boosting* secuencial. La Iteración 1 proporciona un clasificación en dos categorías determinadas por la línea vertical. En La Iteración 2 se asigna mayor peso a las observaciones que no fueron clasificadas correctamente (circulo con mayor radio). Imagen tomada de Martínez G (2015)(4).

### 4.1.3 Redes Neuronales Artificiales

Las Redes Neuronales Artificiales (RNA) son modelos matemáticos no lineales, inspirados en el funcionamiento elemental de las redes neuronales del cerebro humano. Las RNA están compuestas por unidades de procesamiento simple (neuronas) interconectadas con enlaces (pesos sinápticos). La respuesta de cada unidad o neurona es dada por una determinada función de activación. Esta función considera la información interna y aquella proporcionada por otras unidades a través de los pesos sinápticos.

En la mayoría de las redes las unidades de proceso tienen respuesta de la forma Ec. 4.1(6):

$$y = f(\sum w_K x_K) \text{ Ec 4.1}$$

Tomado de Ponce P. (2010). (6)

Donde,

$x_K$ , Señales de salida de otros nodos o entradas externas a la red

$w_K$ , Peso sináptico

$f(*)$ , Función de activación

$y$ , Respuesta de la neurona.

La función de activación puede ser sigmoide, tangente hiperbólica, escalón, entre otras. Cada neurona cumple una función básica: integrar la información externa con la interna para producir una respuesta que se propaga en la red. La arquitectura de una RNA puede

variar considerablemente según el problema a resolver. Convencionalmente se definen las estructuras como capa de entrada, oculta, y de salida. Generalmente, la información del problema que será abordado interactúa con la capa de entrada, la interconexión entre neuronas se establece en la capa oculta, y las respuestas al problema son obtenidas en la capa de salida. Según el signo del peso sináptico se definen entradas excitatorias (+) o inhibitorias (-). La integración de las diferentes entradas a una neurona, y de un *bias* o sesgo asociado a la información interna de la unidad se presenta en la Ec. 4.2 (6)

$$u = \sum_j w_j x_j + b_j \text{ Ec. 4.2}$$

Tomado de Ponce P. (6)

Donde,

$w_j$ : j – ésimo peso sináptico

$x_j$ , j-ésima entrada asociada al j-ésimo peso sináptico

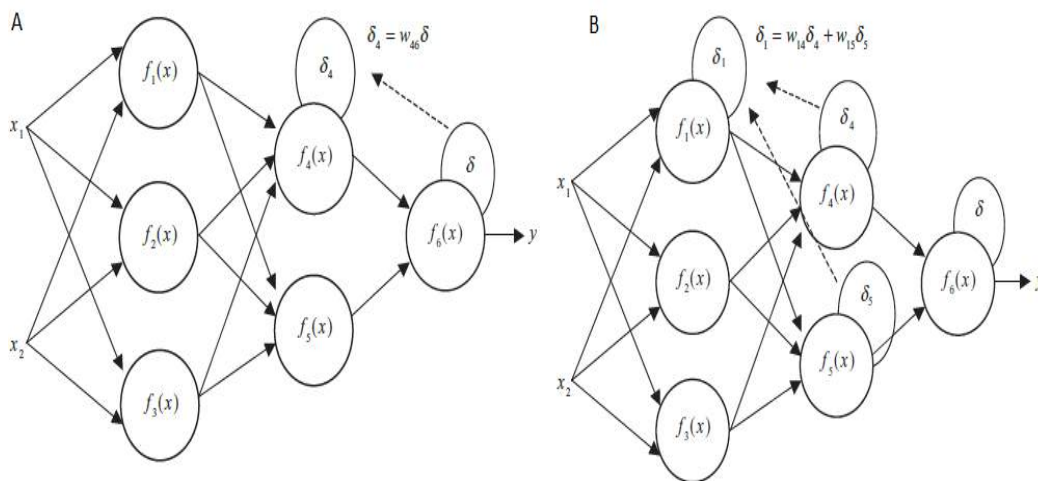
$b_j$ , Sesgo o bias

$u$ , Respuesta de la j-ésima neurona.

El entrenamiento de una RNA consiste en ajustar los pesos sinápticos con el fin de obtener la respuesta deseada para resolver un determinado problema. A partir de un conjunto de pesos iniciales generalmente definidos aleatoriamente, se aplican algoritmos de retroalimentación y aprendizaje que incrementan o disminuyen el valor de los pesos sinápticos hasta encontrar los valores óptimos que expliquen la clasificación.

### Retropropagación del error y gradiente descendiente

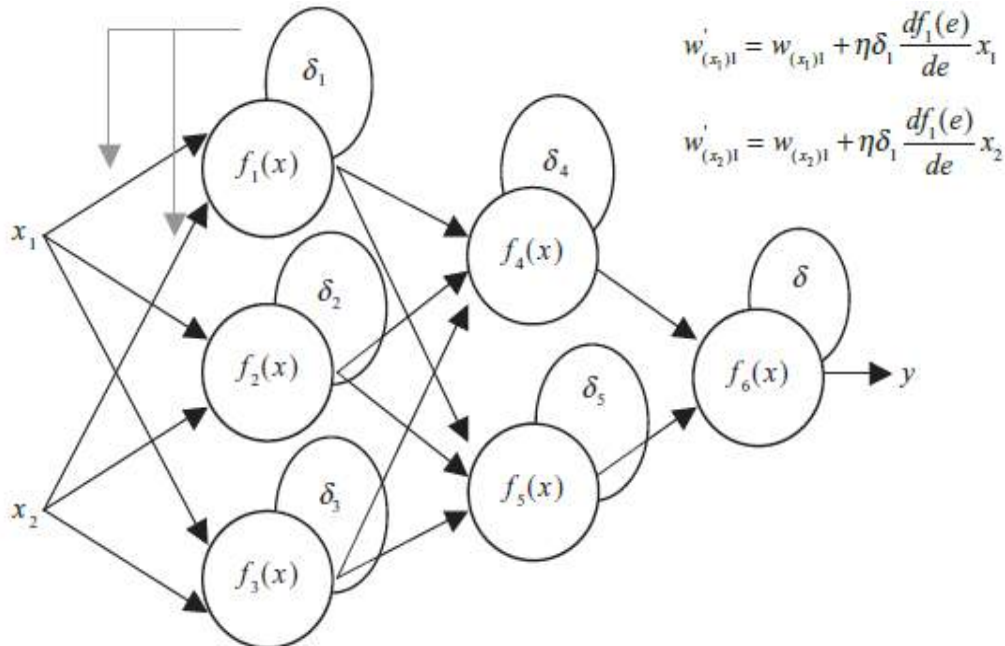
Consiste en un método de entrenamiento supervisado de redes con múltiples capas. El valor del peso sináptico es ajustado según la retropropagación del error generado entre la respuesta de la red y la respuesta deseada (Figura 4.5).



**Figura 4.5** Retropropagación del error en RNA, A. retropropagación del error  $\delta$  de la capa de salida a la inmediatamente anterior, B. retropropagación del error hasta la primera capa. Imagen tomada de Ponce P.(2010) (6).



El valor de los pesos sinápticos se actualiza según la Figura 4.6. La optimización del entrenamiento consiste en minimizar el gradiente del error entre la respuesta de la red y la esperada.



**Figura 4.6** Actualización de pesos en la RNA.  $w_{(x_1)1}$  y  $w'_{(x_1)1}$  son el peso sináptico previo y actualizado respectivamente, entre la entrada  $x_1$  y la primera neurona de la capa de entrada. El coeficiente  $\eta$  representa la tasa de aprendizaje. Imagen tomada de Ponce P. (2010) (6)

### Algoritmos de aprendizaje

Los algoritmos de aprendizaje adaptativo para RNA prealimentada generalmente se basan en el gradiente descendiente. Estos algoritmos suelen presentar una convergencia pobre, además dependen de parámetros como la tasa de aprendizaje que debe ser especificada por el usuario. Desde el punto de vista de optimización, el aprendizaje de una RNA corresponde a la minimización de una función global de error. Adicionalmente, esta RNA se comporta como una función multivariada que depende de los pesos sinápticos de la red. Lo anterior provee algunas ventajas, ya que el problema de minimización es bien conocido en otras áreas científicas, como el análisis numérico convencional (7). Dado que el aprendizaje involucra el ajuste de varios pesos sinápticos, solo los métodos de optimización aplicables a problemas de gran escala son relevantes como algoritmos de aprendizaje. La minimización consiste en un proceso local iterativo en el cual la aproximación de una función en la vecindad del punto actual en el espacio de pesos sinápticos es minimizada.

El método general puede representarse en cuatro partes principales (7):

1. Escoger el vector de pesos inicial  $\widehat{w}_1$  y definir  $k=1$

2. Determinar dirección de búsqueda  $\widehat{p}_k$  y un tamaño del paso  $\alpha_k$ , de manera que la función global de desempeño  $E(\widehat{w}_k + \alpha_k \widehat{p}_k) < E(\widehat{w}_k)$
3. Actualizar el vector de pesos  $\widehat{w}_{k+1} = \widehat{w}_k + \alpha_k \widehat{p}_k$
4. El proceso se repite desde el punto dos hasta que el gradiente de la función global de desempeño sea cero o se obtenga el valor mínimo de parada definido previamente.

La determinación del próximo punto en este proceso iterativo involucra dos pasos independientes: *i)* la dirección de búsqueda debe ser definida. En otras palabras, en qué dirección en el espacio de pesos sinápticos se desea buscar el próximo punto. *ii)* Seguidamente, se debe definir el tamaño del paso y qué tan lejos ir en la dirección de la búsqueda especificada. Si la búsqueda de dirección es definida como el negativo del gradiente, y el tamaño de paso se relaciona a una constante de aprendizaje, luego entonces, el método descrito será denominado como el algoritmo del gradiente descendiente (8).

En los algoritmos del gradiente conjugado, la búsqueda se realiza a lo largo de direcciones conjugadas, y el tamaño del paso es ajustado en cada iteración. Generalmente la búsqueda inicia en la dirección del descenso de mayor pendiente (negativo del gradiente). La siguiente dirección se determina de manera tal que sea el conjugado de la dirección de la búsqueda previa. El procedimiento general es combinar la dirección del descenso de mayor pendiente con la dirección de búsqueda previa, matemáticamente se tiene:  $\widehat{p}_k = -g_k + \beta_k \widehat{p}_{k-1}$ . La constante  $\beta_k$ . Para el método Fletcher - Reeves (9) se define como:  $\beta_k = g_k^t g_k / g_{k-1}^t g_{k-1}$ , el índice superior indica la trasposición del vector.

El algoritmo del Gradiente Conjugado Escalado (GCE) (7) difiere de los demás algoritmos del gradiente conjugado al no utilizar el método de búsqueda en línea para determinar el tamaño del paso. Esta búsqueda en línea representa un costo computacional considerable, ya que requiere que la respuesta de la red a todas las entradas de entrenamiento sea computada varias veces en cada búsqueda. En GCE, el tamaño de paso se determina considerando la información de segundo orden  $\widehat{S}_k$ , e incorporando el escalar  $\lambda_k$  para regular las áreas indefinidas de la matriz Hessiana. El algoritmo GCE no incluye ningún parámetro dependiente del usuario, los valores de  $\lambda_k$  directamente escalan el tamaño del paso, un mayor valor de  $\lambda_k$  representa un tamaño de paso más pequeño. Una descripción más detallada está disponible en el artículo publicado por Møller (1993) (7).

La medida de desempeño es un factor importante en el entrenamiento, el error entre las dianas y la respuesta de la RNA puede ser estimado con diferentes funciones, entre ellas el error cuadrado medio (*ECM*), o la entropía cruzada (*xE*). La minimización de *xE* conduce a buenos clasificadores (10,11). Considérese como ejemplo una RNA cuyas neuronas de la capa de salida tienen función de activación exponencial normalizada con valor máximo igual a 1 (12). Las respuestas hipotéticas en dos épocas de entrenamiento de la RNA, así como las dianas de la capa de salida se presentan en la Tabla 4.1.

Época hipotética 1									
Respuestas RNA ( $y_k$ )				Dianas ( $t_k$ )				Estados	¿Correcto?
0,4	0,3	0,2	0,3	1	0	0	0	Despierto	Si
0,3	0,4	0,3	0,2	0	1	0	0	A. Ligera	Si
0,2	0,7	0,2	0,1	0	0	1	0	A. General	No
0,3	0,2	0,2	0,4	0	0	0	1	A. Profunda	Si
Época hipotética 2									
Respuesta RNA ( $y_k$ )				Dianas ( $t_k$ )				Estados	¿Correcto?
0,7	0,2	0,1	0,2	1	0	0	0	Despierto	Si
0,2	0,8	0,2	0,3	0	1	0	0	A. Ligera	Si
0,3	0,4	0,3	0,3	0	0	1	0	A. General	No
0,1	0,2	0,2	0,7	0	0	0	1	A. Profunda	Si

**Tabla 4.1** Respuestas hipotéticas y dianas de la RNA en entrenamiento. Un valor igual a 1 en las dianas representa la activación de la neurona correspondiente a la respectiva categoría de profundidad anestésica (Despierto, A-Ligera, A. General, A. Profunda) Tabla desarrollada por el autor a partir de información recolectada en salas de cirugía de C.U.S (Clínica Universidad de La Sabana)

Para ambas épocas la red neuronal tuvo un error de clasificación de  $1/4$ , o equivalente a una exactitud de  $3/4=0.75$ . Se puede notar que en la época hipotética 1 la RNA ligeramente alcanzó a clasificar los patrones de forma adecuada. Por otro lado, la época hipotética 2 correspondió a una mejor RNA, a pesar de tener el mismo error de clasificación, esta RNA evidenció un mejor comportamiento, ya que proporcionó mayor diferencia entre 1 y 0 de los estados correctamente clasificados y se equivocó ligeramente al clasificar el estado A. General. En resumen, el error de clasificación puede considerarse una medida muy cruda o general del error de aprendizaje de la RNA. Ahora, si se considera la entropía cruzada como medida de desempeño (Ec. 4.7)

$$xE = -\frac{1}{m} \sum_{k=1}^m t_k \ln(y_k) \text{ Ec. 4.3}$$

Tomado de *The Mathworks* (2015) (1)

Donde,

$xE$ , es el valor medio de entropía cruzada

$t_k$ , valores diana de la RNA

$y_k$ , respuestas de la RNA

$m$ , es el número de estados, o categorías del clasificador.

El valor medio de entropía cruzada para la RNA correspondiente a la época hipotética 1 fue 4.36, mientras que un menor valor  $xE = 2.27$  fue obtenido para la segunda RNA. Se puede notar que la entropía cruzada proporcionó una mejor descripción del error de aprendizaje en la red neuronal. La función logaritmo considera la aproximación de las predicciones y describe de forma más detallada el comportamiento de la RNA, por lo que puede considerarse que la minimización de la entropía cruzada conduce al desarrollo de buenos clasificadores.

Otra alternativa es el uso del *ECM* como medida de desempeño de la RNA durante el entrenamiento. Aunque en términos generales puede ser una buena opción, si se piensa en la forma en cómo *ECM* es computada (Ec. 4.3), se puede observar una desventaja al momento de penalizar la clasificación de una categoría, comparado con  $xE$ , esta da mayor énfasis a las respuestas incorrectas de la RNA.

$$ECM = \frac{1}{m} \sum_{k=1}^m (t_k - y_k)^2 \quad \text{Ec.4.4}$$

Tomado de *The Mathworks* (2015) (1)

#### 4.1.4 Lógica Difusa

La historia de la lógica difusa o lógica borrosa tiene sus inicios en 1965 (13). El concepto básico que subyace la lógica difusa es el de la variable lingüística, es decir se usan palabras en lugar de números. La lógica difusa puede considerarse como un conjunto de técnicas para realizar cómputo con palabras, de esta manera se explota la tolerancia a imprecisiones.

Un concepto fundamental en la lógica difusa es el de conjunto y pertenencia. Al igual que con los conjuntos "normales" o conjuntos nítidos, un elemento puede o no pertenecer a un conjunto difuso. Sin embargo, ahora ese elemento puede pertenecer en un grado concreto, determinado por una función de pertenencia. Si un elemento no pertenece en absoluto a un conjunto, la función de pertenencia tomara el valor de cero, un valor de 1 indica que el elemento pertenece completamente al conjunto en cuestión. Entre las funciones de Otro concepto básico es el de regla difusa, aunque los sistemas basados en reglas tienen una larga historia de uso en el área de inteligencia artificial, lo que faltaba en aquellos sistemas clásicos era un mecanismo para tratar con consecuentes difusos y antecedentes difusos. En lógica difusa este mecanismo es proporcionado por las reglas difusas, cuyo fin es mapear un espacio de entrada a un espacio de respuesta. El principal mecanismo para lograr este objetivo es una lista de sentencias *if-then* llamadas reglas. Todas estas sentencias o reglas son evaluadas en paralelo, y el orden de estas es irrelevante. Las sentencias son útiles porque hacen referencia a las variables y adjetivos que las describen. La estructura general de un sistema de inferencia difusa se presenta en la Figura 4.7.

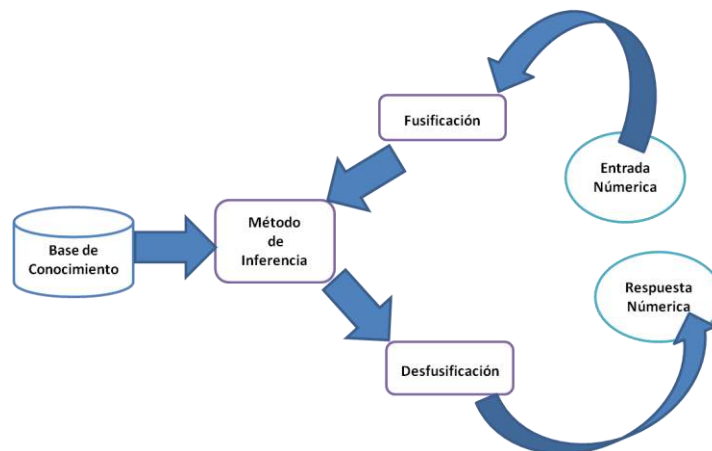


Figura 4.7 Esquema de sistema de inferencia difusa. Imagen desarrollada por el autor.

El proceso de inferencia difusa comprende cinco partes (14):

1. Fusificación de las variables de entrada: Esta etapa comprende definición de funciones de pertenencia encargadas del proceso de fusificación.
2. Aplicación de operador difuso (*AND* u *OR*) en los antecedentes: Si el antecedente de una determinada regla presenta más de una parte, el operador difuso es aplicado. Métodos para el operador *AND* comprenden *min* (mínimo) y *prod* (producto). Para el operador *OR*, *max* (máximo) y el método *OR* probabilístico,  $probor(a,b)=a+b-ab$ .
3. Implicación de los antecedentes en los consecuentes: Un conjunto consecuente difuso es representado por la respectiva función de pertenencia. Seguido a la asignación de pesos a cada regla, la consecuencia es "moldeada" por los antecedentes. El resultado de la implicación es un conjunto difuso. Dos métodos de implicación son definidos, método *min* el cual trunca la salida del conjunto difuso, y *prod* que escala la salida del conjunto difuso.
4. Agregación de las consecuencias resultantes de la aplicación de todas las reglas: Las decisiones son basadas en la prueba de todas las reglas en el sistema difuso. La agregación es el proceso en el cual el conjunto difuso que representa la respuesta a cada regla son combinados en un solo conjunto difuso. El método de agregación debe ser conmutativo, de manera que el orden en el cual son evaluadas y ejecutadas las reglas sea irrelevante. Tres métodos de agregación son generalmente aplicados: *i) max* (máximo), *ii) OR* probabilístico, *iii) sum*, suma simple de cada conjunto asociado a las reglas.
5. Defusificación de la respuesta difusa, finalmente se proporciona un único valor numérico. Entre los métodos de defusificación se encuentran: Centroide, máximo medio (promedio del valor máximo de los conjuntos de respuesta), mayor de máximos, y menor de los máximos. Uno de los más populares es el cálculo del centroide, el cual provee el centro del área bajo la curva del conjunto difuso resultado de agregación.

Entre los métodos de inferencia difusa se encuentran los propuestos por Mamdani (1975) y Takagi-Sugeno (1985). El método de Mamdani fue uno de los primeros sistemas de control construidos utilizando la teoría de conjuntos difusos, su propósito inicial era controlar una máquina de vapor y caldera mixta empleando un conjunto de reglas lingüísticas obtenidas a partir de los operadores experimentados (15).

La inferencia de tipo Mamdani toma conjuntos difusos en las funciones de pertenencia de salida. Después del proceso de agregación, hay un conjunto difuso para cada variable de salida que necesita ser defusificado. Es posible, y en muchos casos mucho más eficiente, el uso de un pico único de respuesta en la función de pertenencia de salida, en lugar de un conjunto difuso distribuido. Este tipo de respuesta se conoce a veces como función de pertenencia de única salida, y puede ser pensado como un conjunto difuso pre-defusificado. Con lo anterior, se mejora la eficiencia del proceso de defusificación porque simplifica en gran medida el cálculo requerido por el método de Mamdani, que generalmente consiste en el cálculo del centroide de una función de dos dimensiones. En lugar de la integración a través de la función de dos dimensiones para encontrar el centroide, se utiliza el promedio

ponderado de las respuestas pico. Los sistemas de inferencia de tipo Sugeno implementan este tipo de respuesta.

### **Sistema de inferencia neuro-difuso adaptativo (ANFIS)**

La estructura básica de un sistema de inferencia Sugeno es un modelo que mapea características de las entradas a funciones de pertenencia, funciones de pertenencia de entrada a reglas de decisión, reglas a funciones de respuestas lineales o constantes. Los sistemas ANFIS usan funciones de pertenencia fijas y estructuras de reglas esencialmente predeterminadas por la interpretación de las características de las variables en el sistema de inferencia (16).

Los sistemas ANFIS se basan en la construcción de sistemas de inferencia difusa, en el que los parámetros de las funciones de pertenencia son ajustados con un algoritmo que combina la retropropagación del error y el método de mínimos cuadrados para el ajuste de las funciones de pertenencia. Este ajuste permite que el sistema difuso aprenda del conjunto de datos que está siendo estudiado (1).

## **4.2 Metodología**

El proceso de clasificación de la profundidad anestésica comprende dos partes principales: *i)* el análisis y selección de los predictores de los sistemas nervioso central y autónomo. *ii)* el diseño de clasificadores de patrones. El clasificador de patrones fue diseñado a partir del conjunto de dato descrito en el capítulo anterior, formado por las señales biológicas de 60 pacientes (EEG, ECG, NIBP, SpO2), y el respectivo registro de anestesia. En este último se evidencian el uso y cambio de concentración de los fármacos, así como el momento en que el paciente realiza algún tipo de movimiento durante el acto quirúrgico.

En el presente capítulo se analiza la respuesta de los predictores en los siguientes eventos clínicos:

- Los definidos en el capítulo 3: 1. Vigilia (Ak), 2. Anestesia ligera en inducción (Li), 3. Anestesia General (Ga), 4. Anestesia profunda asociada a PRS (Da), 5. Recuperación Ligera (Lr). 6. Recuperación de respuesta verbal (Rc).
- Un séptimo evento clínico denominado: 7. Dosis ligera (La) fue considerado. Corresponde a aquellas épocas en que se registró alguna de las siguientes situaciones: *i)* Un incremento (aumento de la concentración objetivo en sitio de efecto, o vía administración de bolo intravenoso) de la dosis inicial del opioide remifentanil, de manera individual o conjunta con propofol en los 30 minutos posteriores al último ajuste de fármacos anestésicos. *ii).* Movimiento del paciente durante procedimiento quirúrgico.

Los eventos clínicos definen cuatro estados (categorías a clasificar) de profundidad anestésica:

- Paciente despierto: correspondiente a los eventos clínicos de paciente en Vigilia (Ak), y Recuperación de respuesta verbal (Rc).
- Anestesia ligera: estado del paciente relacionado con los eventos de, Anestesia ligera en inducción (Li), Recuperación Ligera (Lr), Dosis ligera (La).
- Anestesia general: es el estado asociado a la profundidad anestésica ideal para un procedimiento quirúrgico, este estado es aproximado según el evento clínico Anestesia general (Ga).
- Anestesia profunda: este estado no corresponde a un objetivo terapéutico, y es importante su correcta detección para evitar sobredosificación de los fármacos. Está relacionado con el patrón en el EEG de ráfaga supresión (PRS), que define al evento clínico Anestesia profunda (Da).

### **Predictores de los Sistemas Nervioso Central y Autónomo**

Los predictores corresponden a algoritmos donde técnicas matemáticas fueron aplicadas con el objetivo de hacer seguimiento a la respuesta fisiológica del paciente. La respuesta de los siguientes predictores es analizada:

- El índice *Complexity Brainwave Index (CBI)*, propuesto en el capítulo anterior como predictor de la respuesta del sistema nervioso central en el seguimiento de la profundidad anestésica.
- Ocho predictores asociados a la respuesta autonómica, cuatro de ellos en el dominio del tiempo procedentes de los gráficos de Poincaré (*CVI, CSI, SD1, SD2*), y cuatro en el dominio de la frecuencia basados en la transformada wavelet (*Wc-HF, Wc-LF, Wc-HFn, Wc-LFn*). A continuación se presentarán las generalidades de estos predictores.

#### **Análisis en el dominio de la frecuencia de la variabilidad de frecuencia cardiaca**

La potencia en las bandas LF y HF puede ser estimada usando la transformada *wavelet*, en contraste con métodos clásicos como el análisis de Fourier, la transformada *wavelet* no asume estacionariedad de la señal analizada, y por lo tanto se ajusta mejor para evaluar los cambios transitorios y rápidos en la serie de VFC (17). La Wavelet Daubechies-2 (DB2) se usó para descomponer la señal, se realizó una descomposición a 8 niveles, el componente de alta frecuencia (Wc-HF) se estimó sumando la contribución relativa de los coeficientes de los niveles 4-5, y el componente de baja frecuencia (Wc-LF) mediante la suma de la contribución relativa de los niveles 6-7. Estos valores pueden ser normalizados para expresar proporciones de una potencia total definida por la suma de Wc-HF y Wc-LF. Estos se denominaran Wc-HFn Y WC-LFn respectivamente (18).

#### **Análisis de Poincaré y regulación cardiaca:**

En el gráfico de Poincaré, cada intervalo RR se representa como una función del intervalo RR previo. Este método se puede utilizar en el análisis de los datos no estacionarios. La forma o patrón del gráfico describe la evolución del sistema y permite visualizar la variabilidad de las series temporales (19). Los descriptores

estándar utilizados en la cuantificación de la geometría de Poincaré son SD1 y SD2. Estos se pueden obtener mediante el ajuste de una elipse a la dispersión del gráfico de la Figura 4.8.

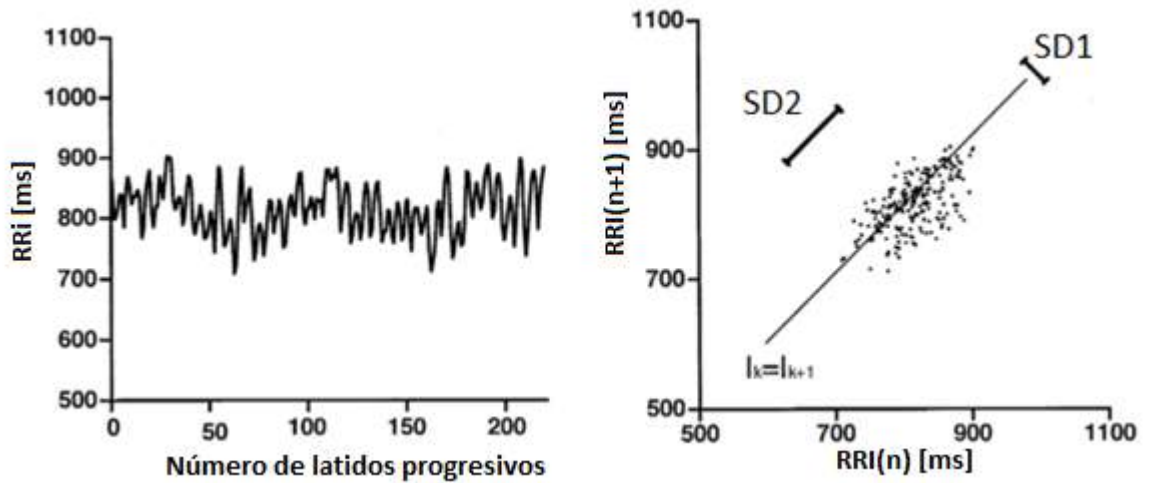


Figura 4.8 Gráfico de Poincaré y variabilidad de frecuencia cardíaca. Tomado de Toichi M., et al. (1997) (20).

Métodos no lineales han sido propuestos para evaluar la función cardíaca en voluntarios usando experimentación farmacológica, bajo condición controlada de bloqueo autonómico con atropina y propanolol. Dos índices no lineales de función autonómica han sido propuestos a partir de los descriptores de Poincaré: Un índice sensible a la función cardíaca vagal denominado *Cardiac Vagal Index (CVI)*,  $CVI = \log_{10}(SD1 * SD2)$ ; un índice sensible a la función simpática cardíaca llamado *Cardiac Sympathetic y Index (CSI)*,  $CSI = SD2 / SD1$ . El cambio en los índices sugiere un desplazamiento en la actividad regulatoria, no el grado de actividad o tono del SNA (20).

La serie formada por la duración de los intervalos entre picos R en el electrocardiograma (RRI), fue analizada en ventanas de 60 segundos con un solapamiento de 91.67%, de manera que cada época está compuesta por 5 segundos de nueva información y los últimos 55 segundos de la época anterior. Inicialmente, la clasificación del estado del paciente se realiza con base en el indicador CBI.

### Diseño de clasificadores de patrones

El desempeño en la generalización de un método de aprendizaje de patrones se relaciona con la capacidad de clasificación de datos independientes al proceso de aprendizaje. Los algoritmos para clasificar los patrones producidos por los predictores de los sistemas nervioso central y autónomo fueron diseñados con el objetivo de minimizar el error de clasificación en validación cruzada. De esta manera un posible sobreajuste del clasificador es controlado.



La validación cruzada con  $K$ -particiones usa una parte de los datos disponibles para ajustar el clasificador, y una parte diferente para probar su desempeño. Inicialmente el conjunto de datos es dividido en  $k$  partes de tamaño similar. Considérese el esquema de validación cruzada con  $k=5$  particiones que se ilustra en la Figura 4.9.

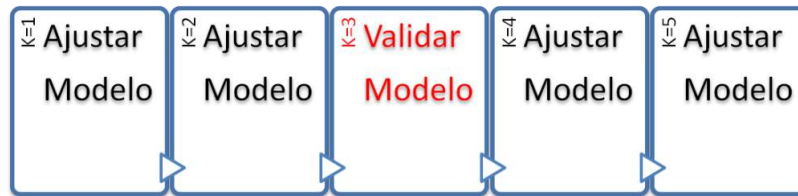


Figura 4.9 Esquema de validación cruzada para  $k=3$ . Imagen desarrollada por el autor.

La  $k$ -ésima partición es usada para la validación del error de clasificación, el clasificador es ajustado o entrenado considerando las particiones restantes del conjunto de datos. Lo anterior se realiza para  $k=1,2,\dots,K$  y finalmente los  $K$  errores de clasificación son promediados. En términos generales 5 o 10 particiones son recomendadas (21). Los clasificadores fueron diseñados considerando las siguientes combinaciones de índices predictores  $\{CBI, CVI\}$ ,  $\{CBI, CSI\}$ ,  $\{CBI, NIBP\}$ ,  $\{CBI, CVI, CSI\}$ ,  $\{CBI, CVI, NIBP\}$ ,  $\{CBI, CSI, NIBP\}$ , y  $\{CBI, CVI, CSI, NIBP\}$

Con el objetivo de proveer a los algoritmos clasificadores mayor información sobre el estado de anestesia profunda (PRS), se consideraron cinco épocas correspondientes a anestesia profunda en cada uno de los seis pacientes donde fue identificado el PRS.

### 4.3 Resultados

La probabilidad de predicción ( $P_k$ ) del estado del paciente fue estimada para todos los predictores (Figura 4.10).

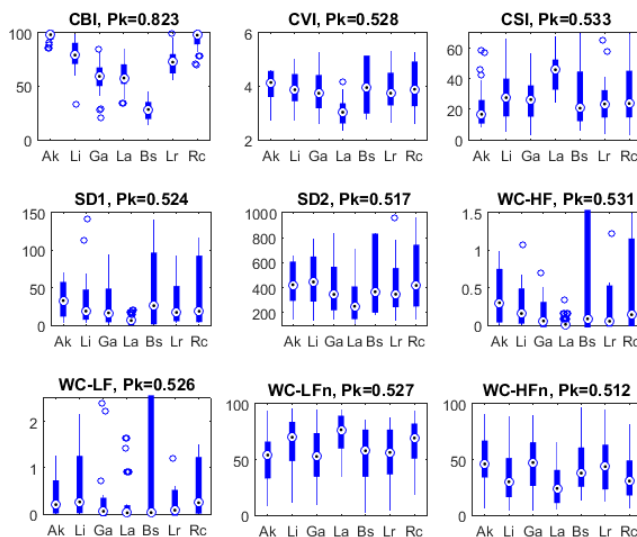


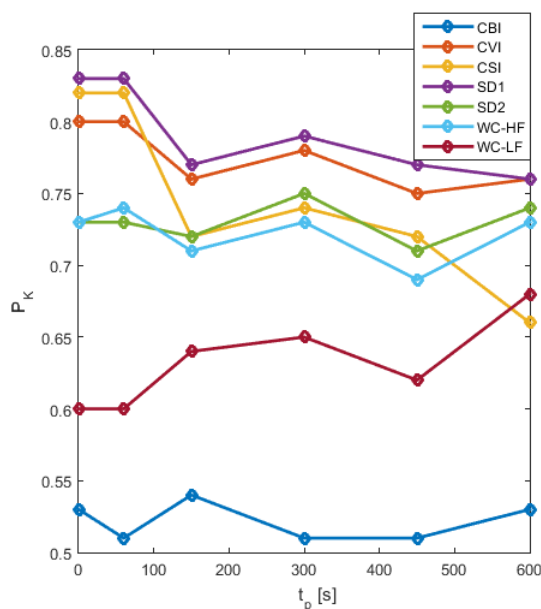
Figura 4.10 Diagrama de cajas para probabilidad de predicción ( $P_k$ ) de estado del paciente para índices de SNC y SNA. Fueron identificados un total de 25 eventos de analgesia ligera -La. Se puede apreciar una reducción en el desempeño de CBI (de 0.935 en el capítulo 3 a 0.823) al considerar el evento Dosis Ligera -La, esto debido principalmente a superposición con el rango de valores asociados al evento de Anestesia General -Ga. Se puede notar que los índices relacionados con el SNA proveen por si solos una pobre probabilidad de predicción de la profundidad anestésica (alrededor de 0.5, lo cual indica que la predicción no es mejor que el azar). Sin embargo, los diagramas de bigotes parecen indicar diferencias de La respecto a otros estados en los métodos derivados del análisis del gráfico de Poincaré. Imagen desarrollada por el autor.

Durante el procedimiento quirúrgico fueron identificados los eventos La, en respuesta a estimulación nociceptiva, cuando el estado correspondiente a Ga es esperado. Por lo tanto, la probabilidad de predicción pareada entre La y Ga, al igual que la probabilidad de predicción pareada entre La y los otros eventos clínicos fue determinada (Tabla 4.2).

P <sub>k</sub> Pareada							
Predictor-La	Ak	Li	Ga	Da	Lr	Rc	Pm <sub>k</sub>
CBI-La	0,97	0,89	<b>0,53</b>	0,98	0,694	0,98	<b>0,83</b>
CVI-La	0,88	0,86	<b>0,8</b>	0,86	0,84	0,81	<b>0,84</b>
CSI-La	0,93	0,81	<b>0,82</b>	0,86	0,87	0,78	<b>0,85</b>
SD1-La	0,91	0,88	<b>0,83</b>	0,84	0,87	0,81	<b>0,86</b>
SD2-La	0,81	0,82	0,73	0,79	0,76	0,79	0,78
WC_HF-La	0,88	0,86	0,73	0,83	0,77	0,79	0,81
WC_HFn-La	0,79	0,61	0,74	0,75	0,76	0,61	0,71
WC_LF-La	0,76	0,78	0,6	0,6133	0,65	0,77	0,70
WC_LFn-La	0,79	0,61	0,74	0,75	0,76	0,61	0,71

**Tabla 4.2** Probabilidad de predicción pareada entre los eventos La (Dosis Ligera) y Ak (Despierto), Li (Anestesia ligera en inducción), Ga (Anestesia general), Da (Anestesia profunda), Lr (Anestesia ligera en recuperación), Rc (Despierto, recuperación). Pm<sub>k</sub> es el correspondiente valor medio de probabilidad de predicción. Tabla desarrollada por el autor a partir de información recolectada en salas de cirugía de C.U.S (Clínica Universidad de La Sabana)

Los valores de los índices correspondientes a 60, 150, 300, 450 y 600 segundos previos ( $t_p$ ), a los estados La fueron inspeccionados (Figura 4.11).

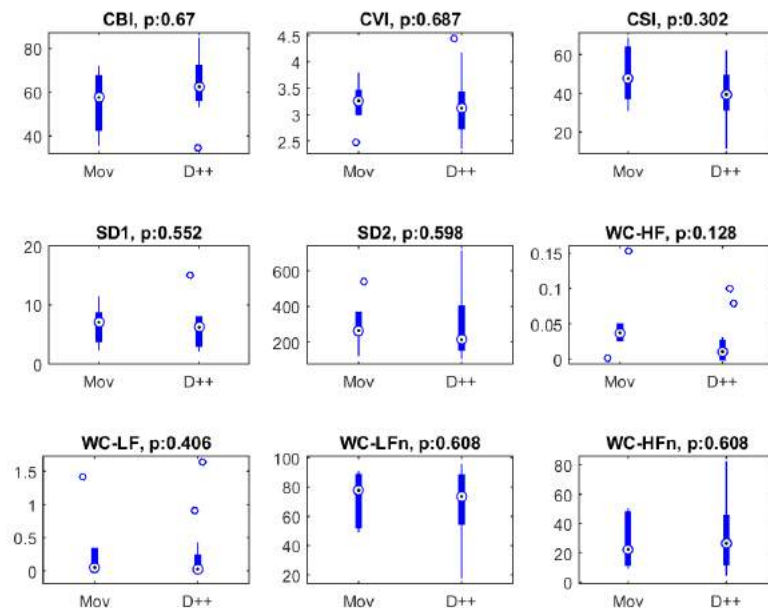


**Figura 4.11** Probabilidad de predicción ( $P_k$ ) pareada entre el desempeño de los índices en los eventos Dosis ligera (La) y anestesia general (Ga). Se consideró un tiempo previo ( $t_p$ ) a la época en que se identificó el evento clínico La. Puede resaltarse que se conserva la probabilidad para predecir el estado de analgesia ligera con base en el análisis de una época de 60 segundos previos a la identificación del evento (Incremento de fármacos, o movimiento del paciente), esta disminuye a medida que la diferencia entre el tiempo previo para la predicción aumenta, siendo más evidente en el índice CSI, el cual refleja principalmente actividad del sistema nervioso simpático. Valores  $P_k$  mas altos son observados para SD1 y CVI, los cuales proveen principalmente información sobre el sistema nervioso parasimpático. Imagen desarrollada por el autor.

Un mejor desempeño fue proporcionado por los índices derivados del gráfico de Poincaré (SD1, SD2, CVI, CSI). El índice del SNA que presentó la menor probabilidad de predicción fue WC-LF, lo cual podría sugerir que el intervalo de tiempo de 60s, con 5 segundos de nueva información no fue suficiente para una adecuada valoración de las bajas frecuencias con el

método basado en transformada wavelet. En consecuencia, los índices proporcionales (*WC-HFn*, *WC-LFn*) no serían estimados apropiadamente. También se puede apreciar que el índice *CBI* proporciona la menor probabilidad de predicción.

De las 25 épocas de dosis ligera identificadas, 7 de ellas corresponden a épocas en que el paciente realizó movimientos durante el acto quirúrgico (Mov), y 18 a épocas en que se incrementó la dosis de los fármacos (D++); de las cuales 4 corresponden a incremento en remifentanil, 5 a incremento de solo propofol, y 9 a incremento conjunto de propofol y remifentanil. Los diagramas de caja, y respectivo valor p de prueba *t* pareada de dos colas entre los grupos D++ y Mov se presentan en la Figura 4.12.

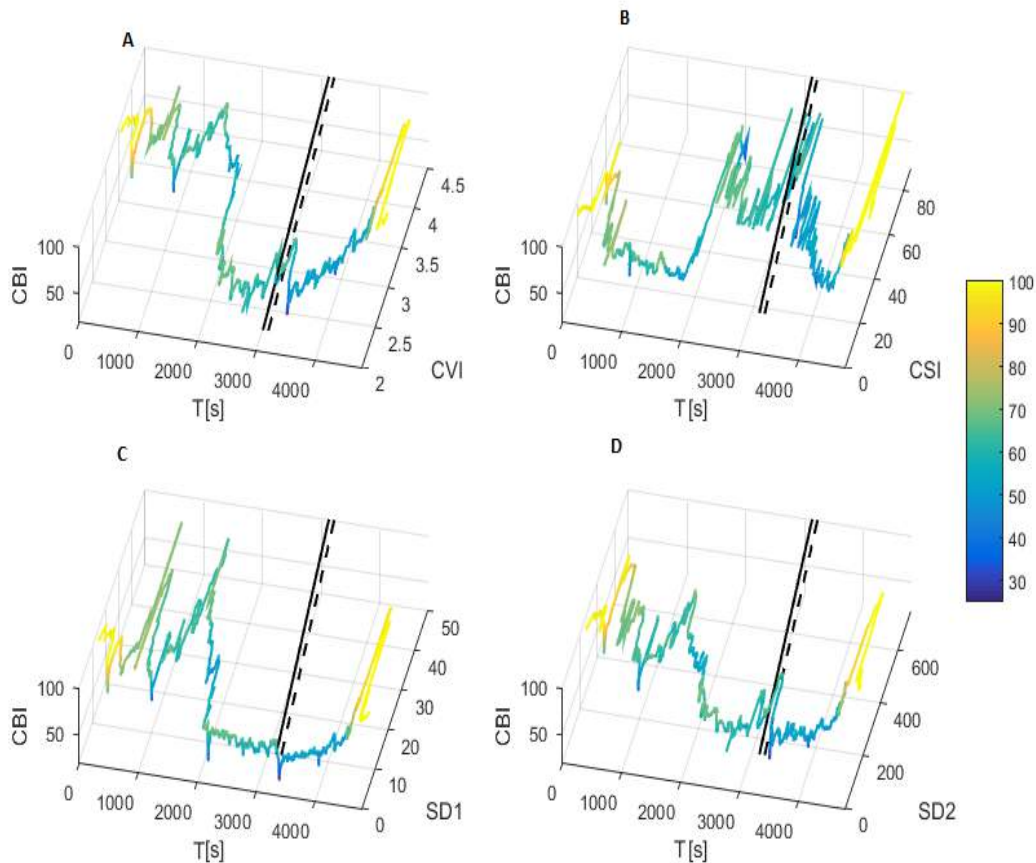


**Figura 4.12** Diagramas de cajas para Movimiento (Mov) e Incremento en dosis de fármacos (D++) en épocas *La*. No se evidenciaron diferencias significativas entre los subgrupos. Imagen desarrollada por el autor.

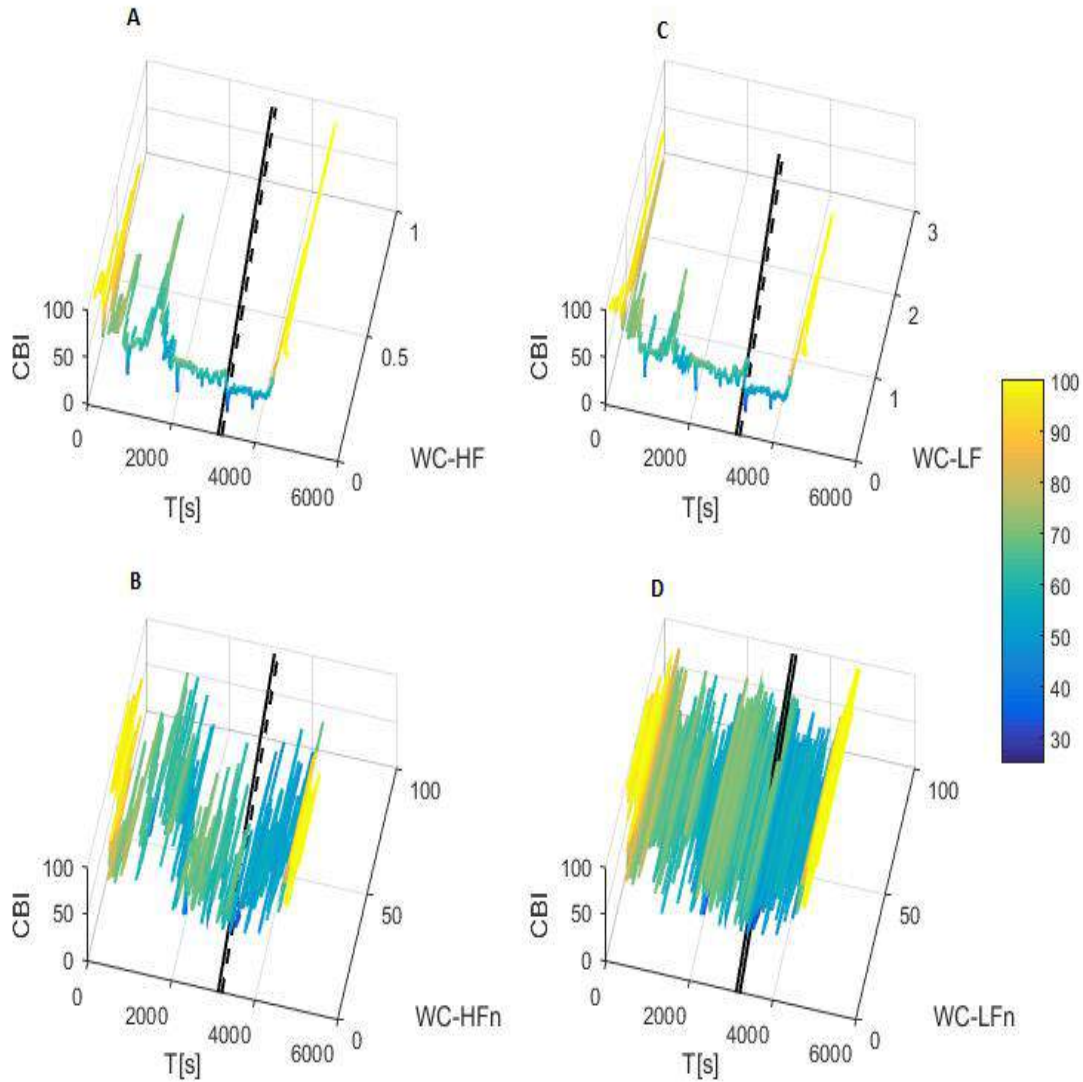
En el diagrama de cajas de *CBI* puede apreciarse que a pesar de no haber diferencias significativas, los valores correspondientes al grupo D++ tienden a ser superiores a los del grupo Mov. Lo cual sugiere una mayor complejidad en el EEG asociada a las épocas de dosis ligeras D++. Los valores de la época Mov podrían indicar que los movimientos son involuntarios, es decir que el paciente no es consciente de ellos. También es observado un incremento no significativo de la regulación simpática (CSI) en el grupo Mov. La supresión de respuestas motoras durante un procedimiento quirúrgico es un componente importante de la anestesia.

Los anteriores resultados están alineados con lo reportado por Velly et al. (2007), en un estudio usando electrodos intracraneales y de cuero cabelludo, ellos mostraron que la depresión cortical *per se* no contribuye sustancialmente a la supresión de movimiento. Los autores sugieren que la supresión del movimiento en respuesta a estimulación nociceptiva es mediada por el efecto de agentes anestésicos en estructuras subcorticales (22).

Los resultados del presente estudio, muestran una potencial alternativa para realizar un monitoreo no invasivo y de fácil acceso del efecto de los fármacos en estructuras corticales y subcorticales relacionadas con la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la complejidad de la forma de onda EEG. Los valores de los índices CBI junto a los derivados del análisis de Poincaré, y los de componentes wavelet son presentados en las Figuras 4.13 y 4.14.

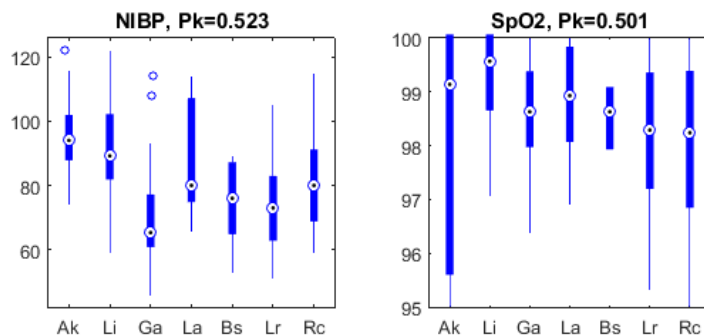


**Figura 4.13** Valores conjuntos del índice CBI (*Complexity Brainwave Index*) y los índices derivados del gráfico de Poincaré. Durante las primeras 12 épocas (60s) los índices del SNA proveen valores *NaN* (*not a number*) indicando la inicialización de los mismos, a partir de la época 13, ambos índices analizan las señales biológicas considerando 5 segundos de nueva información. El código de colores está dado por los valores de CBI. La línea negra que atraviesa el espacio 3-D corresponde al instante de tiempo en que el paciente realizó movimiento durante el acto quirúrgico, y la línea segmentada al instante en que se incrementaron las dosis de propofol [ $3.0 \mu\text{gml}^{-1}$ ] y remifentanil [ $6.0 \text{ngml}^{-1}$ ]. A y B corresponden al comportamiento conjunto con *Cardiac Vagal Index* (CVI) y *Cardiac Sympathetic Index* (CSI); C y D con los parámetros de la geometría del gráfico de Poincaré SD1 Y SD2. Puede apreciarse en la respuesta de los índices CVI y CSI como anticipan el evento de movimiento del paciente, y su reacción al incrementar las dosis de los fármacos. También se aprecia que el índice CBI toma valores hacia tonalidades azules en respuesta al ajuste de dosis que se lleva a cabo, mostrando la sensibilidad de estos índices para detectar estados de anestesia ligera y reflejar los respectivos ajustes de los fármacos. Imagen desarrollada por el autor.



**Figura 4.14** Valores conjuntos del índice CBI (*Complexity Brainwave Index*) y los índices de potencia en frecuencia derivados del análisis con transformada wavelet. Durante las primeras 12 épocas (60s) los índices del SNA proveen valores *NaN* (*not a number*) indicando la inicialización de los mismos, a partir de la época 13, ambos índices analizan las señales biológicas considerando 5 segundos de nueva información. El código de colores está dado por los valores de CBI. La línea negra que atraviesa el espacio 3-D corresponde al instante de tiempo en que el paciente realizó movimiento durante el acto quirúrgico, y la línea segmentada al instante en que se incrementaron las dosis de propofol [ $3.0 \mu\text{gml}^{-1}$ ] y remifentanil [ $6.0 \text{ngml}^{-1}$ ]. A y C corresponden al comportamiento conjunto con la banda de alta frecuencia (WC-HF) y baja frecuencia (WC-LF). B y D con los índices normalizados por la suma de las bandas de baja y alta frecuencia (WC-HFn, WC-LFn). Puede observarse que los índices normalizados proveen un comportamiento ruidoso de difícil interpretación, lo que indica que la ventana de 60s no fue suficiente para una correcta estimación de la banda de baja frecuencia. Imagen desarrollada por el autor.

La presión sanguínea y la saturación de oxígeno son elementos fundamentales en el monitoreo estándar de anestesia durante procedimientos quirúrgicos. Los diagramas de cajas de estas señales en cada evento clínico se presentan en la Figura 4.15.



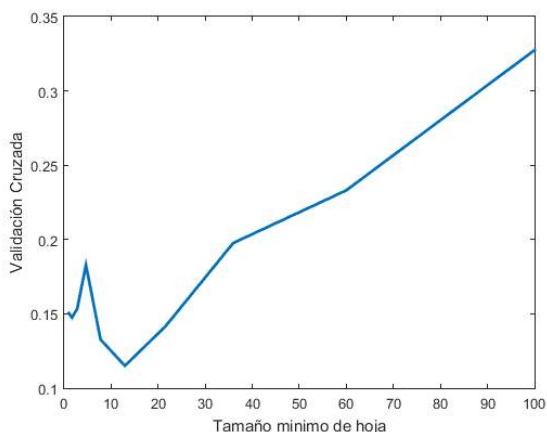
**Figura 4.15** Diagrama de cajas para Presión sanguínea no invasiva (NIBP), y Saturación de oxígeno (SpO2) en diferentes eventos clínicos asociados al seguimiento de la profundidad anestésica. Imagen desarrollada por el autor.

Una disminución de la presión sanguínea no invasiva (NIBP) en el seguimiento de la profundidad anestésica fue observada. También se puede observar que NIBP aumenta en *La* en comparación con *Ga*, lo cual es de esperarse, ya que NIBP desempeña un papel importante en las decisiones de los anestesiólogos al momento de ajustar dosis de fármacos. Además es observado que el paciente sale de quirófano hacia sala de recuperación con una presión media menor a la de su ingreso. Por otro lado, SpO2 se mantuvo superior al 95% a lo largo del procedimiento, según lo recomendado por la OMS (23).

Las principales características y el desempeño de los clasificadores de profundidad anestésica diseñados e implementados son presentados a continuación:

### Árbol de decisión:

El tamaño de hoja para cada clasificador fue escogido de manera tal que el error de clasificación de la validación cruzada con 5 particiones es minimizado (Figura 4.16).



**Figura 4.16** Tamaño mínimo de hoja en árboles de decisión, se puede apreciar que  $n=13$  proporciona el mínimo error de clasificación en validación cruzada. Imagen desarrollada por el autor.

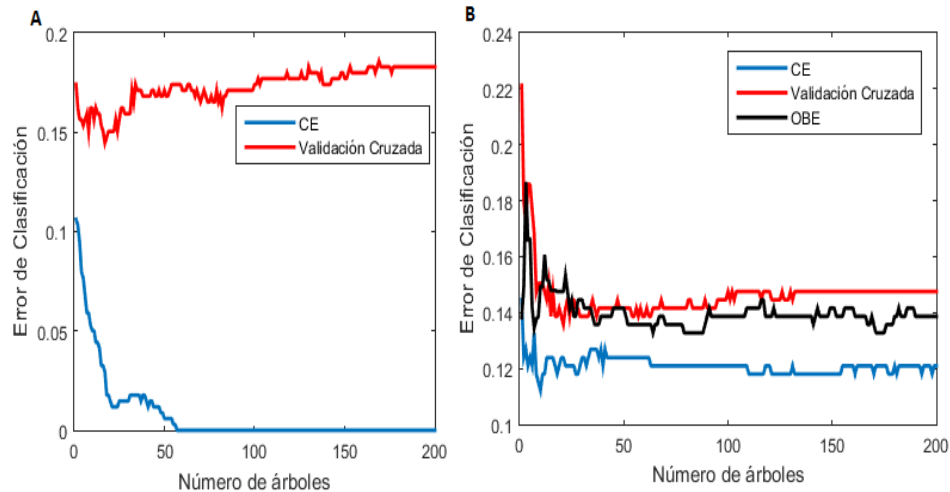
El nivel de poda de los árboles también fue determinado como aquel que minimiza el error en la validación cruzada. El desempeño de los clasificadores en términos del error de clasificación sobre el conjunto de datos (CE), y la respectiva validación cruzada (X-Val) es presentado en la tabla 4.3.

Predictores	Tamaño Hoja, Nivel Poda	CE	X-Val
CBI,CVI	8, 0	0,090	0,153
CBI,CSI	13, 0	0,094	0,130
CBI,NIBP	13, 1	0,124	0,142
CBI,CVI,CSI	13, 0	0,094	0,130
<b>CBI,CVI,NIBP</b>	<b>13, 0</b>	<b>0,086</b>	<b>0,118</b>
<b>CBI,CSI,NIBP</b>	<b>8, 0</b>	<b>0,094</b>	<b>0,118</b>
CBI,CVI,CSI,NIBP	8, 0	0,083	0,121

**Tabla 4.3** Desempeño de árbol de decisión. En rojo se resaltan los árboles de decisión que presentaron un mejor desempeño en la validación cruzada. Tabla desarrollada por el autor a partir de información recolectada en salas de cirugía de C.U.S (Clínica Universidad de La Sabana).

#### Ensamble *Bagging* y *Boosting* adaptativo:

El algoritmo base en ambos métodos de ensamble corresponde a los árboles de decisión previamente diseñados. El número de árboles óptimos a ensamblar fue determinado según el criterio de minimizar el error de clasificación en validación cruzada para el método *Boosting* adaptativo (Figura 4.17a), y para el método *Bagging* fue considerado adicionalmente el error fuera de bolsa OBE (Figura 4.17b).



**Figura 4.17** Ensamble de clasificadores: A) Boosting adaptativo, B) Bagging. CE corresponde al error de clasificación sobre el total de datos. La curva roja a validación cruzada con 5 particiones. OBE al error fuera de bolsa (*Out of Bag Error*). Ver descripción en texto. Imagen desarrollada por el autor.

Puede apreciarse que el ensamble con *boosting* adaptativo es capaz de lograr un error de clasificación de cero sobre el conjunto de datos, a expensas de un sobreajuste reflejado en un incremento en la curva de validación cruzada. Este caso muestra la importancia de considerar la validación cruzada en el diseño de clasificadores de patrones.

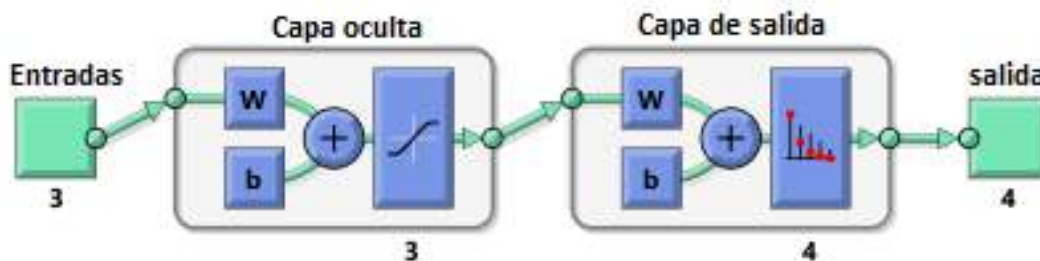
El número de árboles ensamblados y el respectivo desempeño de los clasificadores son presentados en la tabla 4.4.

Predictores	Bagging - número de árboles	CE	X-Val
CBI,CVI	13	0,121	0,144
CBI,CSI	54	0,124	0,148
CBI,NIBP	8	0,150	0,171
CBI,CVI,CSI	42	0,121	0,153
CBI,CVI,NIBP	16	0,106	0,150
<b>CBI,CSI,NIBP</b>	<b>47</b>	<b>0,097</b>	<b>0,133</b>
CBI,CVI,CSI,NIBP	50	0,086	0,136
<b>Boosting - número de árboles</b>			
CBI,CVI	17	0,030	0,171
CBI,CSI	8	0,115	0,142
CBI,NIBP	2	0,136	0,186
<b>CBI,CVI,CSI</b>	<b>7</b>	<b>0,097</b>	<b>0,127</b>
CBI,CVI,NIBP	9	0,086	0,154
CBI,CSI,NIBP	6	0,041	0,148
CBI,CVI,CSI,NIBP	7	0,027	0,148

**Tabla 4.4** Desempeño de ensamble de árboles de decisión. En rojo se resaltan los clasificadores de mejor desempeño en la validación cruzada. Tabla desarrollada por el autor a partir de información recolectada en salas de cirugía de C.U.S (Clínica Universidad de La Sabana)

### Red Neuronal Artificial:

Fue diseñada una red neuronal artificial multicapa. En la capa de salida se asocia una neurona por estados de profundidad anestésica a clasificar, con función de activación exponencial normalizada con valor máximo igual a 1 (12). Las neuronas de la capa oculta tienen por función de activación a la tangente hiperbólica. El número de neuronas en la capa oculta fue escogido de manera que el error de clasificación en la validación cruzada con 5 particiones es mínimo. La Figura 4.18 presenta el esquema de la RNA.



**Figura 4.18** Estructura multicapa de la RNA, el número de neuronas en capa oculta fue determinado mediante validación cruzada de la red. Esquema de la red desarrollado por el autor.

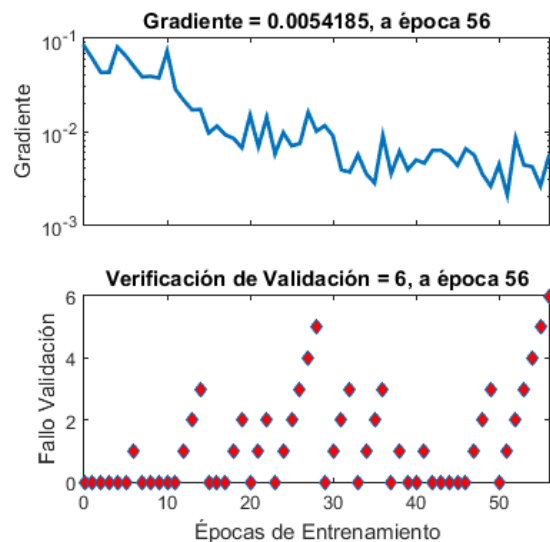
La entropía cruzada ( $xE$ ) fue escogida como la función de desempeño durante el entrenamiento. La RNA es entrenada con el algoritmo de retropropagación del gradiente conjugado escalado (GCE). Al realizar la búsqueda para minimizar  $xE$  a lo largo de direcciones conjugadas, una convergencia más rápida es lograda. El algoritmo GCE ha



mostrado ser considerablemente más rápido que el algoritmo estándar de retropropagación (7).

El entrenamiento es presentado en la Figura 4.19, cuando ocurre alguna de estas condiciones es finalizado:

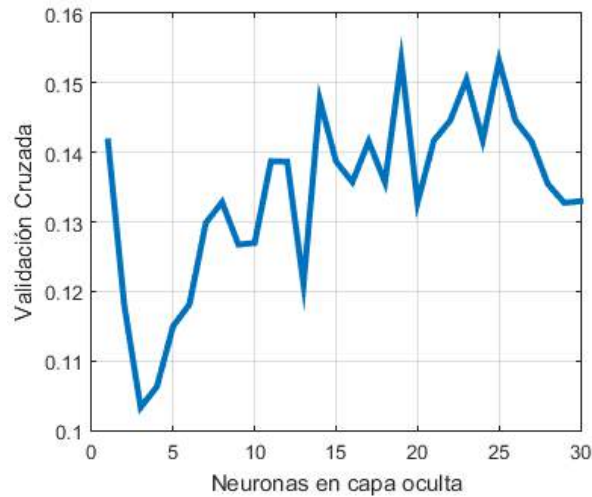
- El número máximo de épocas de entrenamiento es alcanzado.
- La magnitud del gradiente de la función de desempeño fue menor a  $1 \times 10^{-5}$ .
- El número de verificaciones de validación fue igual a 6, este corresponde al número de validaciones sucesivas en que el error de desempeño de la RNA falla en decrecer.



**Figura 4.19** Entrenamiento de la RNA. En el gráfico superior se presenta el gradiente de la función de desempeño, en este caso la entropía cruzada. En el gráfico inferior se observan las verificaciones de validación. El entrenamiento se detiene en la época 56 para esta inicialización de pesos aleatoria de la RNA. Imagen desarrollada por el autor.

El entrenamiento de la red neuronal involucra una inicialización aleatoria de los pesos sinápticos y *bias*, y dependiendo de la misma aleatoriedad es posible obtener un mejor o peor desempeño de la red. A este fenómeno puede pensarse como la predisposición de aprendizaje de la red. De manera análoga, no es secreto que la capacidad de las personas para asimilar conceptos, ideas y aprender no es constante, y puede verse afectada por eventos aleatorios como problemas personales. Considerando lo anterior, y procurando el mejor desempeño, la red neuronal ajustada en cada una de las particiones de validación cruzada fue inicializada aleatoriamente y entrenada 30 veces, es decir en cada partición se obtienen 30 "versiones" de la RNA entrenada.

Una vez completado el entrenamiento de la RNA, se estima el error de clasificación ya que en última instancia, este es el valor de interés para evaluar el comportamiento del clasificador de patrones. El error de validación cruzada para cada partición fue definido como el promedio de la quinta parte que representa las mejores versiones de la RNA (Figura 4.20).



**Figura 4.20** Diseño de la RNA con Validación cruzada, se puede observar que un número de neuronas mayor a 3 en la capa oculta tiende a incrementar el error de validación cruzada, promoviendo un posible sobreajuste de la red. Imagen desarrollada por el autor.

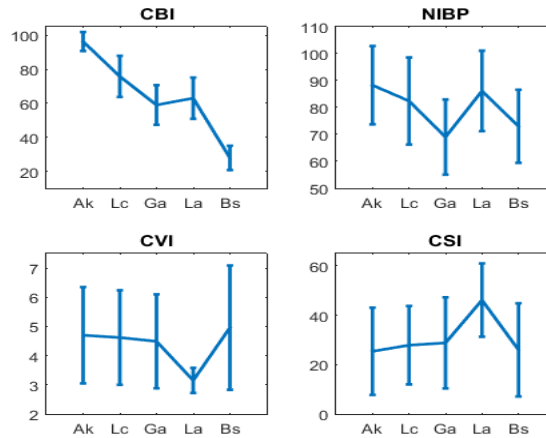
El desempeño de la red neuronal según los predictores empleados se presenta en la Tabla 4.5.

Predictores	Neuronas en capa oculta	CE	X-Val
CBI,CVI	3	0,109	0,115
CBI,CSI	6	0,106	0,112
CBI,NIBP	3	0,127	0,130
CBI,CVI,CSI	5	0,103	0,112
<b>CBI,CVI,NIBP</b>	<b>3</b>	<b>0,094</b>	<b>0,103</b>
CBI,CSI,NIBP	6	0,100	0,112
CBI,CVI,CSI,NIBP	3	0,103	0,121

**Tabla 4.5** Desempeño de redes neuronales. En rojo se resaltan los clasificadores de mejor desempeño. Tabla desarrollada por el autor a partir de información recolectada en salas de cirugía de C.U.S (Clínica Universidad de La Sabana)

**Sistema ANFIS:**

Un sistema Sugeno con funciones de pertenencia Gaussiana de entrada, con parámetros  $\mu$  y  $\sigma$ , y funciones de salida constante  $\{f_0=1$ : Anestesia profunda;  $f_0=2$ : Anestesia General,  $f_0=3$ : Anestesia Ligera,  $f_0=4$ : Paciente despierto} fue implementado. La estimación de la media de cada predictor en los eventos clínicos y la desviación estándar muestral fueron utilizados como parámetros iniciales. La Figura 4.21 muestra los valores medios +/- la desviación estándar.



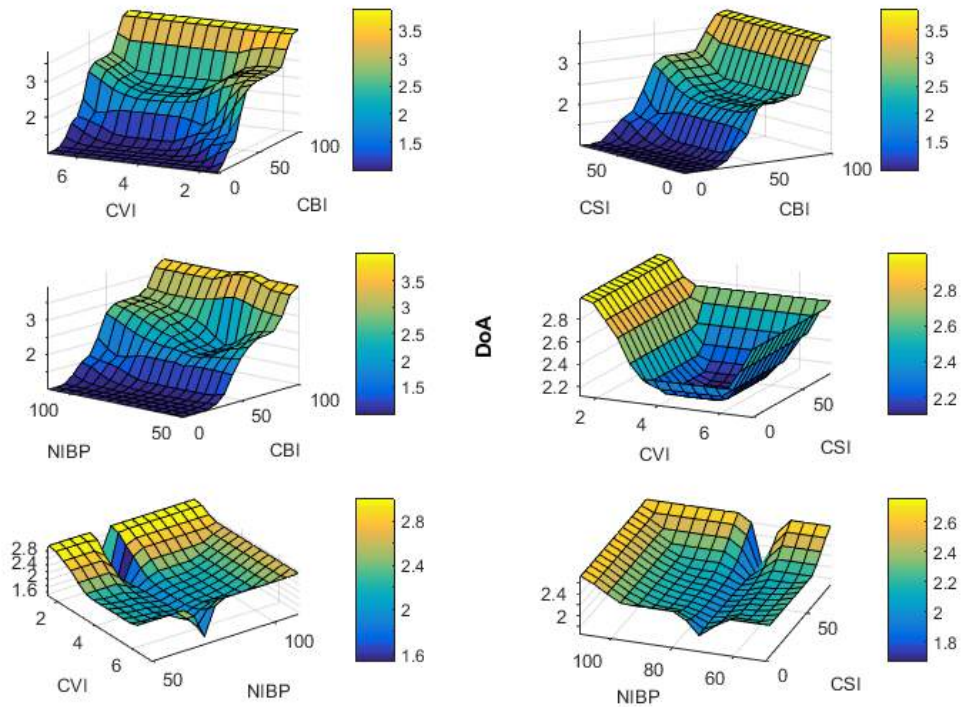
**Figura 4.21** Estimación inicial de Parámetros ( $\mu \pm \sigma$ ) de las funciones de pertenencia derivados del conjunto de datos; *Ak*, paciente despierto; *Lc*, eventos de anestesia ligera *Li* y *Lr*; *Ga*, anestesia general; *La*, eventos de ajuste de dosis y movimiento; *Bs*, valores asociados a la ocurrencia de PRS. Imagen desarrollada por el autor.

Los parámetros  $\mu$  y  $\sigma$  fueron adaptados según respectivas particiones de entrenamiento. Los resultados de los clasificadores CE, y X-Val son presentados en la Tabla 4.6.

Predictores	Pertenencia, Salidas	CE	X-Val
<b>CBI,CVI</b>	$\mu \gamma \sigma, [1, 2, 3, 4]$	<b>0,189</b>	<b>0,192</b>
<b>CBI,CSI</b>	$\mu \gamma \sigma, [1, 2, 3, 4]$	0,195	0,204
<b>CBI,NIBP</b>	$\mu \gamma \sigma, [1, 2, 3, 4]$	0,209	0,212
<b>CBI,CVI,CSI</b>	$\mu \gamma \sigma, [1, 2, 3, 4]$	0,201	0,201
<b>CBI,CVI,NIBP</b>	$\mu \gamma \sigma, [1, 2, 3, 4]$	0,186	0,239
<b>CBI,CSI,NIBP</b>	$\mu \gamma \sigma, [1, 2, 3, 4]$	0,207	0,207
<b>CBI,CVI,CSI,NIBP</b>	$\mu \gamma \sigma, [1, 2, 3, 4]$	0,1917	0,2126

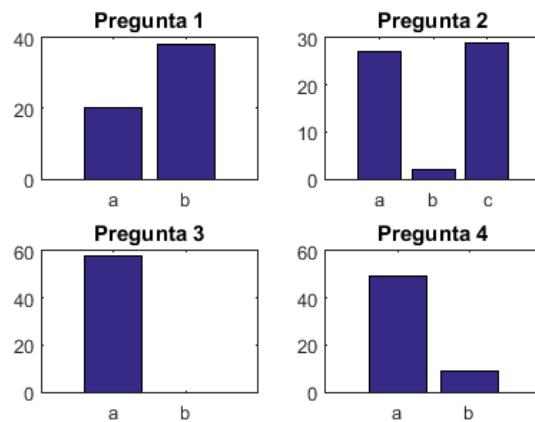
**Tabla 4.6** Desempeño del Sistema Neuro –Difuso Adaptativo (ANFIS). En rojo se resaltan los clasificadores de mejor desempeño en la validación cruzada. Tabla desarrollada por el autor a partir de información recolectada en salas de cirugía de C.U.S (Clínica Universidad de La Sabana)

La Figura 4.22 muestra las superficies de respuesta construidas con el sistema de inferencia difusa, considerando pares de predictores y estados de profundidad anestésica definidos previamente. Durante la etapa de entrenamiento se ajustan estas superficies según los parámetros de las funciones de pertenencia con el objetivo de disminuir la diferencia entre la respuesta del sistema y las dianas.



**Figura 4.22** Superficies de respuesta en sistema de inferencia inicial. Puede notarse como el comportamiento conjunto de predictores crea una deformación en el plano asociado creando "bolsillos" asociados al estado de anestesia general, eje Z (DoA=2). Imagen desarrollada por el autor.

Un seguimiento al paciente fue realizado vía telefónica a los tres días posteriores al procedimiento quirúrgico (Anexo 9). Las respuestas a este cuestionario se presentan en la Figura 4.23.



**Figura 4.23** Seguimiento a pacientes. No fue posible contactar a 2 de los 60 pacientes por vía telefónica y realizar su respectivo seguimiento. Ver descripción en texto. Imagen desarrollada por el autor.

El cuestionario está compuesto por cuatro preguntas de selección múltiple:

La pregunta número uno "¿Qué fue lo último recordado antes de quedarse dormido?" tiene como objetivo establecer si el paciente experimentó una inducción rápida, o una inducción lenta. Al recordar eventos relacionados con el ambiente de la sala (b), es probable que la

inducción haya sido lenta. Contrario cuando lo último que recuerda son las instrucciones del médico (a).

La número dos "*¿Qué fue lo primero recordado al despertarse?*" está asociada con la recuperación del paciente, un paciente que lo primero que recuerda al despertarse son las instrucciones del personal de la clínica (a), o eventos asociados a la sala de recuperación (c) reflejan una recuperación óptima. Caso contrario el de los dos pacientes cuyo primer recuerdo lo constituye la interacción con el acudiente (b), los dos casos que respondieron esta opción mostraron valores del clasificador asociados a anestesia profunda durante el procedimiento quirúrgico. Uno de ellos (Figura 4.24 A, B) adicionalmente reportó: "*He tenido dificultades para reaccionar al día siguiente. Poca coordinación. Siento que fue mucha anestesia*".

La número tres "*¿Puede recordar algo entre los dos periodos (durante la cirugía y al despertarse)?*" busca valorar el evento de percepción intraoperatoria, ninguno de los participantes reportó recordar eventos asociados al procedimiento quirúrgico.

Finalmente, la pregunta 4 *¿Tuvo algún sueño durante la cirugía?* busca identificar épocas en las que hubo actividad relacionada con sueño intraoperatorio, lo cual puede ser considerado un indicador de anestesia ligera. Nueve casos de sueño intraoperatorio fueron reportados.

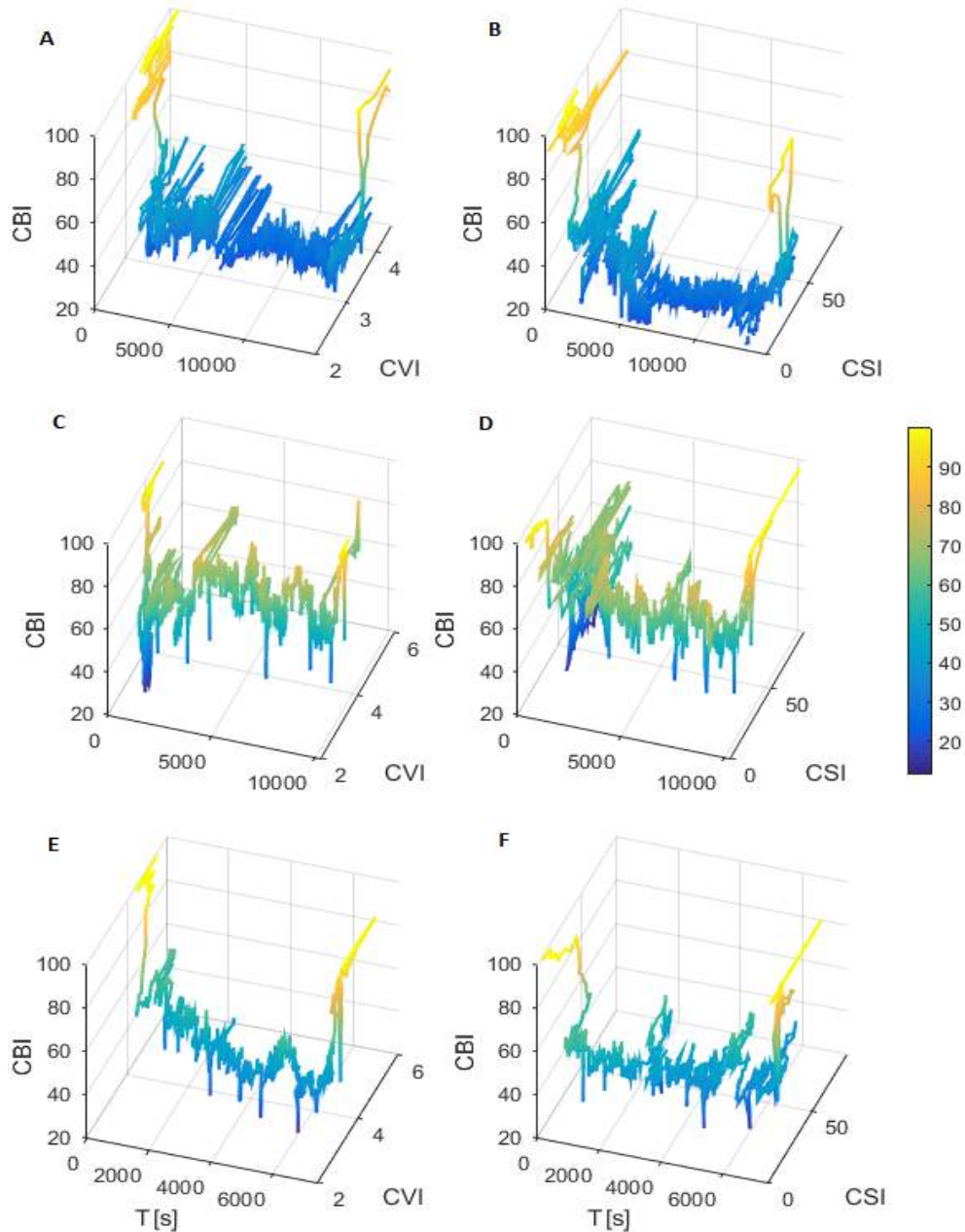
- Ocho de nueve pacientes evidenciaron alta complejidad en la actividad eléctrica cerebral ( $CBI > 70$ ) durante el acto quirúrgico. La Figura 4.24 C, D representa uno de estos casos. El paciente reportó la siguiente descripción del sueño: "*soñaba que corría mucho, en actividad todo el tiempo, hablaba todo el tiempo con varias personas, me desperté con ése sueño*".
- El otro paciente a pesar de no mostrar valores altos de CBI, evidenció valores altos de regulación simpática durante el acto quirúrgico (CVI) (Figura 4.24 E, F). En este caso particular el paciente en relación al sueño intraoperatorio reportó: "*Recuerdo que soñé algo fuerte, desesperación, sentía que algo me perturbaba*".

Solo en uno de los 9 casos de sueño intraoperatorio se realizó ajuste de dosis de propofol; transcurridos 1' 50" del inicio del manejo de la vía aérea, la infusión de propofol se incrementó cambiando la concentración en sitio de efecto de  $2.5\mu\text{gml}^{-1}$  a  $4.5\mu\text{gml}^{-1}$ . El paciente realizó movimiento durante la intubación. Lo anterior refleja la inherente dificultad para detectar posibles estados de anestesia ligera.

En el estudio cruzado comparativo entre los modelos farmacocinéticos de Marsh y Schnider introducido en el capítulo 2, el seguimiento de los pacientes no evidenció casos de anestesia profunda. En relación a la incidencia de sueño intraoperatorio, solamente uno de los pacientes de la secuencia Schnider-Marsh reportó sensación de sueño sin descripción del mismo: "*No recuerdo claramente, tengo la sensación de haber soñado*". A pesar de que el fármaco anestésico propofol es suspendido durante el procedimiento quirúrgico, el manejo

del paciente en salas de recuperación con fármacos con efecto amnésico podría enmascarar los eventos de sueño intraoperatorio.

Estos datos de seguimiento pos-operatorio permiten identificar casos de anestesia ligera, cabe aclarar que en sus respectivos eventos clínicos estos fueron considerados en el desarrollo del clasificador de patrones como anestesia general, y podrían explicar en parte aquellos valores en la matriz de confusión clasificados como anestesia ligera.



**Figura 4.24** Patrones de actividad *CBI*, *CSI*, *CVI* en pacientes identificados con anestesia muy profunda y sueño intraoperatorio. Código de colores corresponde a valores de *CBI*. Ver descripción en texto. Imagen desarrollada por el autor.

#### 4.4 Discusión

El mejor desempeño de cada clasificador implementado se presenta en la Tabla 4.8.

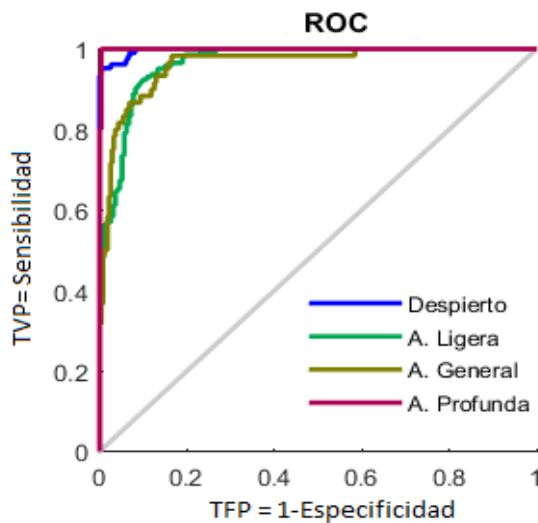
Predictores	Clasificador	CE	X-Val
CBI,CVI,NIBP	Árbol de decisión	0,086	0,118
CBI,CSI,NIBP	Árbol de decisión	0,094	0,118
CBI,CSI,NIBP	Ensamble de árboles: <i>Bagging</i>	0,097	0,133
CBI,CVI,CSI	Ensamble de árboles: <i>Boosting</i>	0,097	0,127
<b>CBI,CVI,NIBP</b>	<b>Red Neuronal Artificial</b>	<b>0,094</b>	<b>0,103</b>
CBI,CVI	ANFIS	0,189	0,192

**Tabla 4.8** Desempeño de clasificadores en profundidad anestésica. Tabla desarrollada por el autor a partir de información recolectada en salas de cirugía de C.U.S (Clínica Universidad de La Sabana)

En términos generales se observa un buen desempeño de los métodos clasificadores de patrones. Los árboles de decisión mostraron ser un algoritmo sencillo y con considerable poder de clasificación, es posible que esta respuesta "óptima" conlleve a que no se logre una mejora en la validación cruzada al utilizar métodos de ensamble, ya que la mayoría de árboles de decisión podrían proveer respuestas similares.

La menor exactitud de clasificación en validación cruzada  $(1 - X-Val) * 100\%$  la proporcionó el sistema ANFIS (80.8%). Es posible que la función de pertenencia escogida para la fusificación no sea la que mejor represente el comportamiento de los datos. También podría estar asociado a la función de desempeño de la red neuronal usada en el entrenamiento del sistema ANFIS (*ECM*).

Por otra parte el mejor desempeño en términos de generalización es proporcionado por la RNA con predictores *CBI*, *CVI*, y *NIBP* (X-Val: 89.7%, CE: 90.6%), evidenciando el menor error de validación cruzada y la mínima diferencia con el error de clasificación sobre el conjunto total de datos. La curva Característica Operativa del Receptor (ROC) se presenta en la Figura 4.25.



**Figura 4.25** Curva ROC para la red neuronal clasificadora de patrones considerando información de 60 pacientes. TVP: Tasa de verdaderos positivos ó sensibilidad; TFP: Tasa de falsos positivos ó 1-especificidad. Se puede apreciar un desempeño notablemente superior al azar (recta en color gris) para clasificación de los estados de profundidad anestésica, siendo mayor e1n los extremos, paciente despierto y anestesia profunda. Imagen desarrollada por el autor.

La probabilidad de predicción ( $P_k$ ) para la RNA en validación cruzada de 5 particiones fue de 0.924, y sobre la totalidad de los datos fue 0.932. También se nota una mínima diferencia entre la validación cruzada de la probabilidad de predicción de la RNA y el desempeño sobre la totalidad de los datos, se observa una mejora considerable en  $P_k$  al compararlo con los valores de los predictores de forma individual (Figura 4.10).

La correspondiente matriz de confusión se presenta en la Tabla 4.9, muestra en la diagonal el porcentaje de correcta clasificación para cada estado de profundidad anestésica, considerando la totalidad de los datos. Se puede notar en términos generales un alto desempeño del clasificador, el promedio de la diagonal es 90.55 ~ 90.60%. Se puede apreciar un notable desempeño en la clasificación de paciente despierto y anestesia profunda; mientras que la principal fuente de confusión en la clasificación está dada por los estados de anestesia general (82.46%), y anestesia ligera (87.41%).

La principal fuente de confusión en la diagonal, además de indicar las categorías de mayor dificultad en la clasificación, podría tener relación con la dificultad de determinar clínicamente un punto ideal de anestesia general. Para el presente estudio fue relacionado al inicio de cirugía, pero este no es 100% garante de una anestesia general, ya que contiene información de pacientes en los que fue realizado ajuste de dosis de los fármacos anestésicos, y también de aquellos que reportaron de manera posterior sueño intraoperatorio

Matriz de Confusión [%]				
<b>99,00</b>	1,00	0,00	0,00	<b>Despierto</b>
4,64	<b>87,41</b>	7,95	0,00	<b>A. Ligera</b>
0,00	17,54	<b>82,46</b>	0,00	<b>A. General</b>
0,00	3,33	3,33	<b>93,33</b>	<b>A. Profunda</b>
<b>Despierto</b>	<b>A. Ligera</b>	<b>A. General</b>	<b>A. Profunda</b>	<b>90.55%</b>

**Tabla 4.9** Matriz de confusión para el clasificador de menor error en validación cruzada (RNA). Tabla desarrollada por el autor a partir de información recolectada en salas de cirugía de C.U.S (Clínica Universidad de La Sabana)

Tradicionalmente, la profundidad anestésica ideal ha sido estimada con base en la concentración de los fármacos anestésicos y parámetros clínicos de monitoreo estándar: Presión arterial, frecuencia cardiaca, reacciones del paciente, tono muscular, lagrimeo entre otros. Estos parámetros fisiológicos constituyen un reflejo indirecto del efecto de los anestésicos.

Recientemente, ha tomado importancia el análisis sobre las señales producidas por el cerebro, órgano objetivo de los anestésicos. Como resultado han sido introducidos en el mercado numerosos dispositivos con base en el registro y procesamiento de la actividad cerebral eléctrica espontánea, algunos de ellos son: el módulo de entropía comercializado por Datex Ohmeda-General Electric (24), el dispositivo Narcotrend (25), y el índice BIS (26). Algunos de los algoritmos implementados en estos dispositivos son de dominio público,



como es el caso del módulo de entropía espectral, pero otros como el BIS son de carácter propietario.

El índice de actividad EEG propuesto en el presente estudio, *Complexity Brainwave Index* (CBI), tiene como objetivo proporcionar un seguimiento del estado de conciencia del paciente con base en el análisis de la actividad eléctrica cerebral durante el procedimiento quirúrgico. La principal diferencia con los métodos descritos en la literatura a fin al tema, radica en que el índice CBI fue diseñado teniendo en cuenta siete eventos clínicos que definen cuatro estados de profundidad anestésica del paciente (Despierto, Anestesia Ligera, Anestesia General, Anestesia Profunda). Las técnicas matemáticas para cuantificar la complejidad de la forma de onda (*SampEn, PE*) son optimizadas y combinadas para lograr una probabilidad de predicción alrededor de 0.94 (sin considerar eventos de movimiento y ajuste de dosis, *-La*). Sin embargo, el monitoreo del estado del paciente considerando únicamente registros EEG no es suficiente para evaluar la totalidad de los componentes que constituyen la anestesia: pérdida de conciencia, analgesia e inmovilidad (27).

En los últimos años ha sido propuesto un cambio de paradigma, considerando el monitoreo con índices basados en actividad eléctrica cerebral y el monitoreo de parámetros estándar como métodos complementarios, y no como técnicas que compiten entre sí por el cuidado del paciente. En un destacado estudio desarrollado por Schneider et al. (2014) en colaboración con seis centros europeos, ha sido propuesto el índice AMIC (*A Multimodal Indicator of the Level of Anesthesia*)(28). Los autores concluyen que una integración multimodal en un sistema de inferencia difusa ANFIS del monitoreo estándar (ritmo cardíaco, presión sanguínea media, parámetros asociados con ventilación mecánica, fármaco de inducción y mantenimiento, concentración plasmática o MAC del respectivo fármaco, peso, edad e índice de masa corporal del paciente) y parámetros de EEG (frecuencia media ponderada, Entropía Aproximada, Entropía Permutada, Razón de supresión) puede reflejar con mayor precisión el nivel de anestesia comparado con el monitoreo basado únicamente en uno de estos aspectos.

Schneider et al. (2014) también resaltan la identificación del patrón ráfaga-supresión, el cual podría incluir un sesgo hacia la selección de parámetros electroencefalográficos. Esta potencial limitante fue aceptada, ya que permite la definición de "anestesia profunda" con base en los efectos de los fármacos anestésicos en el órgano objetivo principal "el cerebro". Mientras que otros parámetros clínicos, como bradicardia, e hipotensión se enfocan en efectos colaterales en lugar del efecto principal de los anestésicos. Los autores reportan validación cruzada de 3 particiones y una probabilidad de predicción del estado del paciente (Despierto, inconsciente, práctica clínica, ráfaga-supresión)  $P_k=0.96$ , no son suministradas las curvas ROC y matriz de confusión del clasificador ANFIS.

En el presente estudio, se logró con la RNA una probabilidad de predicción del estado del paciente (Despierto, A. Ligera, considerando también eventos de ajustes de dosis de fármacos y movimientos, A. General, y A. Profunda) en validación cruzada con 5 particiones

de  $P_k=0.92$ , y  $P_k=0.93$  considerando la totalidad de los datos. Si bien el valor  $P_k$  es ligeramente menor al reportado por Schneider et al. (2014), se debe tener en cuenta el alto número de predictores, y que los eventos asociados a dosis ligera y movimiento de paciente no fueron considerados en el desarrollo del índice *AMIC*(28).

Recientemente, en esta misma dirección han sido registradas patentes de invención asociadas a determinar el estado de profundidad anestésica del paciente(29,30). En estos estudios (28–30) también se analiza la actividad del sistema nervioso autónomo con intervalos R-R, entre las medidas se mencionan técnicas estándar como el coeficiente de variación, potencia total y análisis en bandas de frecuencia, desde muy baja frecuencia (VLF) hasta alta frecuencia (HF), así como las respectivas medidas normalizadas. En perspectiva de monitoreo en tiempo real, se debe procurar usar ventanas de corta duración, en las cuales los métodos anteriores no son los adecuados, el tiempo recomendado según los estándares es de 250 segundos(31), ventanas de tiempo cortas podrían permitir adecuada valoración de la banda HF pero no de la banda LF y menos de VLF.

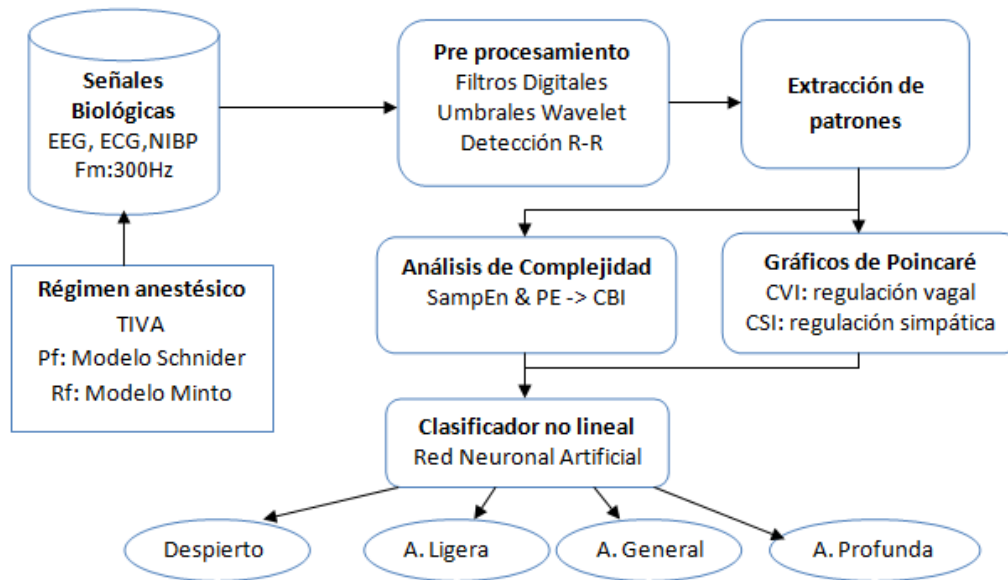
En el algoritmo propuesto se muestra que con base en los gráficos de Poincaré es posible lograr una valoración de la regulación de la respuesta autonómica considerando 5 segundos de información nueva del paciente en ventanas de 60 segundos. Diferentes clasificadores fueron diseñados con el objetivo de disminuir el error de clasificación en validación cruzada con cinco particiones. Particularmente se encontró un mejor desempeño al emplear una red neuronal multicapa.

#### 4.5 Conclusiones y Relevancia Clínica

La Figura 4.26 presenta un diagrama general del algoritmo desarrollado, en él se destacan las siguientes etapas generales:

- Definición de régimen anestésico y recolección de señales biológicas: en esta etapa las señales EEG, ECG, NIBP, SpO<sub>2</sub>, fueron definidas como fuentes de información para analizar la respuesta de los sistemas nervioso central y autónomo. También se especifica el régimen anestésico y el respectivo modelo farmacocinético de Schneider según las posibles ventajas sobre el modelo de Marsh descritas en el capítulo 2.
- pre-procesamiento: Señales biológicas lo más "limpias" posibles son procuradas en esta etapa. En el capítulo 3 se presenta un método para remover artefactos de las señales biológicas, integrando filtros digitales y umbrales wavelet.
- Seguidamente se procede a identificar patrones de actividad asociados a los sistemas nervioso central y autónomo, para ello son aplicadas técnicas no-lineales de análisis de complejidad en la forma de onda EEG (ApEn y PE que constituyen CBI) y análisis de los gráficos de Poincaré en series de VFC (CVI, CSI).
- Los predictores obtenidos (CBI, CVI, CSI) junto con el comportamiento de la serie de presión no invasiva media (NIBP) alimentan una red neuronal artificial clasificadora

de patrones, la cual en su capa de salida cuenta con cuatro neuronas, cada una asociada a un estado de profundidad anestésica (Despierto, Anestesia Ligera, Anestesia General, Anestesia Profunda)



**Figura 4.26** Diagrama general de algoritmo desarrollado. Descripción de abreviaturas, Pf: Propofol. Rf: Remifentanil. Fm: Frecuencia de muestreo. SampEn: Entropía Muestral. PE: Entropía permutada. CBI: *Complexity Brainwave Index*. CVI: *Cardiac Vagal Index*. CSI: *Cardiac Sympathetic Index*. Estados del paciente: Despierto, Anestesia Ligera, Anestesia General, Anestesia Profunda. Imagen desarrollada por el autor.

La curva ROC (Figura 4.23) y la matriz de confusión (Tabla 4.9) muestran un buen desempeño, particularmente se puede notar una apropiada clasificación de 99% para el estado despierto, con una confusión del 1% con el estado de anestesia ligera, 0% de confusión con los estados de anestesia general y anestesia profunda. En la determinación del estado de anestesia ligera se presenta una confusión del 4.64% con el estado de paciente despierto, y del 7.95% con el estado de anestesia general.

Con relación a la clasificación del estado de anestesia general se evidencia la mayor confusión del 17.54% con el estado de anestesia ligera, como ha sido comentado con anterioridad, esta fuente de confusión muestra el mayor reto tanto para los sistemas clasificadores de patrones como para la apropiada determinación clínica de este estado ideal de anestesia general. Finalmente la RNA proporciona una clasificación del 93.33% para el estado de anestesia profunda, evidenciando fuentes de confusión con los estados de anestesia ligera y general del 3.33%.

Para el mejor conocimiento de la temática a la fecha, el presente estudio es el primero en considerar conjuntamente cambios de patrones en actividad de los sistemas nervioso central y autónomo, ajustes de dosis de fármacos anestésicos y movimientos de paciente durante el acto quirúrgico en el desarrollo de un algoritmo que permita clasificar el estado

del paciente en profundidad anestésica. Siendo estos eventos presentes en el día a día en la práctica de anestesiología.

## 4.6 Referencias

1. The MathWorks Inc. Statistics and Machine Learning Toolbox. User  $\hat{\epsilon}^{\text{TM}}$  s Guide R 2015 a. 2015.
2. Simpson EH. Measurement of Diversity. Vol. 163, Nature. 1949. p. 688–688.
3. Breiman L. Bagging Predictors. Mach Learn. 1996;24:123–40.
4. Martínez G. Machine Learning- Valencian Summer School: Ensembles. 2015.
5. Freund Y, Schapire RE. A Decision-Theoretic Generalization of On-Line Learning and an Application to Boosting. J Comput Syst Sci. 1997;55(1):119–39.
6. Ponce Cruz P. Inteligencia Artificial con aplicaciones a la ingeniería. 2010. 376 p.
7. Møller MF. A scaled conjugate gradient algorithm for fast supervised learning. Neural Networks. 1993;6(4):525–33.
8. Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ. Learning Internal Representations by Error Propagation. En: Parallel distributed processing: explorations in the microstructure of cognition. MIT Press Cambridge, MA, USA; 1986. p. 318–63.
9. Fletcher R, Reeves CM. Function minimization by conjugate gradients. Comput J. 1964;7(2):149–54.
10. Nasr G, Badr E, Joun C. Cross Entropy Error Function in Neural Networks: Forecasting Gasoline Demand. En: FLAIRS Conference Proceedings AAAI. 2002. p. 381–4.
11. The MathWorks Inc. Neural Network Toolbox  $\text{TM}$  User  $\hat{\epsilon}^{\text{TM}}$  s Guide r2016. 2016.
12. Bishop CM. The exponential family. En: Pattern Recognition and Machine Learning. Springer; 2006. p. 113–7.
13. Zadeh L a. Fuzzy sets. Inf Control. 1965;8(3):338–53.
14. The MathWorks Inc. Fuzzy Logic Toolbox  $\text{TM}$  User 's Guide r2016. 2016. 368 p.
15. Mamdani EH, Assilian S. An experiment in linguistic synthesis with a fuzzy logic controller. Int J Man Mach Stud. 1975;7(1):1–13.
16. Takagi T, Sugeno M. Fuzzy identification of systems and its applications to modeling and control. Syst Man Cybern IEEE Trans. 1985;SMC-15(1):116–32.
17. Pichot V, Buffière S, Gaspoz JM, Costes F, Molliex S, Duverney D, et al. Wavelet transform of heart rate variability to assess autonomic nervous system activity does not predict arousal from general anesthesia. Can J Anaesth. 2001;48(9):859–63.
18. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: Effects of nociception and analgesia. Auton Neurosci Basic Clin. 2009;147(1–2):91–6.
19. Golińska AK. Poincaré plots in analysis of selected biomedical signals. Stud Logic, Gramm Rhetor. 2013;35(48):117–27.
20. Toichi M, Sugiura T, Murai T, Sengoku a. A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R-R interval. J Auton Nerv Syst. 1997;62:79–84.
21. Trevor H, Robert T, Jerome F. Cross-Validation. En: The Elements of Statistical Learning. 2009. p. 241–7.
22. Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, Gouvtsov F a, Witjas T, Regis JM, et al. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. Anesthesiology. 2007;107(2):202–12.

23. World Health Organization. Pulse Oximetry Training Manual. 2011.
24. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:154–61.
25. Kreuer S, Wilhelm W. The Narcotrend monitor. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(1):111–9.
26. Nunes RR, Chaves IMM, de Alencar JCG, Franco SB, de Oliveira YGBR, de Menezes DGA. Índice Bispectral e Outros Parâmetros Processados do Eletroencefalograma: uma Atualização. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(1):105–17.
27. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General Anesthesia, Sleep, and Coma. *N Engl J Med*. 2010;363:2638–50.
28. Schneider G, Jordan D, Schwarz G, Bischoff P, Kalkman CJ, Kuppe H, et al. Monitoring depth of anesthesia utilizing a combination of electroencephalographic and standard measures. *Anesthesiology*. 2014;120(4):819–28.
29. Ilkka Korhonen L, Marcus J, Vang Gils T, Markku Paloheimo E, Arvi Yli-Hankala T, Veli Tapani Huiku E. Method and apparatus based on combination of physiological parameters for assessment of analgesia during anesthesia or sedation. United States; US008463370B2, 2013. p. 18.
30. Fan SZ, Shieh JS, Jen KK, Huan YS, Wu JF. Multi anesthesia depth signal monitoring method. Taiwan: 104; TWI494082B, 2015. p. 24.
31. Task force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17:354–81.
32. Schnider T, Minto C, Pedro L, Dds DB, Steven L, Elizabeth J. The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers Methods Study Design. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1170–82.

## 5. Conclusiones y trabajo futuro

El seguimiento de los cambios de los sistemas nervioso central y autónomo en la determinación de la profundidad anestésica son el eje de la pregunta planteada en la presente investigación:

*¿Es posible clasificar los estados de profundidad anestésica, al evaluar en conjunto la actividad de los sistemas nervioso central y autónomo, en el paciente quirúrgico durante la utilización de anestesia total intravenosa?*

El sistema nervioso central fue considerado principalmente con el estudio de la actividad eléctrica cerebral del paciente, mediante el registro de EEG. Por otro lado, el sistema nervioso autónomo fue valorado a partir del registro de ECG con análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca, y tendencia de presión arterial no invasiva. Inicialmente fueron abordados los aspectos generales de la anatomía cerebral y fundamentos fisiológicos con el fin de estudiar las bases de conciencia y respuesta autonómica durante la profundidad anestésica.

Las etapas que componen el algoritmo desarrollado para la clasificación de estados de profundidad anestésica son las siguientes:

- **Régimen anestésico y recolección de señales biológicas:** en esta etapa las señales EEG, ECG, NIBP, SpO<sub>2</sub>, fueron definidas como fuentes de información para analizar la respuesta de los sistemas nervioso central y autónomo. También se especifica el régimen anestésico y el respectivo modelo de farmacocinética de Schnider según las posibles ventajas sobre el modelo de Marsh descritas en el capítulo 2.
- **Pre-procesamiento:** Señales biológicas lo más "limpias" posibles son procuradas en esta etapa. En el capítulo 3 se presentó un método para remover artefactos de las señales biológicas, integrando filtros digitales y umbrales wavelet.
- **Procesamiento y análisis de patrones:** Seguidamente se identificaron patrones de actividad asociados a los sistemas nervioso central y autónomo, para ello son aplicadas técnicas no-lineales de análisis de complejidad en la forma de onda EEG (ApEn y PE que constituyen CBI) y análisis de los gráficos de Poincaré en series de variabilidad de la frecuencia cardíaca (CVI, CSI).
- **Clasificación de patrones con métodos de Machine Learning e inteligencia artificial:** Los predictores obtenidos (CBI, CVI, CSI) junto con el comportamiento de la serie de presión no invasiva media (NIBP) alimentan una red neuronal artificial clasificadora de patrones, la cual en su capa de salida cuenta con cuatro neuronas, cada una asociada a un estado de profundidad anestésica (Despierto, Anestesia Ligera, Anestesia General, Anestesia Profunda)

El índice CBI es propuesto en el capítulo 3, para realizar seguimiento de patrones asociados a diferentes estados del paciente durante una intervención quirúrgica con anestesia general. El índice provee una probabilidad de predicción ( $P_k=0.935$ ) superior a la de los índices de Datex-Ohmeda SE ( $P_k=0.884$ ), RE ( $P_k=0.899$ ). Su fundamento es la cuantificación de patrones asociados a diferentes estados de anestesia general, mediante análisis de complejidad de las formas de onda de la actividad eléctrica cerebral.

El índice CBI también mostró un mejor desempeño en un caso paradójico, en el que SE y RE malinterpretan el patrón de ráfaga supresión. Si los anestesiólogos no son conscientes de esta situación, es probable que tiendan a profundizar lo que ya es una anestesia profunda. Es importante darse cuenta de que valores inesperadamente altos en índices que cuantifican actividad EEG son relativamente comunes y pueden resultar en peligrosa sobredosis del agente anestésico (1).

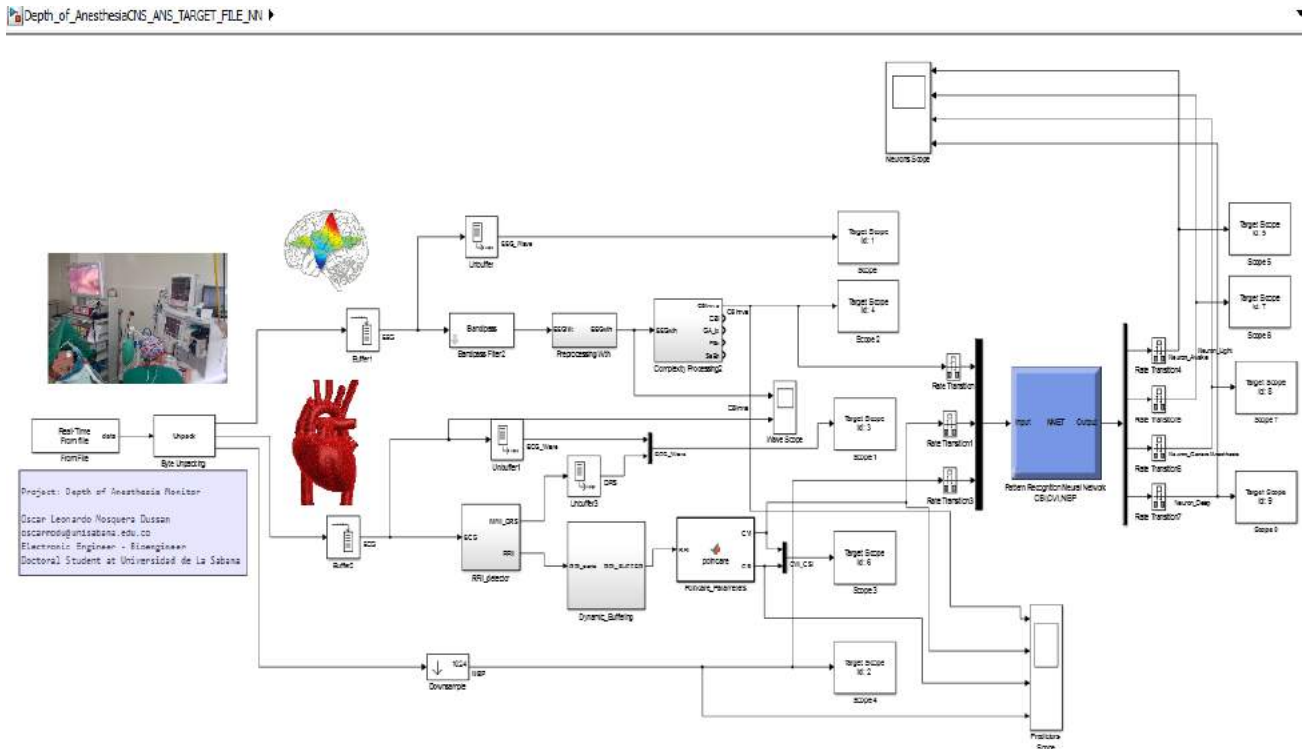
La curva ROC (Figura 4.23) y la matriz de confusión (Tabla 4.9) muestran un buen desempeño, particularmente se puede notar una apropiada clasificación de 99% para el estado despierto, con una confusión del 1% con el estado de anestesia ligera, 0% de confusión con los estados de anestesia general y anestesia profunda. En la determinación del estado de anestesia ligera se presenta una confusión del 4.64% con el estado de paciente despierto, y del 7.95% con el estado de anestesia general. Con relación a la clasificación del estado de anestesia general se evidencia la mayor confusión del 17.54% con el estado de anestesia ligera. Como ha sido comentado con anterioridad, esta fuente de confusión muestra el mayor reto tanto para los sistemas clasificadores de patrones como para la apropiada determinación clínica de este estado ideal de anestesia general. Finalmente la RNA proporciona una clasificación del 93.33% para el estado de anestesia profunda, evidenciando fuentes de confusión con los estados de anestesia ligera y general del 3.33%. Para el mejor conocimiento del autor, el presente algoritmo es el primero en desarrollarse considerando conjuntamente la respuesta de los sistemas nervioso central y autónomo, ajustes de dosis de fármacos anestésicos y movimientos del paciente durante el acto quirúrgico.

## 5.1 Trabajo Futuro

El algoritmo presentado se desarrolló con base en un régimen anestésico específico: Anestesia Total Intravenosa con modelo de Schnider et al., (2) para propofol a una concentración de sitio de efecto de  $2.5\mu\text{gml}^{-1}$ , y modelo de Minto et al., (3) para remifentanil a una concentración de  $5\text{ngml}^{-1}$ . Este régimen constituye una limitante, y el comportamiento del algoritmo con diferentes técnicas anestésicas, como la anestesia balanceada, el uso de sevoflurano y otros fármacos como la ketamina estaría aún por determinarse, así como el comportamiento del algoritmo en población con diferentes grados de obesidad y edades no considerados según los criterios de inclusión y exclusión.

La implementación del algoritmo en un prototipo de dispositivo electrónico y su respectiva validación, son el paso a seguir en el desarrollo tecnológico. Se han logrado adelantos en la

implementación del algoritmo en un prototipo usando el dispositivo *Real Time Target Machine – Speedgoat* (4). El esquemático de la figura 5.1 presenta la implementación inicial del algoritmos en el seguimiento de la profundidad anestésica en *Simulink Real Time*. La implementación del sistema de adquisición de señales biológicas constituye el paso a seguir, a futuro se proyecta el desarrollo de un sistema de control en lazo cerrado para las bombas de infusión de fármacos anestésicos.



**Figura 5.1** Implementación inicial del algoritmo clasificador de profundidad anestésica en *Real Time Target Machine-SpeedGoat*. Imagen del autor.

La figura 5.2 muestra un ejemplo práctico del análisis de los sistemas nervioso central y autónomo en el dispositivo *Real Time Target Machine*



**Figura 5.2** Implementación inicial del algoritmo clasificador de profundidad anestésica en *Real Time Target Machine-SpeedGoat*. Imagen del autor.



## 5.2 Referencias

1. Bennett C, Voss LJ, Barnard JPM, Sleight JW. Practical use of the raw electroencephalogram waveform during general anesthesia: The art and science. *Anesth Analg*. 2009;109(2):539–50.
2. Schnider T, Minto C, Pedro L, Dds DB, Steven L, Elizabeth J. The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers Methods Study Design. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1170–82.
3. Minto C, Schnider T, Egan T, Youngs E, Lemmens H, Gambus P, et al. Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl - I. Model Development. *Anesthesiology*. 1997;86:10–23.
4. Uschold A, Rosser M. Real-Time Testing Made Easy with Simulink Real- Time. En: *Automotive Conference 2015*. Stuttgart, Germany: The Mathworks Inc.; 2015. p. 33.



# Revista Colombiana de Anestesiología

## Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



### Scientific and Technological Research

## Randomized cross-over clinical trial comparing two pharmacokinetic models of propofol using entropy indices<sup>☆</sup>



Oscar Leonardo Mosquera-Dussán<sup>a</sup>, Andrés Cárdenas<sup>a</sup>, Daniel Alfonso Botero-Rosas<sup>a,\*</sup>, Andrés Yepes<sup>a</sup>, Henry Oliveros<sup>a</sup>, Rubén Henao<sup>b</sup>, Fernando Ríos<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Grupo PROSEIM, Facultad de Medicina, Doctorado en Biociencias, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

<sup>b</sup> Grupo Calidad, Seguridad, y Educación en Salud, Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.), Bogotá D.C., Colombia

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 5 September 2015

Accepted 1 March 2016

Available online 30 May 2016

##### Keywords:

Pharmacokinetics

Entropy

Deep sedation

Anesthesia

Propofol

#### ABSTRACT

**Introduction:** There are two different pharmacokinetic models (Marsh and Schnider) for the administration of total intravenous anesthesia with propofol, the parameter differences could have some impact over the depth of anesthesia.

**Objective:** To determine if there is a significant difference in the variability of depth of anesthesia suggesting that one model is superior in achieving a more stable and predictable depth of anesthesia during surgery.

**Methods:** A cross-over clinical trial was conducted on 16 healthy patients programmed for upper or lower limb ambulatory orthopedic surgery. Patients were randomly assigned to (i) effect site target controlled infusion of propofol with Marsh model at a target concentration of 2.5 µg/ml for 20 min, a 20 min washout, then propofol was administered with Schnider model at the same effect site target for the remainder of the surgery, or (ii) the reverse sequence. Differences in variability of depth of anesthesia, were assessed by comparing records of spectral entropy indices during surgery through an unpaired t-test.

**Results:** There was no evidence of significant difference in the mean variances of either spectral entropy indices between the two models (*p*-value: 0.57 for State Entropy, *p*-value: 0.51 for Response Entropy).

**Conclusion:** The study suggests that both pharmacokinetic models are equivalent in terms of stability of depth of anesthesia. It is important to keep testing determinants of the efficacy of the models in different types of population because their behavior according to individual characteristics of patients or variables such as cost-effectiveness could end up tilting the scale.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación.

<sup>☆</sup> Please cite this article as: Mosquera-Dussán OL, Cárdenas A, Botero-Rosas DA, Yepes A, Oliveros H, Henao R, et al. Ensayo clínico cruzado y aleatorizado para comparar dos modelos farmacocinéticos de propofol usando índices de entropía. Rev Colomb Anestesiolog. 2016;44:193-200.

\* Corresponding author at: Facultad de Medicina, Doctorado en Biociencias, Universidad de La Sabana, Campus del Puente del Común, Km. 7, Autopista Norte de Bogotá, Chía, Colombia.

E-mail address: [daniel.botero@unisabana.edu.co](mailto:daniel.botero@unisabana.edu.co) (D.A. Botero-Rosas).

## Ensayo clínico cruzado y aleatorizado para comparar dos modelos farmacocinéticos de propofol usando índices de entropía

### R E S U M E N

#### Palabras clave:

Farmacocinética  
Entropía  
Sedación profunda  
Anestesia  
Propofol

**Introducción:** Hay dos modelos farmacocinéticos diferentes para la administración de la anestesia total intravenosa con propofol (Marsh y Schnider), las diferencias entre los parámetros podrían tener algún impacto sobre la profundidad anestésica.

**Objetivo:** Comparar la variabilidad de la profundidad anestésica durante administración de infusión de propofol con los modelos de Marsh y Schnider para determinar si hay diferencias significativas que sugieran que uno de los modelos es superior en lograr una profundidad anestésica más estable y predecible.

**Métodos:** Estudio clínico cruzado, controlado y aleatorizado llevado a cabo en 16 pacientes programados para cirugía ambulatoria de ortopedia. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a i) infusión controlada por objetivo de propofol con el modelo de Marsh a una concentración objetivo en sitio de efecto de 2.5ug/ml durante 20 minutos, 20 minutos de periodo de lavado, seguido de infusión de propofol con modelo de Schnider a la misma concentración objetivo; o ii) la secuencia inversa. La diferencia en variabilidad de profundidad anestésica fue evaluada mediante la comparación de registros de índices de entropía con una prueba t no pareada.

**Resultados:** No se encontró evidencia de diferencias significativas de la varianza media en los índices de entropía espectral asociada a los modelos (valor-p: 0.57 para entropía de estado, valor-p: 0.51 para entropía de respuesta).

**Conclusión:** El estudio sugiere que ambos modelos son equivalentes en términos de estabilidad de profundidad anestésica. Es importante continuar estudiando la eficacia de los modelos en diferentes tipos de población, dado que su comportamiento según características individuales de los pacientes o variables como costo-efectividad podrían inclinar la balanza.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación.

## Introduction

Currently, there are multiple efficacious anesthetic agents, inhaled as well as intravenous, and both types allow detailed titration and fast recovery with a good safety profile. However, total intravenous anesthesia has been demonstrating possible advantages over inhaled techniques, regarding not only safety during surgery and post-operative well being but also in terms of convenience of the administration technique in some specific circumstances (airway intervention, neuroanesthesia) and other issues like environmental impact. This is why total intravenous anesthesia has been gaining popularity in clinical practice, especially since the introduction of propofol, its use is increasingly widespread.<sup>1-4</sup>

There are two pharmacokinetic models for the administration of total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol, Marsh and Schnider models, which take into account interactions between body compartments to modify infusion rate and, in theory, maintain a constant plasmatic concentration.<sup>5</sup> Although there is no evidence of clinically important differences between the two models, neither is it clear which of the two is able to predict more accurately the plasma concentrations, it is evident that they differ in the calculations of compartment volumes as well as diffusion velocity between them, which results in significant differences in total propofol dose administered, infusion velocity, and therefore estimated

plasma and effect site concentration,<sup>6</sup> differences that could have some impact over the depth of anesthesia. Table 1, presents respective equations for each model implemented in the B.Braun Space Infusion Pumps,<sup>7</sup> corresponding parameters are: V1, distribution volume for central compartment. V2, V3, distribution volume for fast and slow peripheral compartments. k10, velocity constant for elimination rate. k12, k13, velocity constants from central compartment to peripheral compartments. k21, k31, velocity constants from peripheral compartments to central compartment.

As of today, there is no gold standard to quantitatively measure the state of consciousness and the depth of anesthesia, ordinarily their monitoring is based on judgment of the anesthesiologist, based on variables of autonomic activity, respiratory cycles and pupil size.<sup>10</sup> However, there has been important progress in the analysis of electroencephalographic signals by techniques like bispectral index (BIS)<sup>11</sup> and spectral entropy indices (M-Entropy)<sup>12</sup> which have demonstrated good correlation with sedation levels evaluated clinically and different steps of anesthesia.<sup>13,14</sup> The M-Entropy module, particularly the Response Entropy (RE) index, was considered a better predictor of patient response to painful stimuli than BIS.<sup>15</sup> This is why entropy measurement can be considered an indirect sign of depth of anesthesia, and allows a type of monitoring able to detect variations even within the same plane of anesthesia which makes it an ideal tool to evaluate dynamically and quantitatively the real repercussions of

**Table 1 – Model parameters, the Marsh model with weight. The Schnider model with age, weight, height, Lean Body Mass (LBM).**

Parameter	Marsh model	Schnider model
V1	0.0228 L/kg	4.27 L
V2	0.463 L/kg	18.9–0.391*(age – 53) L
V3	2.893 L/kg	238 L
k <sub>10</sub>	0.119	0.443 + 0.0107*(weight – 77) – 0.0159*(LBM – 59) + 0.0062*(height – 177)
k <sub>12</sub>	0.112	0.302–0.0056*(age – 53)
k <sub>13</sub>	0.042	0.196
k <sub>21</sub>	0.055	(1.29–0.024*(age – 53))/(18.9–0.391*(age – 53))
k <sub>31</sub>	0.0033	0.0035
k <sub>eo</sub>	0.26	0.456

Source: Marsh et al. (1991)<sup>8</sup> and Schnider et al. (1998).<sup>9</sup>

the differences observed between the two pharmacokinetic models for administration of anesthesia with propofol.

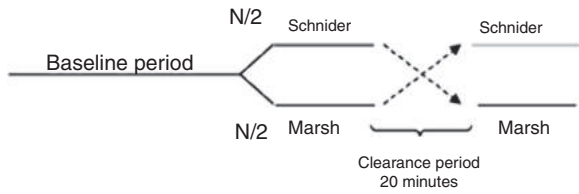
This research aims to describe the variability of the depth of anesthesia according to M-Entropy in patients ASA I during programmed upper or lower limb ambulatory orthopedic surgery during administration of Marsh as well as Schnider pharmacokinetic models, this variability is used to determine if there is a significant difference between them to suggest that one is superior in achieving a more stable and predictable depth of anesthesia during surgery.

## Methods

An uniform cross-over, controlled, clinical trial was designed and approved by the ethics committee of Clínica Universidad de la Sabana (C.U.S.), pilot trials were conducted with the surgical team involved in the procedures looking for homogeneity on criteria and management from all personal involved. The study took place from February to July 2015, it was registered in [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) with study id number: ECC001-2015. Sixteen patients aged 18–65 years were included in the study, all with at least 8 h of fasting, who had not previously been taking medication with action on the central or autonomous nervous system (benzodiazepines, beta blockers, calcium channel blockers, alpha 2 agonists), with no communicative or auditory difficulties, with no propofol allergy, with pre-anesthetic evaluation (medical and nurse) by the Anesthesiology department of C.U.S., with American Society of Anesthesiology classification (ASA) I, programmed for upper or lower extremity ambulatory orthopedic surgery, who required regional anesthesia by sonogram guided nerve block combined with general anesthesia. For all patients, informed consent (surgical, anesthetic, and research inclusion) was signed and verified, check list was performed, adequate oxygen pressure, connected anesthetic vaporizers, secured and correctly assembled breathing system, emergency oxygen tank, adequate state of fluxometers, circuit, unidirectional valves, pressure relief valves, CO<sub>2</sub> absorbent canister and finally adequate function of ventilator and monitors were noted. Surgical Safety Checklist: Safe Surgery Saves Lives was implemented. Monitoring with electrocardiography, non-invasive blood pressure, pulse oximetry, capnography and entropy was initiated. Adequate electrode impedance

and reliable reading from the monitor (Datex/Ohmeda) was ensured.

All patients were premedicated with 0.03 mg/kg IV midazolam and 2 µg/kg fentanyl, area was prepared with chlorhexidine in sterile fashion. Nerve was located using stimulating needle, nerve stimulator and extension line (ref. 5194.103 30°-21G-L 100 mm, Locoplex®). For lower limb, advance current of 1.2 mA was used until nerve response was achieved at 0.5 mA to localize femoral and obturator nerves by anterior approach and sciatic nerve via posterior approach. For upper limb, a similar procedure was performed with supraclavicular or axillar approaches for nerve blockade. 20 ml of local anesthetic was infused over each nerve, using 0.375% levobupivacaine without epinephrine and 1% lidocaine with weight adjusted dose without reaching a maximal dose of 150 mg for levobupivacaine and 5 mg/kg for lidocaine. Absence of pain, paresthesia, dysesthesia or difficult infusion was verified during the administration of local anesthetic. Additionally, position of the needle was assessed by ultrasound guidance. To ensure randomization, an equilibrated list of values 0 and 1 was generated using randomization function of Matlab (The Mathworks Inc., Massachusetts, U.S.A.) version 2015a<sup>16</sup>, where 0 meant starting with Marsh model and 1 starting with Schnider. Then digital data collection of SE and RE was started every 5 s using the Datex/Ohmeda collect<sup>TM</sup> serial communication acquisition software for later processing using Matlab. M-Entropy indices were registered during a 4 min baseline period without propofol, then, the anesthesiologist was informed with which model to initiate the procedure according to the order generated by the list. A technique of TIVA through target controlled infusion (TCI) with B Braun laboratory infusion pump was used.<sup>7</sup> Induction was conducted with 5 ng/ml remifentanyl (Ultiva, Minto model) and after 3 min, 1% propofol-lipuro infusion started at an effect site target concentration of 2.5 µg/ml with either Marsh or Schnider model. An additional 1 mg/kg propofol bolus was administered for placement of the laryngeal mask. TCI with propofol was administered for a period of 20 min from the beginning of surgery (period A) after which the infusion was suspended for 20 min of washout period (W). Next, the propofol infusion was configured and started again with the remaining pharmacokinetic model until the end of the surgery (period B). W was established by observation of plasma levels estimated by the infusion pump during pilot trials (Fig. 1).



**Fig. 1 – Cross-over design.**

Source: Modified from Wellek et al. (2012).<sup>17</sup>

Sample size was determined using the parameters shown in Table 2. Using Eq. (1) for integration of variances.<sup>18</sup>

$$\sigma^2 m = \sigma_{BT}^2 + \sigma_{BR}^2 - (2 * \rho * \sigma_{BT} * \sigma_{BR}) + \sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2 = 19.22 \tag{1}$$

Source: Siyasinghe and Sooriyarachchi (2011).<sup>18</sup>

Considering type I error ( $\alpha = 0.05$ ), and 80% of power ( $\beta = 0.2$ ) to detect a expected difference in entropy values between groups of  $E = 10$  units, the parameters from the normal standard probability distribution A (Eq. (2)) and B (Eq. (3)) were determined using Matlab 2015a.<sup>16</sup>

$$A = \text{INV.Z} \left( 1 - \frac{\alpha}{2} \right) = 1.96 \tag{2}$$

$$B = \text{INV.Z}(1 - \beta) = 0.84 \tag{3}$$

Then calculation of the sample size is (Eq. (4))

$$n = \frac{(A + B)^2 * \sigma_m^2}{2 * E^2} = 14.48 \approx 15 \text{ patients} \tag{4}$$

Source: Siyasinghe and Sooriyarachchi (2011).<sup>18</sup>

For statistical analysis, output variances for each patient from the periods associated to pharmacokinetic models were averaged, an unpaired t-test was performed and implemented (Eq. (5)) to confirm the absence of carryover according to Wellek and Blettner.<sup>17</sup>

$$T_c = \sqrt{\frac{mn}{N}} \frac{\bar{C}(X) - \bar{C}(Y)}{\sqrt{(SQ_{CX} + SQ_{CY})/(N - 2)}} \tag{5}$$

Source: Wellek et al. (2012)<sup>17</sup>

**Table 2 – parameters for sample size calculation.**

Parameter	Description	Value
$\sigma_{BT}$	Standard deviation of patients in the same group of treatment.	10.0
$\sigma_{BR}$	Standard deviation of patients from the reference group.	10.0
$\rho$	Correlation between patients from treatment and control groups.	1.0
$\sigma_{WT}$	Standard error (within the patient) of the treatment group.	3.1
$\sigma_{WR}$	Standard error (within the patient) of the reference group.	3.1

Source: Data from pilot trials at C.U.S.

Where:

$m$ : number of patients in Marsh–Schnider group.

$n$ : number of patients in Schnider–Marsh group.

$N$ : total number of patients.

$\bar{C}(X)$ : mean of the sum of variances in Marsh–Schnider group.

$\bar{C}(Y)$ : mean of the sum of variances in Schnider–Marsh group.

$$SQ_{CX} : (C_1(X) - \bar{C}(X))^2 + \dots + (C_m(X) - \bar{C}(X))^2$$

$$SQ_{CY} : (C_1(Y) - \bar{C}(Y))^2 + \dots + (C_n(Y) - \bar{C}(Y))^2$$

Then, the differences between models were evaluated. Statistical significance was estimated using an unpaired t-test, this time comparing the mean of the differences of variances of the entropy indices for each model in every patient as shown in Eq. (6):

$$Td = \sqrt{\frac{mn}{N}} \frac{\bar{D}(X) - \bar{D}(Y)}{\sqrt{(SQ_{DX} + SQ_{DY})/(N - 2)}} \tag{6}$$

Source: Wellek et al. (2012)<sup>17</sup>

Where:  $\bar{D}(X)$ : mean of the difference of variances in Marsh–Schnider group

$\bar{D}(Y)$ : mean of the difference of variances in Schnider–Marsh group

Finally, post hoc power ( $1 - \beta$ ) was calculated as a function of different degrees of mean variance difference ( $\delta$ ).<sup>19</sup> Data processing and statistical tests were done with a function developed on Matlab (analysis\_pk.m) which takes as input arguments the times registered during data recollection and M-entropy series to calculate the variance of each period, then statistics test were applied.

## Results

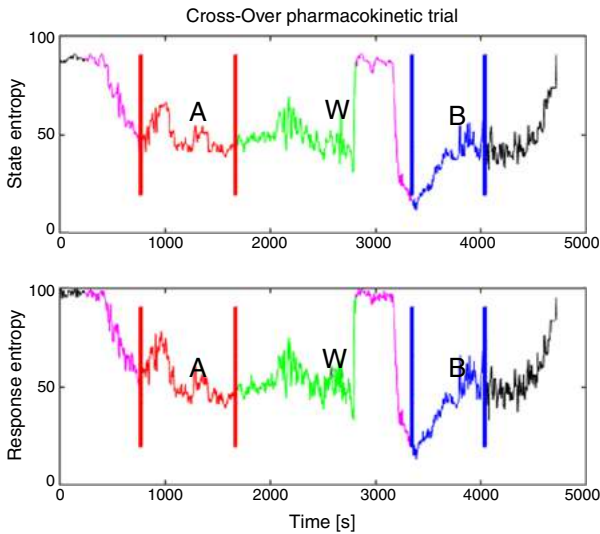
Eight patients were allocated initially to each group and underwent the described intervention. Data from two patients was excluded because the surgical time was not enough to complete the study design. The demographics of the population studied are presented in Table 3, organized according to the groups associated to the pharmacokinetic models

The periods for analysis were defined for each pharmacokinetic model, Fig. 2 shows the experimental design applied to one of the patients. After that, variance of the M-Entropy indices of Datex-Ohmeda (SE, RE) was determined for each

**Table 3 – Demographic description.**

	Marsh–Schnider, n = 7			Schnider–Marsh, n = 7		
	Age	Gender	Weight	Age	Sex	Weight
Mean	34	M: 5	66.71	32	M: 4	67
Deviation	11.57	F: 2	9.92	13.50	F: 3	11.80

Source: Data from patient collected at C.U.S.



**Fig. 2 – Experimental design applied to patient 6. (Induction with Schnider model, 72 kg, 1.64 m, 58 years, female.)** In purple is the delta time, defined from onset of propofol infusion with the first model until airway management, this time has the purpose that de data to be processed belongs to an anesthetized patient, not an awake patient or the transition sequence; A: in red is the first period defined from start of airway management until the end of propofol infusion with the first model; W: in green is the washout period from the end of the first period until the onset of propofol infusion with the remaining model; B: in blue is the second period from the onset of propofol infusion with the remaining model in the sequence to the end of infusion excluding the initial delta time. Source: Graphic produced by authors using Matlab 2015a.

period in both study groups. Median variance and respective standard deviation for SE in Marsh period was  $31.12 \pm 25.01$ , in Schnider period was  $21.97 \pm 36.76$ ; for RE in marsh period was  $30.54 \pm 49.24$ , and in Schnider period was  $43.97 \pm 50.34$ .

Table 4 – Variance differences.				
	Response Entropy, n = 7		State Entropy, n = 7	
	M-S	S-M	M-S	S-M
Median-Q2	24.93	10.29	33.66	21.89
Deviation	29.44	23.16	40.85	39.60

Source: Calculated variance differences from data collected from patients at C.U.S.

**Carryover effect pre-test**

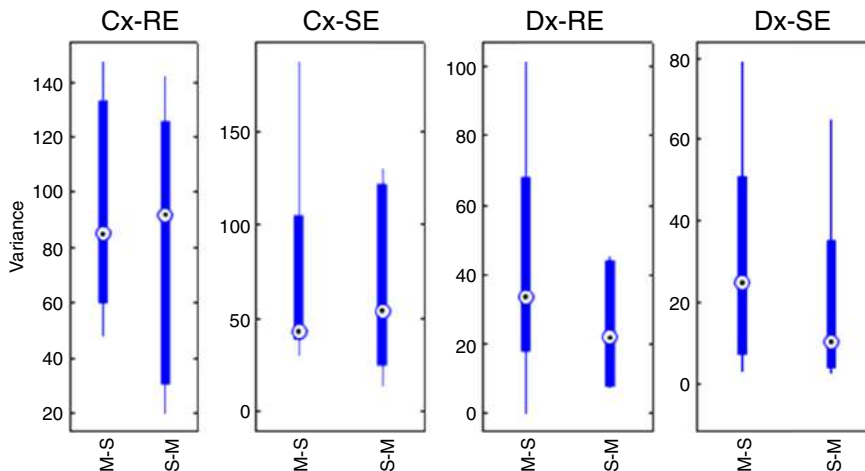
With the sum of the variances of each group, the pre-test for carryover effect between periods was implemented. The cumulative effect is reported in the form of median  $\pm$  standard deviation, for SE and sequence Marsh–Schnider,  $SE-C(X) = 42.80 \pm 57.14$ , sequence Schnider–Marsh  $SE-C(Y) = 53.70 \pm 48.52$ . Cumulative effect for RE- $C(X) = 84.89 \pm 39.63$ , and RE- $C(Y) = 91.93 \pm 48.90$ . Fig. 3 shows the box-plot of the cumulative effect for each group in the RE and SE series (Cx-RE, Cx-SE). There was no evidence of significant carryover effect between periods, two sided unpaired t-test for SE ( $p$ -value = 0.54,  $T = 0.63$ ) and RE ( $p$ -value = 0.92,  $T = -0.10$ ).

**Statistical test of differences**

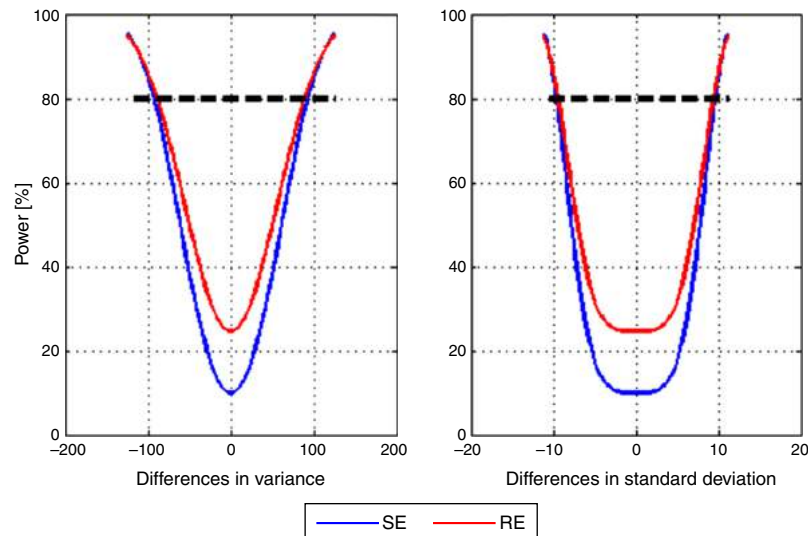
The difference of variance for each period in both groups was obtained (Table 4), Fig. 3 also displays box-plot of the differences between periods related to each Datex–Ohmeda indice (Dx-SE, Dx-RE).

The statistical Td (Eq. (2)) was calculated to detect significant differences in the SE an RE series between the two pharmacokinetic models, no significant difference was found in the mean variance of entropy indices between Marsh and Schnider pharmacokinetic models, two sided unpaired t-test for SE ( $p$ -value = 0.57,  $T = -0.58$ ) and RE ( $p$ -value = 0.51,  $T = -0.68$ ).

Lastly, post hoc power of the study to detect differences between the mean variance of the models with SE and RE



**Fig. 3 – Box-plots for the cumulative effects (Cx-RE, Cx-SE) and difference effects (Dx-RE, Dx-SE); M-S represents Marsh–Schnider sequence group and S-M represents Schnider–Marsh sequence group.** Source: Graphic produced by authors using Matlab 2015a.



**Fig. 4 – Post hoc power curve for SE (blue) and RE (red).** Source: Graphic produced by authors using Matlab 2015a.

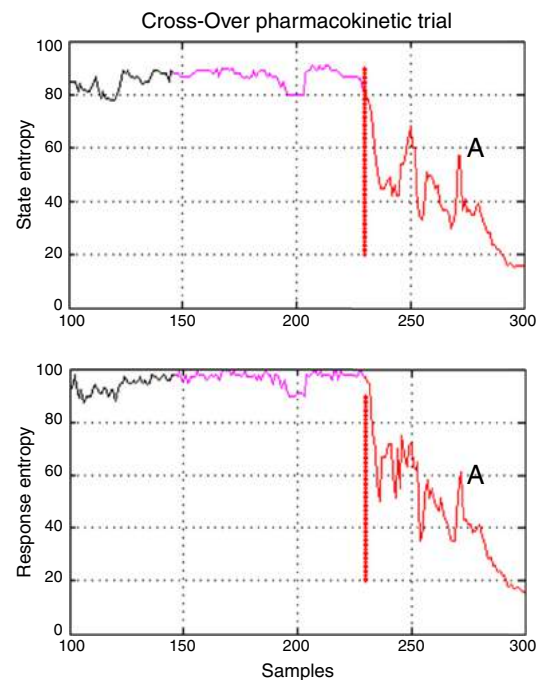
entropy was calculated. A vector differences from  $-125$  to  $125$  with  $2.5$  step increments in variance units was used. Fig. 4 shows the corresponding power curve for differences in mean variance and mean standard deviation. The particular case for a difference of  $100$  variance units, therefore  $10$  standard deviation units corresponds to a power of  $84.66\%$  for SE and  $85.99\%$  for RE.

## Discussion

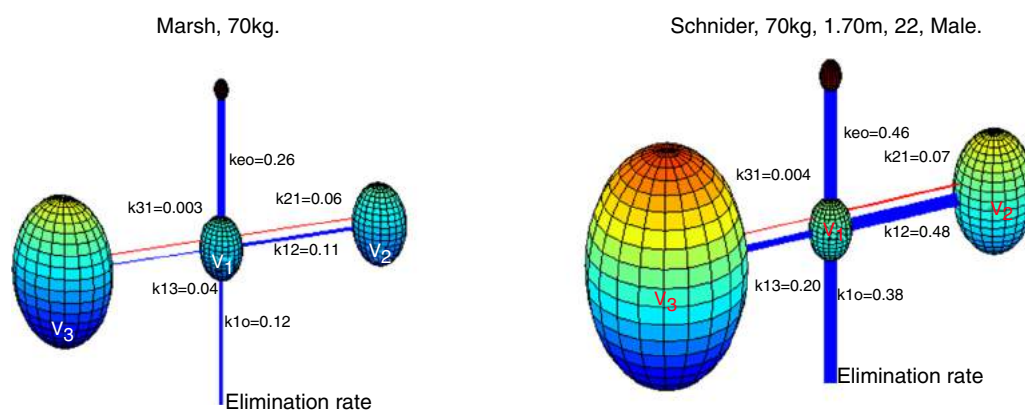
To the best knowledge of the authors, no studies were found that evaluated the mean variability of the general anesthesia in relation to the pharmacokinetic model used during total intravenous anesthesia with propofol. This was an initial limiting factor to determine the sample size and it was necessary to use estimated values for the parameters from the results of pilot trials. Cross-over design allows a reduced sample size because every subject is its own control, which lowers the inter-individual variability and the effect of covariates such as weight, age, and height. It was not considered necessary to maintain a double-blinding since none of the models is a “standard of care” which means there is no clear expectancy from the anesthesiologist about the results. Additionally the process was standardized so there was no supplementary management implemented, this way, the dosage of the infusions was controlled by the infusion pump according to the pharmacokinetic models and standard analgesic management was provided. In relation to possible bias from co-interventions, the initial pharmacokinetic model was revealed to the anesthesiologist right before onset of induction and after nerve blockade for regional anesthesia. Finally, response to intervention was measured and registered in an automated fashion without mediation from the anesthesiologist, and the M-entropy indices are an endpoint obtained from objective data which makes it less susceptible to bias.

There was one period of intervention with atypical values of variance in patient 3 (induction with Marsh model,  $60$  kg,  $1.72$  m,  $22$  ages, male). Further inspection of the entropy

graphs series (SE, RE) revealed a temporal gap in the indices in relation to the clinical assessment (airway placement), therefore, definition of the times for period A included entropy values (SE, RE) associated with an awake patient (Fig. 5) which produced in those cases the atypical values of variance. Data that exceeded the statistical threshold defined by quartiles ( $Q3 + 3*(Q3 - Q1)$ ) were initially considered atypical and excluded from the statistical analysis, but it was decided to



**Fig. 5 – Temporal gap on entropy indices seen on patient 3 from Marsh-Schnider group.** It shows that period A includes values of State and Response Entropy associated to an awake patient and the transition to an adequate anesthetic plane between  $40$  and  $60$  (Datex-Ohmeda); in purple is the delta time; A, in red is the first period. Source: Graphic produced by authors using Matlab 2015a.



**Fig. 6 – 3-D representation of Marsh and Schnider model for propofol. Based on published pharmacokinetics parameters.<sup>8,9</sup> The Marsh model,  $v_1 = 15.96$  L,  $v_2 = 32.41$  L,  $v_3 = 202.51$  L. The Schnider model,  $v_1 = 4.27$  L,  $v_2 = 31.02$  L,  $v_3 = 238$  L. Source: Graphic produced by authors using Matlab 2015a.**

not discard the information that outlier values may provide, data marked as atypical was included for analysis.

Median variance and respective standard deviation in entire dataset for SE in Marsh period was  $27.93 \pm 78.97$ , in Schnider period was  $20.26 \pm 39.45$ ; for RE in marsh period was  $34.01 \pm 123.08$ , and in Schnider period was  $36.03 \pm 60.59$ . An increment in the standard deviation of data point corresponding to the Marsh period were observed, although significant differences between pharmacokinetic models were not found ( $p > 0.05$ ), it was interesting to note that the outlier values produced a bigger impact on the groups that initiate the procedure with the Marsh model, this could be related to the difference in the pharmacodynamic parameter  $Keo$ , the lower value used in the marsh model ( $0.26 \text{ min}^{-1}$ ) in this study could provide an erroneous estimation of the propofol effect time, leading to an incorrect estimation of propofol dose. We used effect site target concentration for both models, it has been suggested that if the Marsh model is used in effect site targeting mode, it should be used with the faster  $keo$  of  $1.2 \text{ min}^{-1}$  recommended by Struys and colleagues.<sup>6,20</sup>

The estimated washout time can be considered enough for the drug administered during period A not to affect the results of period B. Even though the use of remifentanyl can modify depth of anesthesia, the present study focuses on analyzing the variation in entropy index and not on its mean value, thus, it is considered a constant administration for the whole intervention and in every patient to not affect the results of the study.

No information was found on the value of variance that could be considered clinically significant, and no statistically significant differences between the models were found for either of the entropy indices studied. Nevertheless, considering the range of appropriate anesthetic plane for this indices (40–60)<sup>12</sup> it can be reasoned that a value of variance under 100 could be tolerable because in spite of the fluctuations they would remain in an adequate range. Data analysis showed a power over 80% to detect differences of 100 units of variance between the models for State Entropy index, which means that even if there is a difference, the actual mean variability of depth of anesthesia between the two models is probably

not enough to define a clear superiority of one model in the clinical setting.

Absalom et al., maintain in their article that propofol infusion controlled by the Marsh model increases usage of propofol when compared to Schnider model, authors remark that the important question is not, which model delivers the largest or smallest dose of drug, but which one produces the more accurate predictions of plasma and effect site concentration. Fig. 6 presents a 3-D visualization of the multi-compartment models for propofol in a patient (70 kg, 170 cm, 25 years; male) programmed in Matlab software. Each compartment is represented by spheres according to respective volumes, a wider link between compartment represents a higher velocity constant, and thus a faster circulation of propofol between compartments, blue links represent velocity parameters from central compartment  $V_1$  to peripheral compartments  $V_2$ ,  $V_3$ , and the elimination rate; red links are the velocity parameters into  $V_1$ .

Although there was no evidence of significant difference in variability of depth of anesthesia provided by models, marked differences are observed in velocity constants, a faster circulation of propofol between compartments is provided by the schnider pharmacokinetic model, the wider blue link associated with  $Keo$  in Schnider model proposes a faster circulation of propofol from plasma to the effect site, the parameters  $v_1$ ,  $v_3$ ,  $k_{13}$ ,  $k_{31}$  are fixed; the compartment  $v_2$  is inversely proportional to age, the elimination rate constant varies in a complex way with weight, height, and LBM. The Marsh model considers the same velocity constants for all kinds of patients, compartment volumes are proportional to weight, and it has been shown to under-predict plasma propofol concentration in the elderly.<sup>21</sup> This fact, and the data found by the present study points toward a potential advantage of Schnider model, which adjust parameters according to patient age, height, LBM, and gender.

The development of the pharmacokinetic models<sup>3,4</sup> did not include severely obese patients, for the case of a 96 kg, 1.70 m, 22 years, male person, the only difference in the Schnider model would be an increment in the elimination rate constant; the Marsh model would considers bigger compartments



but the same elimination rate, and velocity constants between compartments. It is important to keep testing determinants of the efficacy of the models and use the TCI pumps with caution in different types of population because their behavior according to individual characteristics such as the severely obese patient, or variables such as cost-effectiveness could end up tilting the scale.

## Ethical disclosures

**Protection of human and animal subjects.** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

**Confidentiality of data.** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Right to privacy and informed consent.** The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

## Funding

This study was funded by Colombian Society of Anesthesiology and Reanimation, in the contest modality of investigation proposals.

## Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

## REFERENCES

- Cole CD, Gottfried ON, Gupta DK. Total intravenous anesthesia: advantages for intracranial surgery. *Neurosurgery*. 2007;61:369-78.
- Hans P, Bonhomme V. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19:498-503.
- Yasny JS, White J. Environmental implications of anesthetic gases. *Anesth Prog*. 2012;59:154-8.
- Lauder GR. Total intravenous anesthesia will supercede inhalational anesthesia in pediatric anesthetic practice. *Pediatr Anesth*. 2015;25:52-64.
- Tafur LA, Lema E. Anestesia total intravenosa. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2010;38:215-31.
- Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MMRF. Pharmacokinetic models for propofol – defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth*. 2009;103:26-37.
- B.Braun. B.Braun Space Infusion Pumps [Internet]. Space System – Technical Data [cited 2015 Oct 1]. p. 7. Available from: <http://www.space.bbraun.com/documents/Space-System.Technical.Data.1.pdf>.
- Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1991;67:41-8.
- Schnider T, Minto C, Pedro L, Dds DB, Steven L, Elizabeth J. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers methods study design. *Anesthesiology*. 1998;88:1170-82.
- Landers R, Wen P, Pather S. Depth of anaesthesia: measuring or guessing? IEEE International Conference on Nano/Molecular Medicine and Engineering, IEEE NANOMED. 2010. p. 76-81.
- Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89:980-1002.
- Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the EntropyTM algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5TM Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:154-61.
- Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte Esch J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;101:1283-90.
- Hasak L, Wujtewicz M, Owczuk R. Assessment of the depth of anaesthesia during inhalational and intravenous induction of general anaesthesia. *Anesthesiol Intensive Ther*. 2014;46:274-9.
- Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H. Response entropy increases during painful stimulation. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2005;17:86-90.
- The MathWorks Inc. Statistics and Machine Learning Toolbox TM User's Guide r2015a;2015:7916 p.
- Wellek S, Blettner M. On the proper use of the crossover design in clinical trials. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:276-81.
- Siyasinghe NM, Sooriyarachchi MR. Guidelines for calculating sample size in 2 x 2 crossover trials: a simulation study. *J Natl Sci Found Sri Lanka*. 2011;39:77-89.
- Walpole RE, Myers RH, Myers SL. In: Roig PE, Bonilla J, Ávalos Ó, editors. Probabilidad y estadística para ingenieros. 6th ed. Prentice-Hall Hispanoamericana SA; 1999. p. 752.
- Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Vesichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology*. 2000;92:399-406.
- Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a "Diprifusor" TCI system. *Anaesthesia*. 1998;53 Suppl. 1:61-7.

## Nonlinear analysis of the electroencephalogram in depth of anesthesia

### Análisis no lineal de la señal de electroencefalograma en profundidad anestésica

*Oscar Leonardo Mosquera-Dussan*<sup>1\*</sup>, *Daniel Alfonso Botero-Rosas*<sup>1</sup>,  
*Mauricio Cagy*<sup>2</sup>, *Ruben Dario Henao-Idarraga*<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación PROSEIM, Universidad de La Sabana. Campus del Puente del Común, Km. 7, Autopista Norte de Bogotá. Apartado: 140122. Chía, Colombia.

<sup>2</sup> Instituto Alberto Luiz Coimbra de Posgrado e Investigación en Ingeniería (COPPE), Universidad Federal de Río de Janeiro. Av. Horácio Macedo 2030, Ciudad Universitaria. C.P. 21941-914. Río de Janeiro, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Anestesia, Clínica Universidad de La Sabana. Campus del Puente del Común, Km. 7, Autopista Norte de Bogotá. Apartado: 140122. Chía, Colombia.

(Received December 13, 2013; accepted February 09, 2015)

#### Abstract

Digital signal processing of the electroencephalogram (EEG) became important in monitoring depth of anesthesia (DoA) being used to provide a better anesthetic technique. The objective of this work was to conduct a review about nonlinear mathematical methods applied recently to the analyses of nonlinear non-stationary EEG signal. A review was conducted showing time- and frequency-domain nonlinear mathematical methods recently applied to EEG analysis: Approximate Entropy, Sample Entropy, Spectral Entropy, Permutation Entropy, Wavelet Transform, Wavelet Entropy, Bispectrum, Bicoherence and Hilbert Huang Transform. Some algorithms were implemented and tested in one EEG signal record from a patient at The Sabana University Clinic. Recently published results from different methods are discussed. Nonlinear techniques such as entropy analysis in time domain and combination with wavelet transform, and Hilbert Huang transform in frequency domain have shown promising results in classifications of depth of anesthesia stages.

-----**Keywords:** depth of anesthesia monitoring, EEG features extraction, nonlinear complexity analyses, digital signal processing

---

\* Corresponding author: Oscar Leonardo Mosquera Dussan, e-mail: oscar88leonardo@gmail.com  
DOI: 10.17533/udea.redin.n75a06

## Resumen

El procesamiento digital de la señal de electroencefalograma (EEG) ha tomado importancia en el monitoreo de profundidad anestésica, contribuyendo a una mejor técnica anestésica. El objetivo es realizar una revisión de métodos matemáticos no lineales aplicados recientemente al análisis de EEG la cual presenta características no lineales y no estacionarias. Una revisión fue desarrollada abarcando métodos matemáticos no lineales en el dominio del tiempo y frecuencia, los cuales han sido aplicados recientemente al análisis de EEG: Entropía Aproximada, Entropía Muestral, Entropía Espectral, Entropía Permutada, Transformada Wavelet, Entropía Wavelet, Bispectro, Bicoherencia y Transformada Hilbert Huang. Los algoritmos implementados fueron probados en un registro EEG de un paciente en la Clínica Universidad de La Sabana. Resultados publicados en la literatura a fin del tema son discutidos. Técnicas no lineales como el análisis de entropía, y la combinación con transformadas Wavelet y Hilbert Huang en el dominio de la frecuencia han presentado resultados prometedores en clasificación de estados de profundidad anestésica.

-----*Palabras clave:* monitoreo de profundidad anestésica, extracción de patrones EEG, análisis no lineal de complejidad, procesamiento digital de señales

## Introduction

General anesthesia (GA) is defined as a drug-induced loss of consciousness during which patients are not arousable, even by painful stimulation [1]. GA takes an important role in surgical procedures; an anesthetic overdose may lead to coma, drug-associated toxicities and even death. On the other hand, a light anesthetic dose may lead to the well-known event of intraoperative awareness, which can cause sleep disorders, depression, night terrors, hospital fears, and post-traumatic stress disorder [2-4].

Electroencephalographic (EEG) measures reflect the state of the central nervous system, and it has been widely used for monitoring depth of anesthesia. Electronic EEG indexes were developed based on observation that, in general, EEG of an anesthetized patient change from high frequency low amplitude during consciousness to low frequency high amplitude when deeply anesthetized. It is also noted that, during the anesthesia process, the human consciousness weakens gradually, as well as the brain activity

level. In the thermodynamic perspective, the degree of EEG chaos is reduced. Therefore, the concept of “entropy” is introduced into the field of EEG signal processing [5-9].

In the 90s, bispectral analysis, a type of mathematical processing commonly used in geophysics and oil prospecting was used to process the EEG signal. Bispectral Index technology (BIS) was developed from a closed algorithm and suggested to monitor brain activity in answer to different combinations of anesthetics. However, the bispectral analysis parameter used by BIS is the bispectrum, which by definition reflects not only the degree of phase coupling, but also the EEG amplitude. The bicoherence represents the normalization of the bispectrum, and as such is independent of signal amplitude; therefore, it could provide a more appropriate measure of phase coupling [10, 11].

Wavelet Transform (WT) is a popular method for EEG signal analysis in the frequency domain, which provides a constant resolution for all the frequencies; the WT provides multiresolution

scale, i.e. different frequencies are analyzed with different resolutions. the WT has been implemented in the depth of anesthesia monitoring with promising results [12-15]. A relative recent method called Hilbert Huang Transform has been applied to the field of signal processing [16]. This transform involves a signal decomposition based on the local characteristic of the data; therefore, it was designed specifically for analyzing data from nonlinear and non-stationary processes, which perfectly suits the characteristics of the EEG signal. Combination of the Hilbert frequency representation and the spectral entropy has been called Hilbert Huang Spectral Entropy [17]. In the present review, an EEG record with sampling frequency of 300Hz from a patient at The Sabana University Clinic, with previous informed consent, was used to test the algorithms and provide a better understanding.

### Entropy analysis

**Approximate Entropy:** mathematically, two input parameters must be chosen to compute the approximate entropy [18] of the EEG sequence ( $S_{EEG}$ ); given the pattern length ( $m$ ) and the criterion of similarity ( $r$ ). Then, two different patterns are similar if the difference between corresponding measurements in the patterns is less than the criterion of similarity (Eq. 1).

$$|S_{EEG}(s_1 + k) - S_{EEG}(s_2 + k)| < r, \quad 0 \leq k < m \quad (1)$$

Where:

$s_1$  is the start point for pattern 1 ( $pm(1)$ );

$s_2$  is the start point for pattern 2 ( $pm(2)$ );

$k$  is the variable that runs through the pattern.

Consider the set  $PM = [pm(1), pm(2), pm(3), \dots, pm(N-m+1)]$  formed by all patterns of specific length within the  $S_{EEG}$ , then  $C_{im}(r)$  is defined as the fraction of patterns that resemble a specific pattern of the same length (Eq. 2).

$$C_{im}(r) = \frac{n_{im}(r)}{N - m + 1} \quad (2)$$

where:

$N$  is the length of  $S_{EEG}$ ;

$n_{im}(r)$  is the number of patterns in  $PM$  that are similar to  $pm(i)$ .

$C_{im}(r)$  is calculated for each pattern in the set  $PM$ , and  $C_m(r)$  is defined as the mean of these  $C_{im}(r)$  values, expressing the prevalence of repetitive patterns of length  $m$  in  $S_{EEG}$ .

The  $ApEn$  estimates the logarithmic likelihood that the next intervals after each of the patterns will differ (Eq. 3).

$$ApEn(S, m, r) = \ln \left[ \frac{C_m(r)}{C_{m+1}(r)} \right] \quad (3)$$

**Spectral Entropy:** the spectral entropy (GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI) describes the irregularity, complexity or unpredictability characteristic of a signal. The Datex-Ohmeda S/5 entropy Module (Datex-Ohmeda, Inc., Madison, WI) is of public domain [19]. The concept of spectral entropy originates from a measure of information called Shannon entropy; when applied to the power spectrum of a signal, spectral entropy is obtained. In order to calculate the spectral entropy, the Fast Fourier Transform (FFT) is considered to obtain the spectrum. Mathematically, the following steps are required to compute the spectral entropy within a particular frequency range  $\{f_1, f_2\}$ . First, from the FFT, the power spectrum is calculated by squaring the amplitudes of each element of the Fourier transform (Eq. 4).

$$P(f_i) = X(f_i) \cdot X^*(f_i) \quad (4)$$

Where:

$P(f_i)$  is the power spectrum of the signal;

$X(f_i)$  is the complex frequency components of the FFT;

$X^*(f_i)$  is the conjugate complex of the FFT components.

Then, the power spectrum is normalized (Eq. 5) so that the sum of the normalized power spectrum over the selected frequency region  $\{f_1, f_2\}$  is unitary:

$$\sum_{f_i=f_1}^{f_2} P_n(f_i) = C_n \sum_{f_i=f_1}^{f_2} P(f_i) = 1 \quad (5)$$

The Shannon function is applied to calculate the spectral entropy corresponding to the frequency range  $\{f_1, f_2\}$  (Eq. 6):

$$S(f_1, f_2) = \sum_{f_i=f_1}^{f_2} P_n(f_i) \log\left(\frac{1}{P_n(f_i)}\right) \quad (6)$$

Thereafter, the entropy value is normalized (Eq. 7) to range between 1 (maximum irregularity) and 0 (complete regularity). An algorithm for spectral entropy was implemented in Matlab, Figure 1 illustrates the process described before.

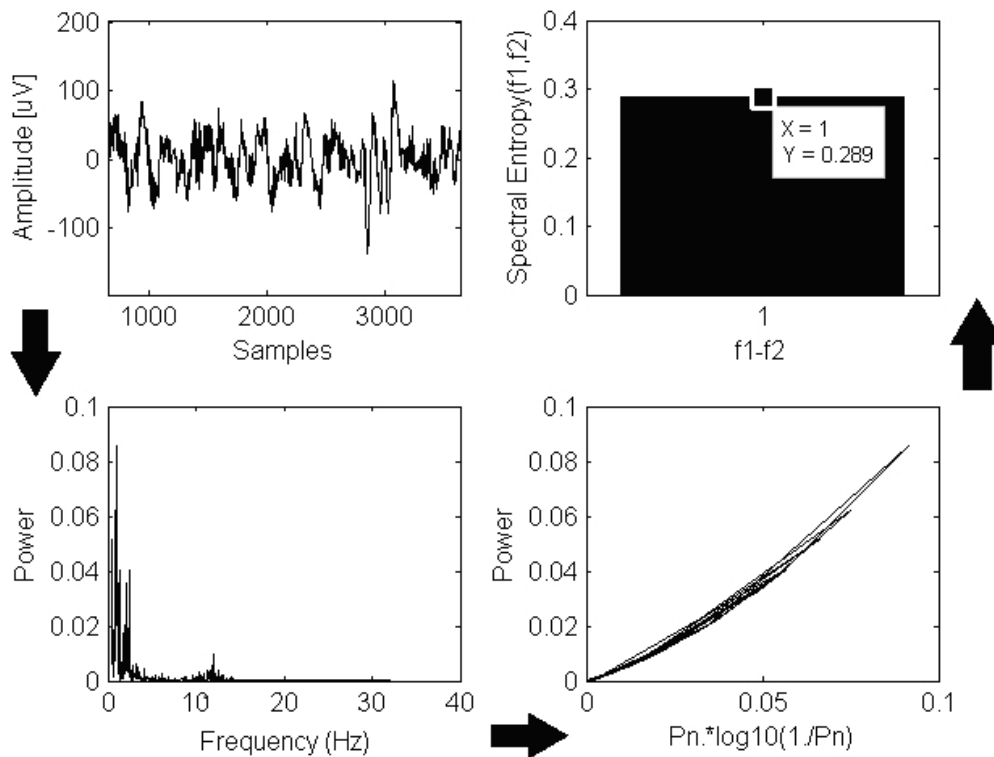
$$S_N(f_1, f_2) = \frac{S(f_1, f_2)}{\log(N(f_1, f_2))} \quad (7)$$

Where:

$S_N(f_1, f_2)$  is the Normalized Spectral Entropy;

$S(f_1, f_2)$  is the Spectral Entropy;

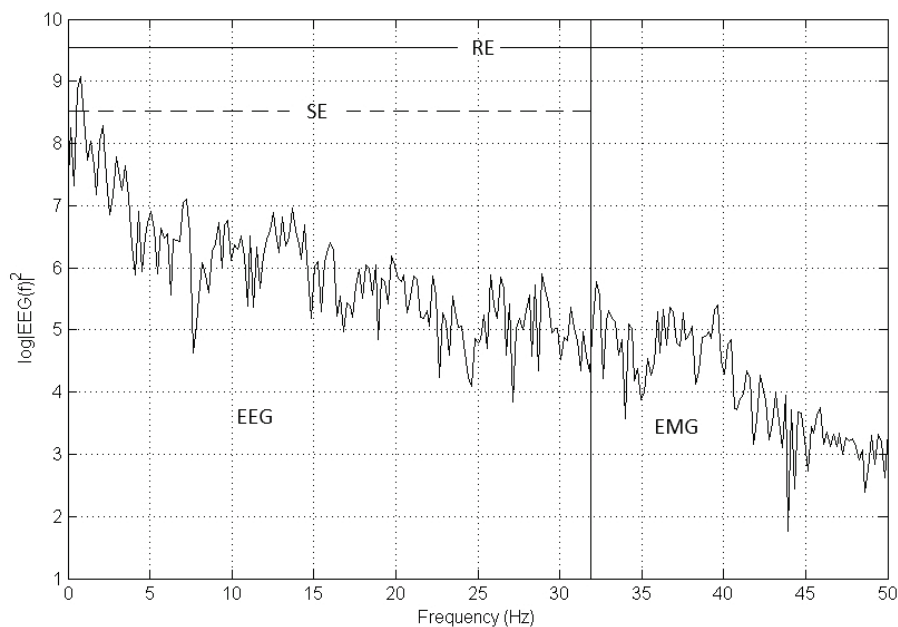
$N(f_1, f_2)$  is the number of frequency components between  $f_1$  and  $f_2$ .



**Figure 1** Spectral entropy computation principle calculated in a segment of an EEG record from The Sabana University Clinic

In real time, signals are analyzed within a finite time window (epoch) of a selected length; the time window is moved step by step to provide updated estimates of the spectrum. In order to optimize the tradeoff between time and frequency resolution, the Entropy Module considers a set of window lengths chosen in such a manner that each frequency component is obtained from a time window that is optimal for that particular frequency. Hence, information is extracted from the signal as fast as possible [19].

*Response Entropy and State Entropy*: the spectral entropy implemented in the *M*-entropy module is a combined analysis of EEG and EMG signals. Two spectral entropy indexes are calculated (Figure 2): (1) State Entropy (SE), computed over the frequency range {0.8-32} Hz, including the EEG dominant spectrum, and (2) Response Entropy (RE), computed over the frequency range {0.8-47} Hz, including the EEG dominant spectrum and the EMG dominant spectrum.



**Figure 2** Concept of State Entropy and Response Entropy in the power spectrum of an EEG record from The Sabana University Clinic

SE primarily reflects the cortical state of the patient, and RE is useful as an indicator of frontal EMG activity. Sudden appearance of EMG signal data often indicates that the patient is responding to some external stimulus, such as a painful stimulus (i.e. nociception) due to some surgical event. Such a response may result if the level of analgesia is insufficient. If stimulation continues and no additional analgesic drugs are administered, it is highly likely that the level of

hypnosis eventually starts to lighten. EMG can thus provide a rapid indication of impending arousal.

*Permutation Entropy*: Permutation Entropy (PE) was introduced as a complexity parameter for time series based on comparison of neighboring values; the advantages are its simplicity, extremely fast calculation and robustness [20]. The algorithm to compute the PE can be divided into four basic steps [21]:

1. Fragment the continuous EEG signal into segments containing  $m$  samples ( $m$  is called the embedding dimension); for a given embedding dimension  $m = 3$  there will be  $m!$  Possible permutations called motifs, so in this case six different motifs are obtained.
2. Identify each motif as belonging to one of the six different categories.
3. Obtain the probability of occurrence of each motif in the signal ( $p_i$ ) by counting the number of motifs of each of the six different categories.
4. Apply the standard Shannon uncertainty formula to calculate the PE of the resultant normalized probability distribution of the motifs (Eq. 8):

$$PE = -\frac{\sum(p_i \cdot \ln(p_i))}{\ln(\text{number of motifs})} \quad (8)$$

### Frequency-domain analysis

**Wavelet Transform:** A wave is an oscillating function of time or space and is periodic. In contrast, wavelets are localized waves. They have their energy concentrated in time or space and are suited to analysis of transient signals. While Fourier Transform uses waves to analyze signals, the Wavelet Transform (WT) uses wavelets of finite energy. In general, the signal to be analyzed is multiplied with a wavelet function, and then the transform is computed for each segment generated. The width of the wavelet function changes with each spectral component. The Continuous Wavelet Transform (CWT) is provided in equation 9.

$$X_{WT}(\tau, s) = \frac{1}{\sqrt{|s|}} \int x(t) \varphi\left(\frac{t-\tau}{s}\right) dt \quad (9)$$

where

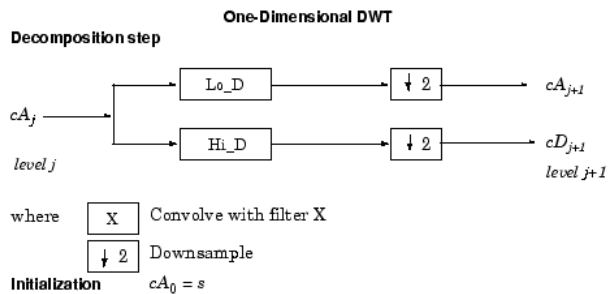
$x(t)$  is the signal to be analyzed;

$\varphi(t)$  is the mother wavelet or basis function;

$s$  is the inverse of frequency or the scaling parameter;

$\tau$  is the translation parameter.

All the wavelet functions used in the transformation are derived from the basis function through translation (shifting) and scaling (dilation or compression). The translation parameter relates to the location of the wavelet function as it is shifted through the signal, corresponding to time information, while the scale parameter corresponds to frequency information. Scaling either dilates or compresses a signal. Large scales (low frequencies) dilate the signal and provide global information hidden in the signal, while small scales (high frequencies) compress the signal and provide detailed information about the signal. In the case of DWT, a time-scale representation of the digital signal is obtained using digital filtering techniques. The signal is passed through filters with different cutoff frequencies at different scales. The resolution is determined by the filtering operations and the scale by upsampling and downsampling operations (Figure 3). The *Mallat* algorithm [22] computes the DWT by successive lowpass and highpass filters applied to the discrete time domain signal.

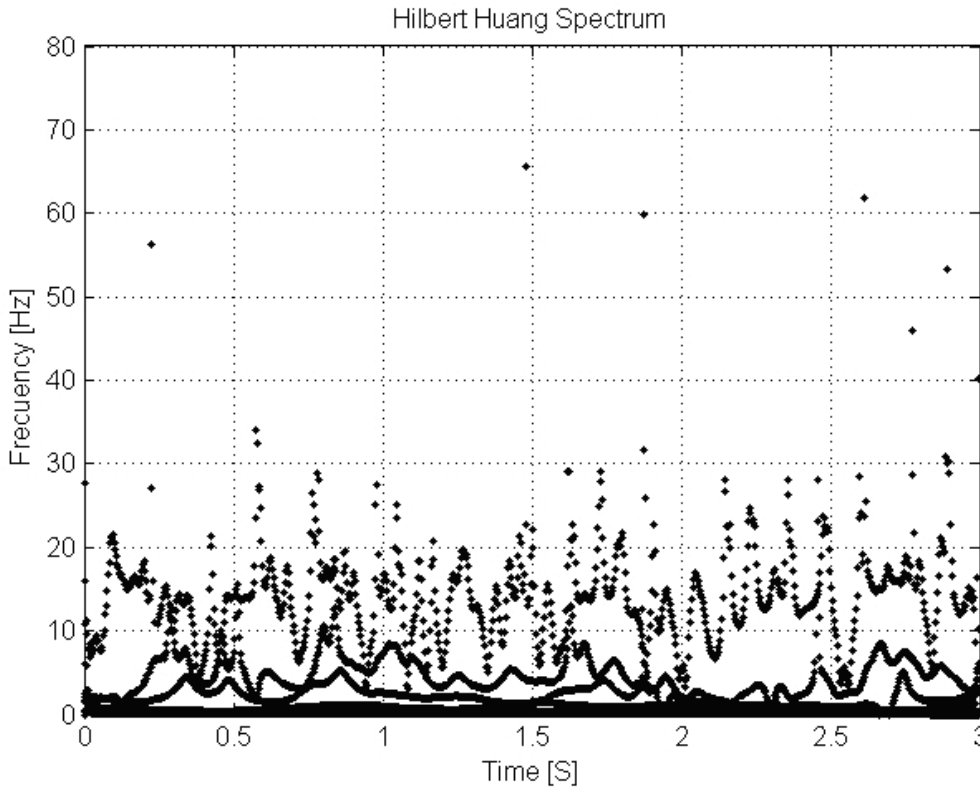


**Figure 3** DWT based on successive low pass (Lo\_D) and High pass (Hi\_D) digital filters and downsampling operations.  $s$ : signal to be decomposed,  $cA_j$ : Approximation coefficient,  $cD_j$ : detail coefficient

**Hilbert Huang Transform:** Hilbert Huang Transform (HHT) is the NASA's designated name for the combination of Empirical Mode

Decomposition (EMD) and the Hilbert spectral analysis (HSA). The decomposition is based on the local characteristic time scale of the data. Therefore, it was designed specifically for analyzing data from nonlinear and non-stationary processes. A clear example is the EEG signal analysis. When EMD is applied to a signal, any complicated data set can be decomposed into a finite number of components, called Intrinsic Mode Functions (IMF), defined

as any function having the same (or differing at most by one) numbers of zero crossing and extrema, and also having symmetric envelopes defined by the local maxima and minima. With the Hilbert Transform (HT), the IMF's provides instantaneous frequencies as a function of time. The final representation of the result is an energy-frequency-time distribution, called the Hilbert Spectrum (Figure 4).



**Figure 4** The final representation of the HHT of an EEG record (from The Sabana University Clinic) is the Hilbert Spectrum, Frequency-Time-Power

*Empirical Mode Decomposition:* HHT is based on an empirical approach; the first part is the decomposition of the analyzing signal into IMF's. An IMF is defined as a function that satisfies the following requirements:

1. In the whole data set, the number of extrema and the number of zero-crossings must either be equal or differ at most by one.
2. At any point, the mean value of the envelope defined by the local maxima and the envelope defined by the local minima is zero.



Note that, instead of constant amplitude and frequency in a simple harmonic component, an IMF can have variable amplitude and frequency along the time axis, which is useful for nonlinear nonstationary EEG analysis. The EMD decomposing process begins with the calculation of the upper and lower envelopes. For the upper envelope all the local maxima are connected by a cubic spline. The procedure is repeated for the local minima to obtain the lower envelope. The envelopes mean are taken and are observed in Figure 5. The first component is defined as (Eq. 10):

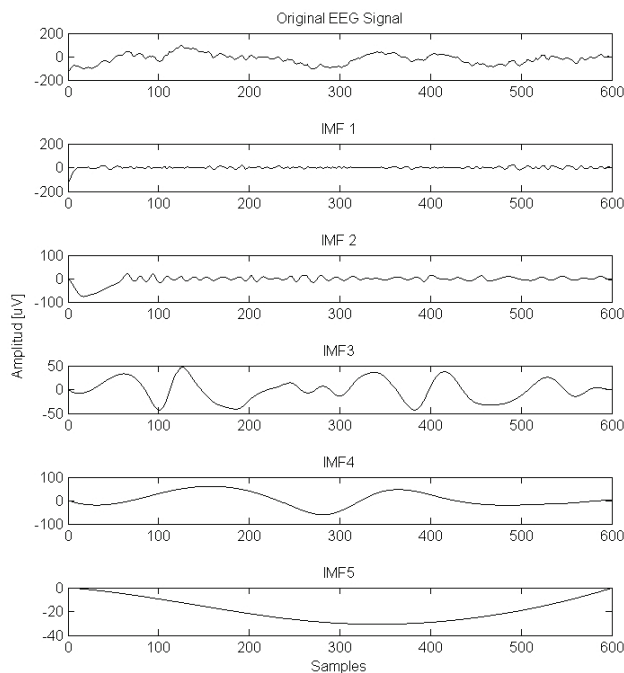
$$h_1 = x(t) - m_1 \quad (10)$$

Where

$x(t)$  is the signal;

$m_1$  is the mean of the upper and lower envelopes;

$h_1$  is the first component.



**Figure 5** Empirical Mode Decomposition in a 3 seconds segment of an EEG record from The Sabana University Clinic

The first component ( $h_1$ ) is treated as a proto-IMF, and it follows the sifting process up to  $k$  times. For each sifting step, the resulting component is the next corresponding data (Eq. 11):

$$h_{1k} = h_{1(k-1)} - m_{1k} \quad (11)$$

The sifting process will stop only if for  $S$  consecutive times the numbers of zero-crossings and extrema stay the same, and are equal or at most differ by one, the first IMF component is presented in equation 12.

$$c_1 = h_{1S} \quad (12)$$

The first IMF should contain the finest scale or the shortest period component of the signal; in the next step, IMF is separated from the rest of the data and a residue is obtained (Eq. 13).

$$r_1 = x(t) - c_1 \quad (13)$$

Then the residue is treated as the new data and submitted to the same sifting process described before. The sifting process stops finally when the residue becomes a monotonic function from which no more IMF can be extracted, finally the EMD of a signal  $x(t)$  is presented as equation 14.

$$x(t) = \sum_{j=1}^n c_j + r_n \quad (14)$$

The instantaneous amplitude ( $a$ ) and the instantaneous frequency ( $\omega$ ) can be computed using the Hilbert Transform (Eq. 15). A complex analytic function is defined taking the original signal (IMF) as the real part, and the imaginary part is the principal Cauchy value (denoted by  $P$ ) of the improper integral in equation 16. The equation 17 shows the relationship between polar and rectangular form.

$$z(t) = IMF(t) + j \cdot y(t) = a(t) \cdot e^{j\theta(t)} \quad (15)$$

Where,  $j = \sqrt{-1}$

$$y(t) = \frac{1}{\pi} P \int_{-\infty}^{\infty} \frac{IMF(\tau)}{t - \tau} d\tau \quad (16)$$

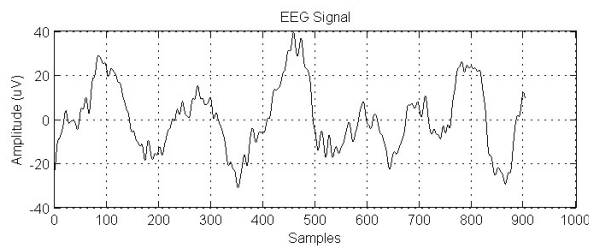
$$a(t) = \sqrt{IMF^2 + y^2}; \theta = a \tan\left(\frac{y}{IMF}\right); \omega = -\frac{d\theta}{dt} \quad (17)$$

### Bispectrum and Bicoherence

*Bispectrum:* Based on the Fourier transform; it quantifies the relationship between the underlying sinusoidal components of the EEG. Specifically, bispectral analysis examines the relationship between the sinusoids at two primary frequencies,  $f_1$  and  $f_2$ , and a modulation component at the frequency  $f_1+f_2$ . This set of three frequency components is known as a triplet ( $f_1, f_2$  and  $f_1+f_2$ ). Calculation of the bispectrum begins with an FFT to generate complex spectral values,  $X(f)$ . For each possible triplet, the complex conjugate of the spectral value at the modulation frequency is multiplied against the spectral value of the primary frequencies of the triplet (Eq. 18):

$$B(f_1, f_2) = |X(f_1) \cdot X(f_2) \cdot X(f_1 + f_2)| \quad (18)$$

If there is large spectral magnitude at each frequency in the triplet, and if the phase angles are aligned, then the product will be large; if one of the sinusoidal components is small or absent or if the phase angles are not aligned, the product will be small. An example is illustrated in Figure 6:



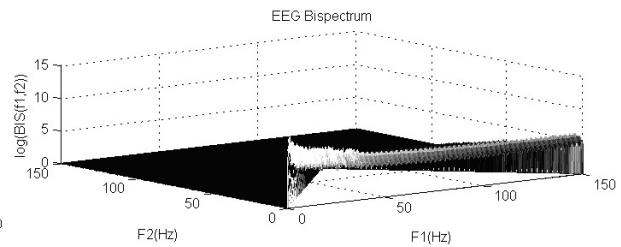
The bispectrum incorporates both phase and power information; it can be decomposed to separate the magnitude of the members of the triplet, as the real triple product (Eq. 19), and the phase information, as the bicoherence (Eq. 20).

$$RTP(f_1, f_2) = |X(f_1)|^2 \cdot |X(f_2)|^2 \cdot |X(f_1 + f_2)|^2 \quad (19)$$

$$BIC(f_1, f_2) = \frac{B(f_1, f_2)}{\sqrt{RTP(f_1, f_2)}} \quad (20)$$

A high bicoherence value indicates that there is a phase coupling within the triplet. Strong phase coupling implies that the sinusoidal components at  $f_1$  and  $f_2$  may have a common generator, or that the neural circuit they drive may, through some nonlinear interaction, synthesize a new dependent component at the modulation frequency [23].

BIS index uses a parameter called SynchFastSlow derived from bispectral analysis. Which is the logarithmic relation between the sum of all bispectrum peaks in bands from 0.5 to 47 Hz and 40 to 47 Hz. BIS number is obtained from weighted analysis of four sub parameter: burst suppression ratio, QUAZI suppression, beta relative power and fast/slow synchronization [24]. A comparison study with clinical assessment of level of sedation show that EEG-based monitors cannot reliably distinguish between light and deep sedation [25].



**Figure 6** Bispectrum representation of an EEG record from a patient with GA, higher BIS values are observed in the low frequency region. The only group of frequency combinations to calculate bispectrum is represented by a triangle; the possible combinations out of the triangle are not necessary due to symmetry, and the possible modulation frequency is limited to frequencies less than half of sampling frequency.

## Discussion

It has been suggested that entropy measures correctly classify the depth of anesthesia. The use of PE and ApEn to classify between 'awake' and 'anesthetized' state from the EEG of patients recovering from general anesthesia has been investigated [8]. Entropy measures were estimated over 2-s non-overlapping windows; for PE the embedding dimension was  $m=3$  and the parameters  $r$  and  $m$  were set as 0.1 and 2, respectively, to calculate ApEn. Results show that there is no significant difference between linear and nonlinear support vector machine classification, which implies that both measures provide linearly separable features and mean classification accuracy greater than 96%. Thus the authors conclude that there is no need for a complex nonlinear classifier to be used. PE and ApEn show similar high performance, although ApEn is more computationally complex and its estimation takes longer than PE.

In a comparison study [5], the following entropy methods: spectral entropy, approximate entropy, sample entropy and permutation entropy, were used to track changes from continuous EEG to burst suppression in a surrogate analysis from a 40-years old male patient to test the sensitivity of measures to phase randomization and amplitude adjusting. Entropy measures were calculated in a moving window of length 4s and the step size was 1s,  $m=2$ ,  $r=0.2SD$  (Standard deviation over the whole signal and it was also calculated over the segment). The symbol length parameter was set to 4 in the calculation of PE; it was highly sensitive to phase information and nonlinearities. Another comparison study of nonlinear features shows that with deepening of anesthesia degree, approximate entropy, Shannon entropy, and Lempel-Ziv complexity from EEG signal decrease gradually [6].

The introduction of nonlinear Entropy provided a new perspective to EEG analysis. Several techniques such as Artificial Neural Networks, logistic regression and support vector machine could be used to develop a model for anesthesia

monitoring for classification of anesthesia depth level.

In a frequency domain, the degree of phase coupling between different spectral components has been studied as a marker of nonlinear EEG generators and is claimed to be an important aspect of BIS technology (Aspect Medical, USA). A study done by [10] evaluates the performance of the BIS and the bicoherence (BIC), since BIC is the most direct measure of phase coupling not affected by the components amplitudes, in order to analyze the interactions between frequency bands, the bifrequency plane was divided into regions. The biggest changes in the bicoherence values across depth of anesthesia states (10 states were clinically defined) occurred in the lower bifrequency regions (delta and theta). These results coincide with other works [11]. The ability to track graded changes in levels of anesthesia was significantly smaller than that obtained by BIS values, which indicates that the use of only Bicoherence parameters of any bifrequency region to monitor depth of anesthesia was inferior to BIS technology.

Wavelet entropy is defined as the application of the Shannon function to each frequency scales in the wavelet domain; this technique has been implemented with some variations [12-14]. The importance of preprocessing the EEG signal was remarked; in order to reduce the amplitude effect in the brain waves, detrend of each epoch by its mean value and normalization by energy of the signal was applied [12]. This normalization minimizes the effect of signal amplitude on the frequency content, which leads to a better performance of the index. EOG and ECG are removed by wavelet techniques. Authors also suggest a method to choose the mother wavelet proposed by [15], the wavelet which maximizes the correlation coefficient between EEG signal, and the wavelet filter would be selected as the optimum mother wavelet. The study [14] combined wavelet transform, eigenvector and normalization techniques to develop a ZDoA Index which corresponds one of the five depths of anesthesia states to very deep anesthesia,

deep anesthesia, moderate anesthesia, light anesthesia and awake. Simulation results based on real anesthetized EEGs demonstrate that the new index generally parallels the BIS index. In particular, the ZDoA index is often faster than the BIS index to react to the transition period between consciousness and unconsciousness for their data set in particular.

On the other hand, one of the advantages of the HHT is that it can break down a complicated EEG signal without a predefined basis function, such as sine or wavelet function, into several oscillatory functions that are embedded in the EEG signal, so it could provide a more precise time-frequency-scale representation. Combination of HHT and entropy analysis was done by [17]. They applied the Shannon entropy concept to the Hilbert-Huang spectrum, so a new entropy index could be obtained and was denoted as Hilbert-Huang Spectral entropy (HHSE). Consistent with the SE and RE in the M-Entropy Module (ME-SE/RE), authors proposed HHSE state entropy (HHSE-SE) computed over the frequency range  $\{0.8-32\text{Hz}\}$ , and HHSE response entropy (HHSE-RE) computed over  $\{0.8-47\text{Hz}\}$ . Results show that HHSE-SE/RE and ME-SE/RE track the gross changes in EEG with increasing anesthetic drug effect. Authors find that HHSE-RE/SE values decrease monotonically and their variability is approximately equal; nevertheless, ME-SE/RE values, particularly ME-SE value, do not decrease monotonically. Authors suggest from the small data set (14 patients) in the study that the Hilbert-Huang spectral entropy has a slightly stronger ability to track changes in sevoflurane effect-site concentration than M-Entropy (Datex Ohmeda) with a stronger noise-resistance, thus it could be incorporated in the design of a new method to estimate the effect of anesthetic drugs on the EEG.

## Conclusions

Nonlinear techniques such as entropy analysis in the time and frequency domains provide a high performance in EEG features extraction. ApEn and PE provide monotonically linearly separable features, so that the development of an index to

classify between 'awake' and 'anesthetized' could use simple classifiers such as artificial neural networks, linear support vector machines, logistic regression or decision trees. The combination of entropy analysis, particularly the Shannon entropy concept with wavelet transform and Hilbert-Huang transform has shown promising results in the development of a new device for classifying depth of anesthesia states.

Because of the lack of a gold standard, it is still unclear the number of depth of anesthesia states that should be classified. Most groups develop a self clinical scale: [10] developed a scale of ten depth of anesthesia states; [14] divided the depth of anesthesia planes in five, from awake to unconsciousness; [8] only considered two different states 'awake' and 'anesthetized'. There are also some standard clinical scales, such as the Observer Alertness Sedation Scale; it could be a reference for the classification of depth of anesthesia [25].

## References

1. American Society of Anesthesiologists. "Practice Advisory for Intraoperative Awareness and Brain Function Monitoring". *Anesthesiology*. Vol. 104. 2006. pp. 847-864.
2. J. Osterman, J. Hopper, W. Heran, T. Keane, B. Kolk. "Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder". *General Hospital Psychiatry*. Vol. 23. 2001. pp. 198-204.
3. P. Bischoff, I. Rundshagen. "Awareness during general anesthesia". *Deutsches Ärzteblatt International*. Vol. 108. 2011. pp. 1-7.
4. R. Nickalls, R. Mahajan. "Editorial, Awareness and anaesthesia: think dose, think data". *British Journal of Anaesthesia*. Vol. 104. 2010. pp. 1-2.
5. A. Anier, T. Lipping, V. Jäntti, P. Puumala, A. Huatori. *Entropy of the EEG in transition to burst suppression in deep anesthesia: surrogate analysis*. Proceedings of the 32<sup>nd</sup> Annual International Conference of the IEEE EMBS. Buenos Aires, Argentina. 2010. pp. 2790-2794.
6. N. Zhengqiang, L. Wang, J. Meng, F. Qiu, J. Huang. "EEG signal processing in anesthesia: Feature extraction of time and frequency parameters". *Procedia Environmental Sciences*. Vol. 8. 2011. pp. 215-220.

7. W. Dong, C. Gui, Y. Ying, L. Lin, L. Guang, S. Wei. "Application of nonlinear dynamics analysis in assessing unconsciousness: A preliminary study". *Clinical Neurophysiology*. Vol. 122. 2011. pp. 490-498.
8. N. Nicolaou, P. Houris, P. Alexandrou, J. Georgiou. *Entropy Measures for Discrimination of 'awake' Vs 'anaesthetized' State in Recovery from General Anesthesia*. Proceedings of the 33<sup>rd</sup> Annual International Conference of the IEEE EMBS. Boston, USA. 2011. pp. 2598-2602.
9. L. Wang, N. Zhengqiang, J. Meng, F. Qiu, J. Huang. "EEG under anesthesia: A general method for calculation of depth of anesthesia". *Procedia Environmental Sciences*. Vol. 8. 2011. pp. 209-214.
10. P. Stacey, Z. Eugene, M. Zheng, M. Paul, B. Ian, B. David. "Peak and averaged bicoherence for different EEG patterns during general anaesthesia". *Biomed Central - BioMedical Engineering*. Vol. 9. 2010. pp. 76-97.
11. K. Hayashi, T. Sawa, M. Matsuura. "Anesthesia Depth-dependent Features of Electroencephalographic Bicoherence Spectrum during Sevoflurane Anesthesia". *Anesthesiology*. Vol. 108. 2008. pp. 841-850.
12. Z. Toktam, B. Reza, D. Mahmood. "A wavelet-based estimating depth of anesthesia". *Engineering Applications of Artificial Intelligence*. Vol. 25. 2012. pp. 1710-1722.
13. T. Nguyen, P. Wen, Y. Li, R. Gray. "Measuring and reflecting depth of anesthesia using wavelet and power spectral density". *IEEE Transaction on information technology in biomedicine*. Vol. 15. 2011. pp. 630-639.
14. T. Nguyen, P. Wen, Y. Li, M. Malan. "Measuring the hypnotic depth of anaesthesia based on the EEG signal using combined wavelet transform, eigenvector and normalisation techniques". *Computers in biology and medicine*. Vol. 42. 2012. 680-691.
15. B. Singh, A. Tiwari. "Optimal selection of wavelet basis function applied to ECG signal denoising". *Digital Signal Processing*. Vol. 16. 2006. 275-287.
16. N. Huang, Z. Wu, S. Long. "Hilbert Huang Transform". *Scholarpedia*. Vol. 3. 2008. pp. 2544.
17. X. Li, D. Li, Z. Liang, L. Voss, J. Sleigh. "Analysis of depth of anesthesia with Hilbert–Huang spectral entropy". *Clinical Neurophysiology*. Vol. 119. 2008. pp. 2465-2475.
18. P. Steven, H. Wei. "Approximate entropy: Statistical properties and applications". *Communications in Statistics - Theory and Methods*. Vol. 21. 1992. pp. 3061-3077.
19. H. Viertiö, V. Maja, M. Särkelä, P. Talja, N. Tenkanen, H. Laakso. "Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module". *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. Vol. 48. 2004. pp. 154-161.
20. B. Christopher, P. Bernd. "Permutation entropy - a natural complexity measure for time series". *Procedia Environmental Sciences*. Vol. 88. 2002. pp. 4102-4106.
21. E. Olofsen, J. Sleigh, A. Dahan. "Permutation entropy of the electroencephalogram: a measure of anaesthetic drug effect". *British Journal of Anaesthesia*. Vol. 101. 2013. pp. 810-821.
22. S. Mallat. "A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation. Pattern analysis and Machine Intelligence". *IEEE transaction on*. Vol. 11. 1989. pp. 674-693.
23. I. Rampil. "A primer for EEG signal processing in anesthesia". *Anesthesiology*. Vol. 89. 1998. pp. 980-1002.
24. R. Rodrigues, I. Miranda, J. García, S. Benevides, Y. Barbosa, D. Abitbol. "Bispectral index and other processed parameters of electroencephalogram: an Update". *Revista Brasileira de Anestesiologia*. Vol. 62. 2012. pp. 105-117.
25. C. Chisholm, J. Zurica, D. Mironov, E. Ornstein, E. Heyer. "Comparison of Electrophysiologic Monitors with Clinical Assessment of Level of Sedation". *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 81. 2006. 46-52.

**Electroencephalogram complexity patterns analysis during total intravenous general anesthesia**

**Authors**

Oscar Leonardo Mosquera-Dussan<sup>1</sup>, Daniel Alfonso Botero-Rosas<sup>1\*</sup>, Mauricio Cagy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación PROSEIM, Universidad de La Sabana. Campus del Puente del Común, Km. 7, Autopista Norte de Bogotá. Apartado: 140122. Chía, Colombia.

<sup>2</sup> Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia (COPPE), Universidade Federal do Rio de Janeiro. Av. Horácio Macedo 2030, Cidade Universitária. CEP 21941-914. Rio de Janeiro, Brasil.

\*Corresponding author, e-mail: [daniel.botero@unisabana.edu.co](mailto:daniel.botero@unisabana.edu.co), Tel. +573213805877

## **Abstract—**

**Purpose:** Analyze complexity patterns to monitor EEG changes during total intravenous general anesthesia. Sixty EEG records of patients at *Clínica Universidad de La Sabana* were offline processed.

**Methods:** The preprocessing algorithm is composed by a low-pass filter and a Wavelet threshold approach to deal with artifacts contamination. Sample Entropy and Permutation Entropy are measures of complexity; hence the capability to discriminate between frontal brain waves changes associated to clinical endpoints during general anesthesia are analyzed, and the *Complexity Brainwave* Index is proposed. Performance was assessed by prediction probability and correlation with indices provided by Datex-Ohmeda S/5™ entropy module (SE and RE).

**Results:** Sample Entropy predicts better the EEG patterns associated to deep anesthesia, while Permutation Entropy showed a better performance to predict awake and intermediate state of general anesthesia, The proposed index was build using the advantage of both complexity measures, correlation with current Datex-Ohmeda indices was high, circa 0.84, and the proposed index yields a prediction probability value of 0.93, SE- 0.88, and RE- 0.89.

**Conclusions:** An index is proposed to quantify the complexity changes on the EEG. An improvement in the prediction probability of EEG patterns associated to clinical endpoints was observed when compared with Datex-Ohmeda S/5™ indices. It was noted that SE and RE misinterpreted the burst suppression pattern in a paradoxical case, whilst the proposed index did not err in this case. It is important to realize that unexpectedly high quantitative EEG indices values are relatively common and may result in dangerous anesthetic drug overdose.

**Keywords—** EEG patterns, general anesthesia, sample entropy, permutation entropy, wavelet transform, signal processing, propofol.

## 1. INTRODUCTION

General anesthesia (GA) is defined as a drug-induced loss of consciousness during which patients are not arousable, even by painful stimulation [1]. GA takes an important role in surgical procedures where an anesthetic overdose may lead to drug-associated toxicities, coma and even death; on the other hand a light anesthetic dose may lead to the well-known event of intraoperative awareness, which can cause sleep disorders, depression, night terrors, hospital fears and post-traumatic stress disorder [2–4]. In this context, monitoring depth of anesthesia has become an important issue in anesthesiology.

Electroencephalographic signal (EEG) reflects the activity of the central nervous system and it has been widely used for monitoring depth of anesthesia. In total intravenous anesthesia (TIVA), the EEG of an anesthetized patient changes from high frequency, low amplitude when awake to low frequency, high amplitude when anesthetized; it is also noted that, during the anesthesia procedure the degree of EEG disorder is reduced. Therefore, the concept of entropy was introduced in EEG signal processing. Entropy is related to the complexity of a signal, and has been considered a promising measure of states of consciousness [5–8].

EEG records are usually contaminated by environmental and physiological noise. The environmental noise produced by power line and high frequency equipment can be removed by digital filters. Physiological noise such as eye movement or blinks that produce electrooculogram (EOG) artifacts are more difficult to remove, because those artifacts overlap in frequency and time domains with the EEG. In this work, a clean EEG is obtained by applying a digital filter and a Wavelet threshold method. Then Sample Entropy (SampEn) and Permutation Entropy (PE) are computed to determine which one discriminates better the EEG patterns associated to different clinical endpoints when a patient receives TIVA.

The performance measure was prediction probability ( $P_k$ ), a type of nonparametric correlation known as a measure of association proposed by Smith et al. to measure the performance of anesthetic depth indicator. The relationship between ordinal variables  $x$  (indicator values) and  $y$  (anesthetic class) is described in terms of the rank ordering of the  $x$  and  $y$  values for pairs of data points. It is based on probability of concordance ( $P_c$ ), probability of discordance ( $P_d$ ) and probability of tie  $x$  ( $P_{tx}$ ). A concordance occurs when the  $x$  values and  $y$ -values are rank ordered in the same direction. A discordance occurs when the  $x$  and  $y$  values are rank ordered in opposite directions. An indicator-only tie occurs when the  $x$  values are tied but the  $y$  values are not. Prediction probability is defined in Eq.1 [9].

$$P_k = \frac{P_c + 1/2(P_{tx})}{P_c + P_d + P_{tx}} \text{ Eq. 1}$$

The proposed index was compared with State Entropy (SE) and Response Entropy (RE) indices provided by Datex-Ohmeda S/5™ entropy module (General Electric, Finland), which is currently a reference in EEG monitoring during general anesthesia [10,11]. SE and RE are based on spectral entropy computation over the Fourier spectrum; a description of the algorithm applied is available elsewhere [12]. The M-Entropy module is considered a reference in monitoring the depth of anesthesia based on EEG analysis, particularly the Response Entropy(RE) index, was considered a better predictor of patient response to painful stimuli than the Bispectral index (BIS) [13].



## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1. Subjects and Data Acquisition

Sixty patients were assessed (with age between 18-65 years, American Society of Anesthesiologist physical status ASA I - III) scheduled for surgery with general anesthesia at the *Clinica Universidad de La Sabana*. Once ethical committee of medical school approved the study, informed consent was obtained from all participants. A technique of total intravenous anesthesia through Target Controlled Infusion pump (TCI) was used (*B. Braun medical Inc.*, USA). Induction was conducted with  $5 \text{ ng.ml}^{-1}$  remifentanyl (Minto model) and  $2.5 \text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$  propofol (Schnider model). Data acquisition began 4 min before induction, and finished when the patient recovered verbal response after the end of the surgery. The EEG signal was collected using frontal entropy sensor and the S/5™ collect Datex-Ohmeda software (General Electric, Finland) with a sampling rate of 300 Hz. The State Entropy (SE) and Response Entropy (RE) trends were collected at 0.2 Hz.

Four EEG patterns of 5 seconds epoch length were defined according to the following clinical endpoints (Fig. 1)

1. Awake EEG activity (Ak): signal at 30 seconds before the induction of TIVA; the EEG pattern is characterized by the presence of low frequency artifacts (eye blinks, ocular movements) and high frequency desynchronized components, which reflects in a noisy appearance.

2. Light Anesthesia (Li): signal at mean time between induction of anesthesia and the start of airway management; slow waves appears on the EEG pattern, the alpha spindles (8-13 Hz) appears through the low frequency component (<1 Hz), resembling the Through-Max pattern previously described [14] Fig. 1A.

3. General Anesthesia (Ga): signal at one minute after the start of surgery; alpha spindles (8-13 Hz) on the peak of slow waves (<1 Hz) are observed in the EEG pattern, similar to the Peak-Max pattern reported previously [14] Fig. 1B. But in this case, where surgical stimulation was considered, maximum alpha spindles can be observed in peaks and also in valleys of the low frequency component (<1Hz).

4. Deep Anesthesia (Da): identification of the Burst Suppression Pattern (BSP) on the EEG signal; periods of high voltage brain activity (Burst) alternate with periods of isoelectric quiescence (suppressions).Burst Suppression is related to a state of profound brain inactivation [15,16]. In this particular dataset the BSP was observed in six patients, which estimates a 10% of probability of getting deep anesthesia.

Algorithms and data processing were developed in Matlab version 8.1 (The Mathworks Inc., Massachusetts, USA).

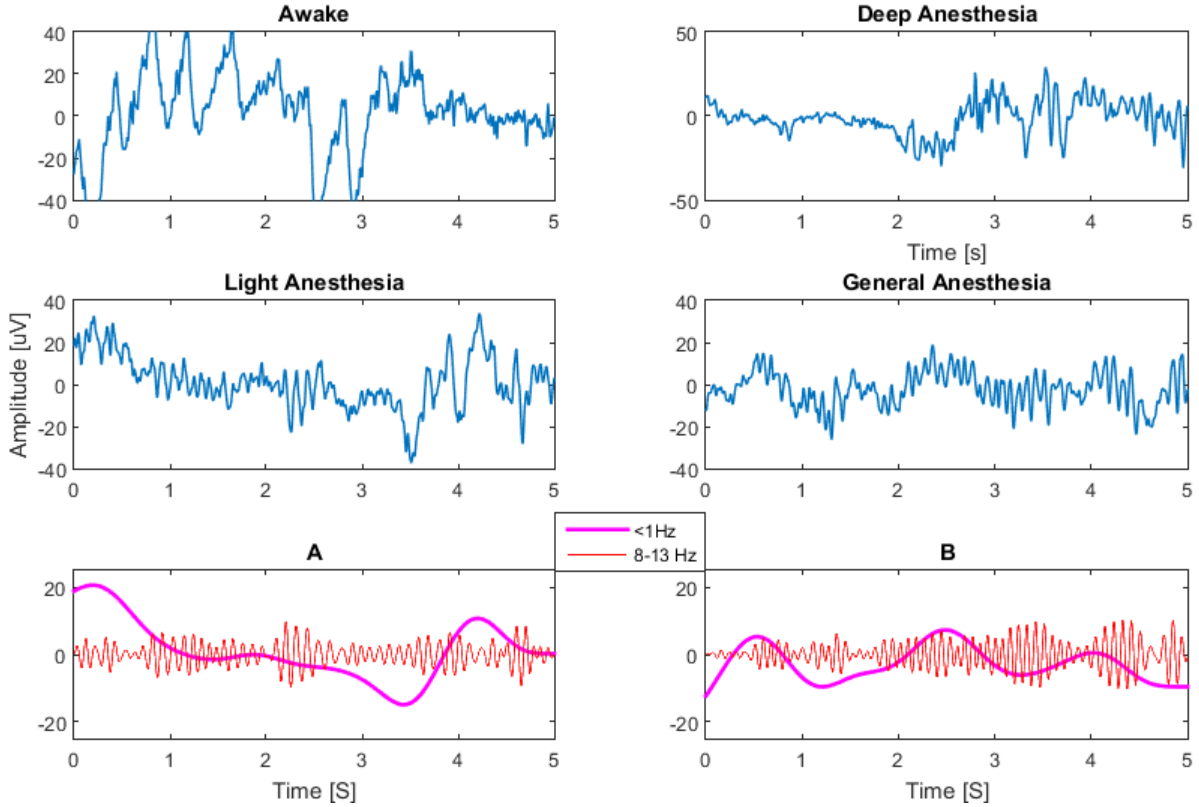


Fig.1 Preprocessed EEG patterns at clinical endpoints, at the top, Awake EEG activity and Deep anesthesia EEG patterns. In the middle the Light and General Anesthesia EEG patterns. Lower part of the graph shows the filtered low frequency(<1Hz) and alpha frequency (8-13 Hz) components for Light Anesthesia (A), and General Anesthesia (B)

## 2.2. Preprocessing stage

A Wavelet threshold technique based on the method proposed by Zikov et al. [17] was implemented. The 6-level discrete stationary wavelet transform with *coiflet-3* as mother wavelet was applied to selected clean EEG and artifact EEG epochs from the 4 minutes base period (frequency bands 0-2.33 Hz, 2.33-4.69 Hz, 4.69-9.38 Hz, 9.38-18.75 Hz, 18.75-37.5 Hz, 37.5-75 Hz, 75-150 Hz). Although the mother wavelet was chosen by Zikov et al. due to the shape resemblance of *coiflet-3* to the eye blink, mainly related to low frequency artifacts, significant mean differences were observed in all wavelet components. It seems that the *coiflet-3* mother wavelet has potential to deal also with high frequency artifacts (Fig. 2); however the signal was previously low-pass filtered with cut-off frequency at 47 Hz to avoid power line noise (50 or 60 Hz) and, in general terms, high frequency contamination due to electronic devices.

A set of wavelet thresholds were defined based on the maximum values of wavelet components (A6-D2, last component was not considered because of the low pass filter) of selected EEG with no apparent contamination from 20 patients (Eq.2). It is important to consider that low frequency components increases on the EEG under anesthesia. This may confuse the maximum wavelet coefficients due to general anesthesia with those produced by artifacts that overlap in frequency range, therefore another threshold vector was defined for those epochs (Eq.3). A wavelet coefficient higher than the respective threshold was set to zero.

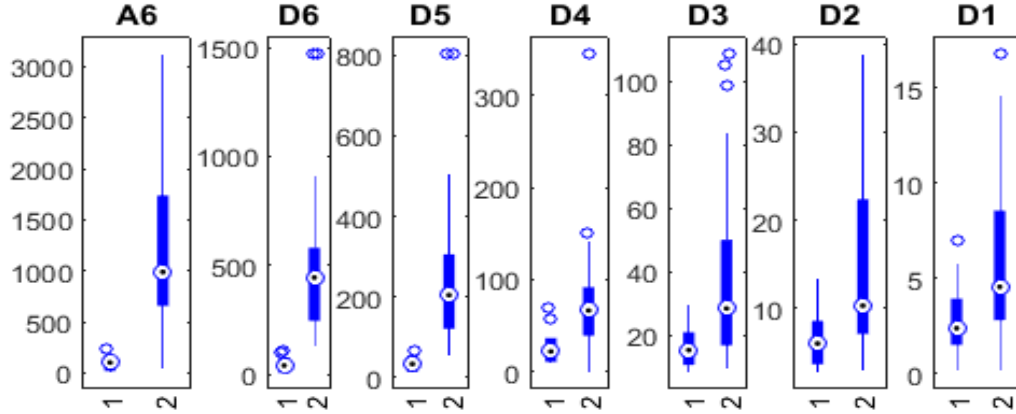


Fig. 2 Maximum coefficients of wavelet components (A5,D6,D5,D4,D3,D2,D1) on EEG epoch considered clean (1) and artifact EEG epochs (2). A paired *t*-test was applied to detect significant differences,  $p < 0.05$  for each wavelet component comparison

$$ThAwake_{art(k)} = mean(Mk_{art}) + 2 * std(Mk_{art}) \text{ Eq. 2}$$

$$ThAnesthesia(l) = mean(Mj_{ga}) + 2 * std(Mj_{ga}) \text{ Eq. 3}$$

where

$ThAwake_{art(k)}$  is the threshold vector for each wavelet component,  $k = 1, \dots, 6$ ,

$ThAnesthesia(l)$  is the threshold vector for low frequencies up to 18.75 Hz,  $j = 1, \dots, 4$ ,

$Mk_{art}$  is the maximum value of the  $k^{th}$  component in artifacts epochs and

$Mj_{ga}$  is the maximum value of the  $j^{th}$  component for surgery epochs with anesthesia.

To compute the applied threshold vector an explorative analysis was done on the low frequency wavelet components to determine significant differences between the awake contaminated EEG and the EEG under general anesthesia. Table 1. presents the computed descriptive statistics and the  $p$ -value of applied paired *t*-test.

<i>p</i> -value	A6	D6	D5	D4
<b>Mean</b>	$2,16 \times 10^{-3}$	$8,75 \times 10^{-2}$	$4,27 \times 10^{-1}$	$3,30 \times 10^{-1}$
<b>SD</b>	$8,74 \times 10^{-6}$	$8,21 \times 10^{-6}$	$1,57 \times 10^{-3}$	$2,96 \times 10^{-2}$
<b>Q1</b>	$2,79 \times 10^{-3}$	$1,50 \times 10^{-3}$	$2,70 \times 10^{-1}$	$2,23 \times 10^{-4}$
<b>Q2</b>	$3,32 \times 10^{-1}$	$2,17 \times 10^{-1}$	$2,23 \times 10^{-1}$	$2,13 \times 10^{-1}$
<b>Q3</b>	$1,28 \times 10^{-3}$	$2,77 \times 10^{-3}$	$2,47 \times 10^{-1}$	$2,13 \times 10^{-3}$
<b>IQ</b>	$7,03 \times 10^{-4}$	$1,82 \times 10^{-3}$	$2,58 \times 10^{-1}$	$2,16 \times 10^{-4}$
<b>Min</b>	$8,74 \times 10^{-6}$	$8,21 \times 10^{-6}$	$1,57 \times 10^{-3}$	$2,16 \times 10^{-4}$

Table 1 *p*-values of paired *t*-test applied to descriptive statistics of artifact EEG and EEG under surgery with TIVA anesthesia

Descriptive statistics that provide the lowest  $p$ -value were used to determine a commutation threshold in a similar way as described for the previous ones (statistic mean value plus two times the respective standard deviation). Figure 3 shows the effect of the preprocessing algorithm. One notes

that some EEG segments are not considered contaminated by artifacts and therefore remains the same as the original signal

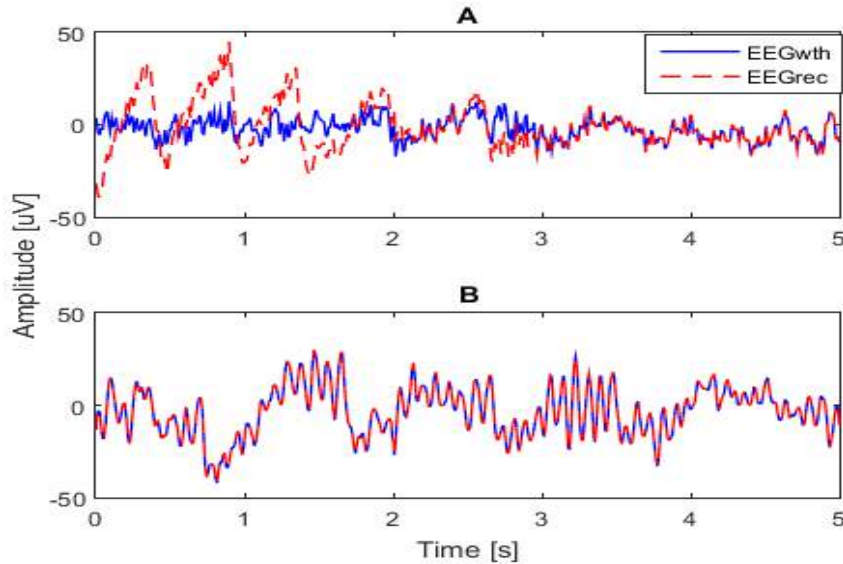


Fig. 3 Preprocessing algorithm applied to an epoch of awake contaminated EEG (A), and a non contaminated EEG under general anesthesia, five minute after start of surgery (B). Signals without processing are represented with segmented red line (EEGrec); Preprocessed epochs corresponds to solid blue line (EEGwth)

### 2.3. Processing Stage

Complexity measures SampEn and PE were obtained from successive, non-overlapping 5 s rectangular windows. A relatively low entropy results from series with several repetitive patterns, whilst a less predictive and more complex series yields higher SampEn and PE values.

The SampEn is a measure that quantifies the complexity of a time series, being a modification of the Approximate Entropy (ApEn). SampEn is precisely the negative natural logarithm of the conditional probability that two  $m$ -point similar sequences remain similar at the next points, where there are no self-matches when the probability is calculated. Entropy has been conceived as a measure of the of the information production [18], and in this context comparing data with themselves is meaningless. SampEn has the advantage of being less dependent on data length and more consistent than ApEn [19]. SampEn has been used for analyzing EEG signals [20].

The concepts of entropy and symbolic dynamics were combined to develop a new measure of complexity called permutation entropy (PE). Essentially PE measures information based on the occurrence or absence of certain permutation patterns of the ranks of values in a time series, it is a robust algorithm, and provides advantages in cases when signal is contaminated [21]. Permutation Entropy has been used to detect dynamical changes in time series [22], and it has shown promising results as a measure of anesthetic drug effect [23].

To compute SampEn, it is necessary to define two parameters, the pattern length ( $m$ ) and the similarity criteria ( $r$ ). In a similar way, PE requires the definition of a pattern length and a parameter called lag ( $\tau$ ). In this work, a combination of different parameters was tested to find out the parameters set that provide the higher prediction probability to discriminate between the EEG patterns previously defined ( $m = [2 \ 3 \ 4 \ 5 \ 6]$ ,  $r = [0.1 \ 0.15 \ 0.25 \ 0.30 \ 0.35]$  times the standard

deviation of analysis epoch,  $\tau = [1 \ 2 \ 3 \ 4 \ 5]$ ). Figure 4. shows the best performance for SampEn ( $m_1 = 6, r = 0.1$ ) and PE ( $m_2 = 3, \tau = 3$ ).

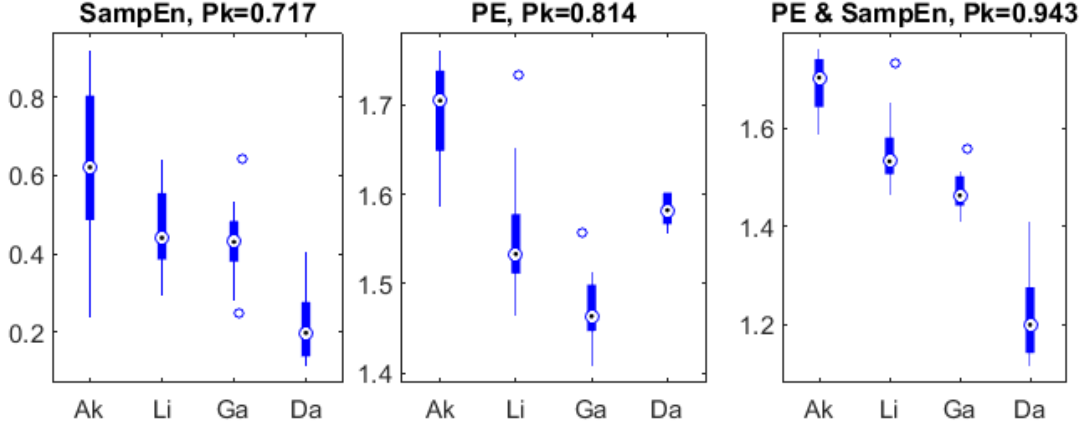


Fig. 4 Complexity EEG patterns quantification, Ak= Awake EEG pattern, Li=Light EEG pattern, Ga=General anesthesia EEG pattern, Da=Deep anesthesia, characterized by Burst suppression EEG pattern. Left graph shows the performance for SampEn,  $m_1=6, r=0.1$ . Middle graph the performance of PE,  $m_2=3, \tau=3$ . Best prediction probability ( $Pk=0.943$ ) is achieved by a combination of the complexity measures

Permutation entropy provides a higher prediction probability in general terms but it fails when dealing with burst suppression patterns. On the other hand, SampEn provides a lower prediction probability in general terms, but is a good complexity measure to predict deep anesthesia and quantify the burst suppression pattern (paired  $Pk$  values with general anesthesia, light anesthesia and awake state were respectively 0.925, 0.942, 0.967). PE and SampEn could be used as complementary measurements to quantify the complexity changes on the EEG waveform. Both measurements were combined in an index called Complexity Brainwave Index (CBI), PE dominates the index behavior at the induction phase. Once PE cross the median point of the respective Ga boxplot (Figure 4, middle graph), the SampEn algorithm is activated to predict deep of anesthesia states, and dominates the index response according to the following decision rule (Eq. 4,5):

*if* SampEn < Deep Anesthesia

$$CBI = d + SampEn(EEG_{WTH}, m_1, r) \text{ Eq.4}$$

*else,*

$$CBI = PE(EEG_{WTH}, m_2, \tau) \text{ Eq.5}$$

where

$EEG_{WTH}$  is the preprocessed EEG,

CBI is the Complexity Brainwave Index ,

$d$  is the mean difference between SaEn and PE measures, and

Deep Anesthesia is the first quartile of SaEn for Ga boxplot (Fig. 4, left graph)

A higher prediction probability was obtained when the two complexity measures are combined (Figure 4., right graph). The advantage of both measures are exploited in the *Complexity Brainwave Index*, PE dominates the behavior of CBI most of the time, but when SampEn provides a low complexity value and predicts a deeper anesthesia state, the CBI response is dominated by SampEn. The suppression epochs on the BSP are not truly a zero line, there are always low voltage differences between the collected samples. It has been reported that ApEn interprets the suppression periods as a high regular serie as long as the similarity criteria ( $r$ ) is higher than the voltage differences on suppression periods.[24]; In the same way,  $r$  was defined in SampEn as a fraction of the standard deviation of the 1500 samples in one epoch. The amplitudes of EEG waves and especially of the burst waves lead to a high enough similarity criteria value most of the time, If the standard deviation of the amplitude values was below a lower threshold of  $7\mu\text{V}$ , then the mean of the standard deviation of the three previous epochs with a standard deviation higher than  $7\mu\text{V}$  was used to ensured correct interpretation of the burst suppression pattern in epoch with long suppression periods as proposed by Bruhn et al. [24]

#### 2.4. Post processing stage

Entropy parameters were post-processed with an S-shaped function (Eq. 6) to provide a mathematical index between 0 and 100. The parameters  $a$  and  $b$  were estimated as the third and first quartile values in the boxplots of Awake and Burst-suppression EEG patterns from right graph on Fig 4. Then, a moving average filter of three entropy calculations was applied in order to reduce dispersion and get a smoother index that consider previous states of electroencephalographic activity. When a new SampEn value is calculated, it is averaged with the three previous entropy calculations, or the number of entropy calculations available for the first three windows.

$$f(x, a, b) = 100 \begin{pmatrix} 0, & x \leq a \\ 2 \left( \frac{x-a}{b-a} \right)^2, & a \leq x \leq \frac{a+b}{2} \\ 1 - 2 \left( \frac{x-b}{b-a} \right), & \frac{a+b}{2} \leq x \leq b \\ 1, & x \geq b \end{pmatrix} \text{ (Eq.6)}$$

### 3. RESULTS

Demographic descriptions of the population(25 men and 35 women) and the Total Procedure Time (TPT) time are presented in table 2.

<b>Demographic</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>
<i>Weight (kg)</i>	70.13	14.36
<i>Age (years)</i>	42	11.99
<i>Height (m)</i>	1.64	0.08
<i>Surgery time (min)</i>	107.15	51.88

Table 2 Demographic data and surgery time

Results reveal a high Pearson's correlation between developed CBI and Datex-Ohmeda indices ( 95% Confidence Interval for mean correlation, SE [0.796-0.881], RE [0.800-0.885]). However, high correlation does not necessarily mean good agreement. Figure 5 shows the regression plot from one patient; the high correlation is explained by the good agreement in the values corresponding to awake patient and general anesthesia state (a cluster of data points along the regression line is appreciated at extremes, around 50 and 100 for RE, and 50 and 90 for SE), but for values of CBI

(between approximately 60 and 80) a lower agreement is noted, higher values for SE and RE related to an awake patient are observed.

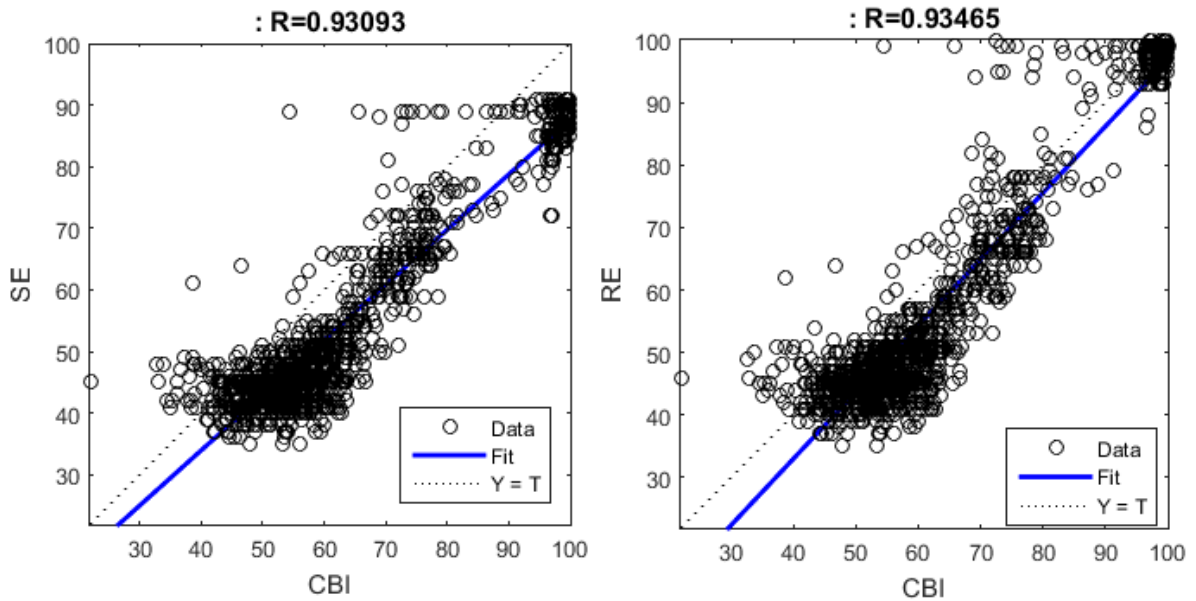


Fig. 5 Dispersion plot and correlation coefficient ( $R$ ) between proposed index- CBI, and Datex Ohmeda indices- SE, left graph, RE right graph

Performance of the indices was studied at six clinical endpoints during the procedure; two more clinical endpoints were added to consider the last part of the procedure corresponding to the recovery phase:

Light Recovery (Lr): signal at mean time between the end of surgery and the patient extubation time, EEG pattern is similar to the described in light anesthesia (Li).

Recovery of verbal response (Rc): Signal at 30 seconds after patient extubation, EEG pattern is similar to the previously defined Awake pattern (Ak).

The Figure 6 presents the boxplot at each clinical endpoint. The Awake (Ak) and Recovery (R) clinical endpoints were grouped into one single class, the same for Light Anesthesia (Li) and Light Recovery (Lr). A higher prediction probability value was provided by CBI ( $P_k = 0.935$ ), SE ( $P_k = 0.884$ ), RE ( $P_k = 0.899$ ).

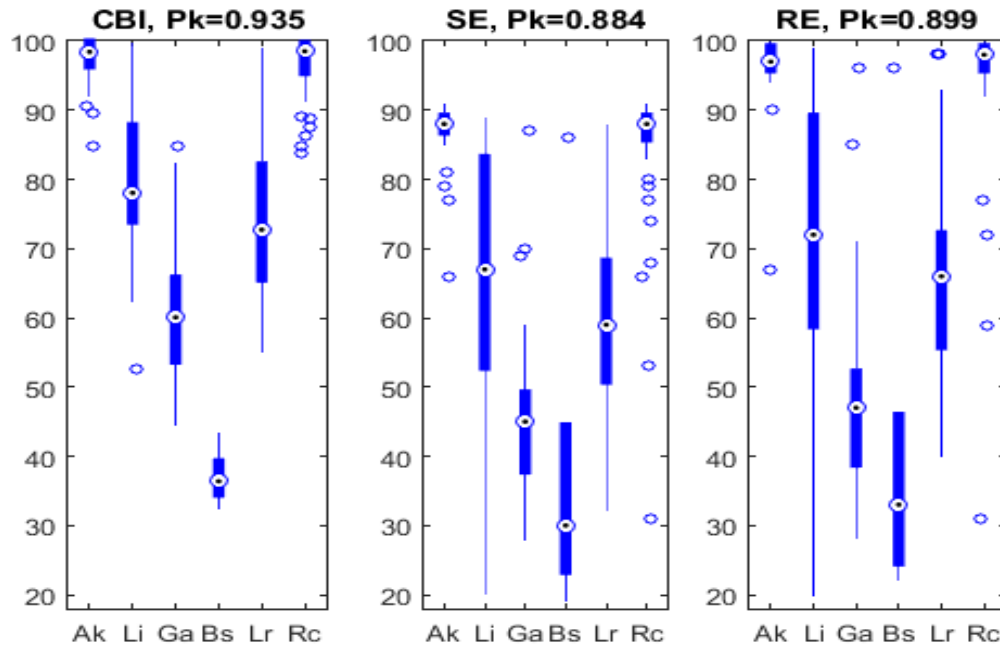


Fig. 6 Boxplots for EEG patterns at previously defined clinical endpoints on x-axis, and prediction probability values associated to CBI, SE, RE.

The CBI  $P_k$  value of 0.935 estimated from sixty patients is similar and consistent to the estimated value from 20 patients in the design processing stage without considering the recovery phase ( $P_k = 0.943$ ).

The behavior of proposed index (CBI) and Datex-Ohmeda indices (SE, RE) from one patient associated to defined clinical endpoints is presented in Figure 7.

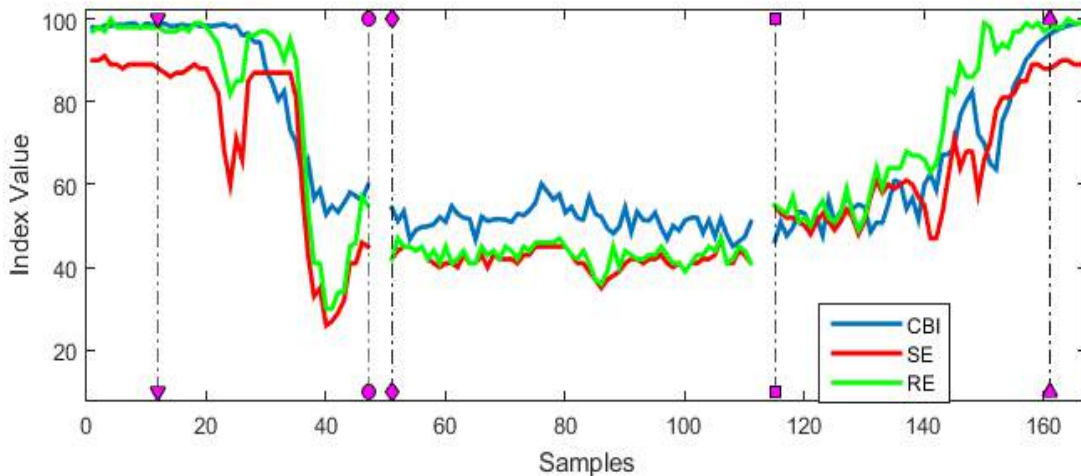


Fig. 7 Values of CBI (blue line), SE (red line), and RE (green line) at different clinical endpoints represented by; downward pointing triangle: induction of TIVA, circle: start of airway management, diamond: start of surgery, square: end of surgery, upward pointing triangle: start of extubation. An abrupt transition is observed between induction of TIVA and start of airway management on SE and RE, a better track of the progressive depression of central nervous system is provided by CBI.



#### 4. DISCUSSION

An index based on EEG pattern analyses with complexity measures during TIVA procedures with propofol and remifentanyl was proposed; CBI correlate well with commercially available Datex-Ohmeda indices. However, the high correlation value are mainly due to a good agreement in the awake and general anesthesia states. A lack of global agreement could be explained by the differences to detect EEG patterns associated to intermediate and very deep states of consciousness as observed for intermediate values of CBI in regression plots presented in Figure 5 and performance boxplots in Figure. 6. This could also explain the higher prediction probability value for the proposed index. Failure to detect intermediate states of consciousness may lead to time delays to react to a change in clinical response, and may provide an abrupt transition as observed in the behavior of SE, and RE between induction and start of airway management in Figure. 7. This kind of delays has been reported previously between 14 and 155s for the Cerebral State Index (Danmeter, Odense, Denmark), the Bispectral Index (Aspect Medical Systems Inc., Newton, MA) and the Narcotrend Index (Monitor Technik, Bad Bramstedt, Germany). [25]. This time delay is an important aspect to evaluate in future online algorithm implementation; it should be also an important consideration for future automated closed loop anesthesia systems.

There was a paradoxical case in which the current technology (SE, RE) provides a paradoxical behaviour that did not match with the clinical assesment: a 49 years-old female patient, with procedure hysteroscopy and endometrial biopsy. In this case SE and RE show high values associated with an awake patient during the surgery, but not the proposed index (Figure 8).

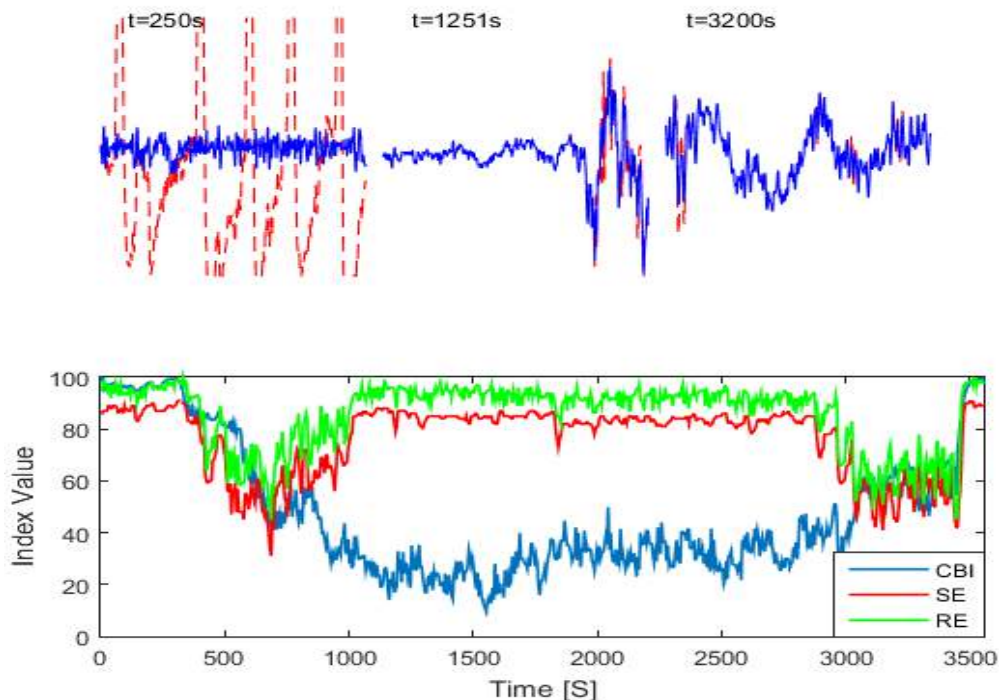
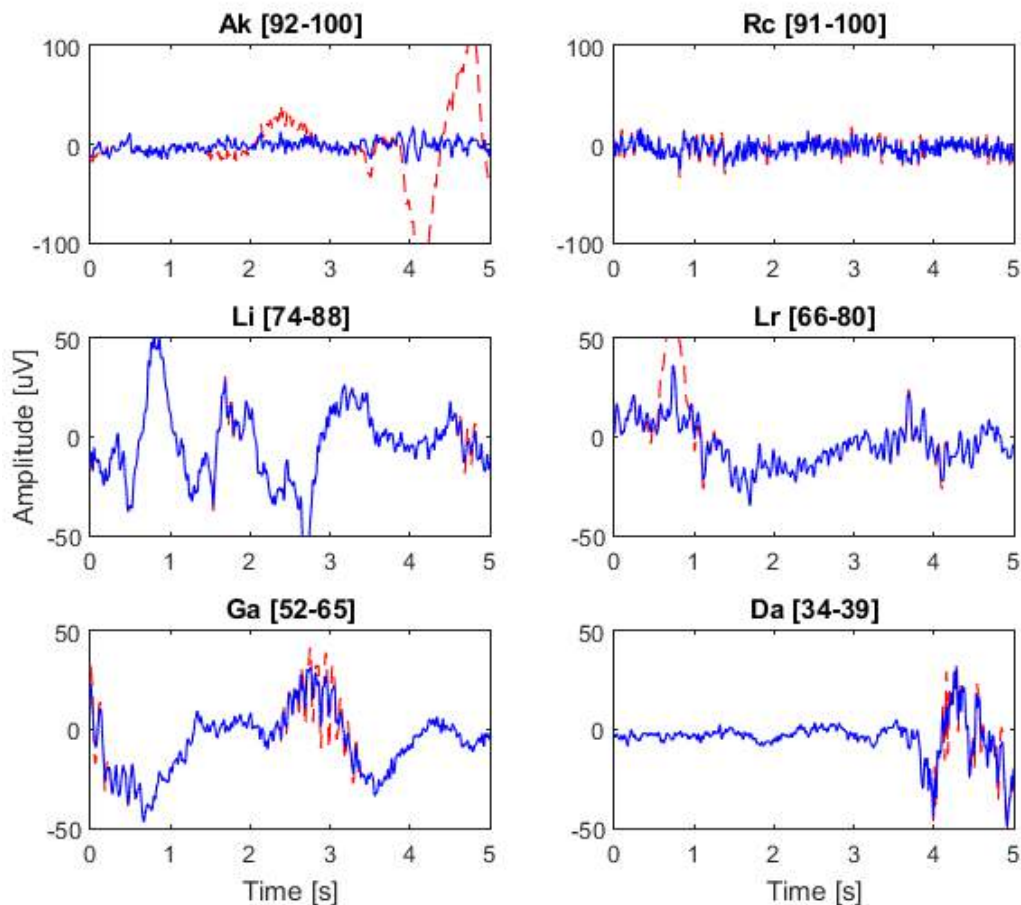


Fig. 8 Paradoxical behavior of SE and RE but not in CBI. Upper graph shows segments of the raw EEG (segmented red line) and preprocessed EEG (blue line), three patterns are displayed, awake EEG at 250s, burst suppression pattern at 1251 s, and the general anesthesia pattern at 3200 s. Lower graph, shows the behaviour of proposed index CBI (blue) and the Datex-Ohmeda Indices SE (red) and RE (green)

Automatic impedance test from Datex-Ohmeda monitor showed no problem; the same raw signal was used for computation of CBI index. This paradoxical behavior alerts the anesthesiology to increase doses of propofol from 2.5 to 3.0  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  and remifentanil from 5.0 up to 7.0  $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  at 1080 s. After three minutes of the same paradoxical behavior, Datex-Ohmeda indices were still inconsistent with the apparent state of the patient and the appearance of the raw EEG. The clinician decided to discard SE and RE indices information for the rest of the procedure and based the decisions on standard monitoring and clinical assessment. Patient was followed-up by a phone interview between 3 and 7 days after the procedure; no sign of dreams, intraoperative awareness or recall was reported. A possible explanation for the paradoxical behaviour of Datex-Ohmeda indices could be a failure to detect the BSP pattern observed in upper graph of Figure 8. This pattern could be misinterpreted as a contaminated awake EEG resulting in a paradoxical increase in SE and RE. CBI shows a better response, indicating a deeper anesthesia when the anesthesiologist decided to increase doses 1080 s (CBI values between 20-40). Datex-Ohmeda indices return to a value associated with clinical state of the patient when the target controlled infusion pump was suspended and the GA EEG pattern (alpha spindles on slow waves) becomes more clear. The numerical value provided by CBI and in general by any EEG processed index, should be used with the picture in mind of the expected EEG patterns (Figure 9).



*Fig.9 EEG patterns and corresponding inter-quartile ranges associated to Light Anesthesia (Li), General Anesthesia (Ga), Deep Anesthesia (Da), Light Recovery (Lr). Lower adjacent - third quartile values for Awake (Ak) and recovery of verbal response (Rc). blue line is the preprocessed signal and segmented red line corresponds to the raw EEG*

In conclusion, the CBI index based on complexity patterns analysis is proposed to monitor the EEG activity during surgery. It has a good correlation with current Datex-Ohmeda indices but a higher prediction probability based on combination of the complexity measures PE and SampEn of the pre processed EEG. The proposed index also showed a better performance in a paradoxical case, whilst SE and RE misinterpreted the burst suppression pattern on the EEG. If the anesthesiologists are not aware of this situation, it is likely that they deepen what is already deep anesthesia. It is important to realize that unexpectedly high quantitative EEG indices values are relatively common and may result in dangerous anesthetic drug overdose [26].

#### ACKNOWLEDGMENT

The authors thank to the Colombian Society of Anesthesiology and Reanimation (SCARE) for providing EEG sensors, and the anesthesia department from Clínica Universidad de La Sabana for support in data collection.

#### FINANCIAL DISCLOSURE STATEMENT

This study was funded by Research Direction, Universidad de La Sabana (project code: med-1922015).

#### CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### REFERENCES

1. Apfelbaum, J.L., Arens, J.F., Cole, D.J., Connis, R.T., Domino, K.B., Drummond, J.C., et al. (2006). Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*, 104(4):847–864.
2. Osterman, J.E., Hopper, J., Heran, W.J., Keane, T.M., van der Kolk, B. (2001). Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry*, 23:198–204.
3. Errando, C.L., Aldecoa, C. (2014). Awareness with explicit recall during general anaesthesia: Current status and issues. *Br J Anaesth.*;112(1):1–4.
4. Sebel, P.S., Bowdle, T.A., Ghoneim, M.M., Rampil, I.J., Padilla, R.E., Gan, T.J., et al. (2004). The incidence of awareness during anesthesia: A multicenter United States study. *Anesth Analg.*;99:833–839.
5. Nicolaou, N., Houris, S., Alexandrou, P., Georgiou, J. (2011). Entropy measures for discrimination of awake Vs anaesthetized state in recovery from General Anesthesia. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.at Boston*, 2598–2601.
6. Li, D., Liang, Z., Wang, Y., Hagihira, S., Sleigh, J.W., Li, X. (2013). Parameter selection in permutation entropy for an electroencephalographic measure of isoflurane anesthetic drug effect. *J Clin Monit Comput*, 27:113–123.
7. Anier, A., Lipping, T., Jäntti, V., Puumala, P., Huotari, A.M. (2010). Entropy of the EEG in transition to burst suppression in deep anesthesia: Surrogate analysis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.at Buenos Aires*, (1):2790–2793.

8. Bein, B. (2006). Entropy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 20(1):101–109.
9. Smith, W.D., Dutton, R.C., Smith, N.T. (1996). Measuring the Performance of Anesthetic Depth Indicators. *Anesthesiology*, 84(1):38–51.
10. Schmidt, G.N., Bischoff, P., Standl, T., Hellstern, A., Teuber, O., Schulte, Esch, J. (2004). Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology*, 101(6):1283–1290.
11. Ellerkmann, R.K., Liermann, M., Alves, T., Wenningmann, I., Kreuer, S., Roepke, H., et al.(2004). Spectral Entropy and bispectral index as measures of the EEG effects of sevoflurane. *Anesthesiology*, 101:1275-1282.
12. Viertiö-Oja, H., Maja, V., Särkelä, M., Talja, P., Tenkanen, N., Tolvanen-Laakso, H., et al.(2004). Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 48:154–61.
13. Wheeler, P., Hoffman, W.E., Baughman, V.L., Koenig, H. (2005). Response entropy increases during painful stimulation. *J Neurosurg Anesthesiol*, 17:86–90.
14. Purdon, P.L., Pierce, E.T., Mukamel, E.A., Prerau, M.J., Walsh, J.L., Wong, K.F., et al. (2013). Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 110(12):E1142–E1151.
15. Amzica, F. (2015). What does burst suppression really mean? *Epilepsy Behav*, 49:234–237.
16. Lewis, L.D., Ching, S., Weiner, V.S., Peterfreund, R.A., Eskandar, E.N., Cash, S.S., et al. (2013). Local cortical dynamics of burst suppression in the anaesthetized brain. *Brain*, 136:2727–2737.
17. Tatjana, Z., Stéphane, B., Guy, A. D., Mihai, H., Ries, C.R. (2002). A wavelet based denoising technique for ocular artifact correction of the electroencephalogram. *Proc Second Jt EMBS/BMES Conf.at Houston*, 98–105.
18. Eckman, J.P., Ruelle, D. (1985). Ergodic theory of chaos and strange attractors. *Rev Mod Phys.*, 57(3):617–656.
19. Richman, J.S., Moorman, J.R.(2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 278:H2039–H2049.
20. Yoo, C.S., Jung, D.C., Ahn, Y.M., Kim, Y.S., Kim, S.G., Yoon, H., et al. (2012). Automatic detection of seizure termination during electroconvulsive therapy using sample entropy of the electroencephalogram. *Psychiatry Res.*, 195:76–82.
21. Bandt, C., Pompe, B. (2002). Permutation entropy — a natural complexity measure for time series. *Phys Rev Lett.*, 88:1741021-1741024.
22. Cao, Y., Tung, W.W., Gao, J.B., Protopopescu, V.A., Hively, L.M. (2004). Detecting dynamical changes in time series using the permutation entropy. *Phys Rev E.*;70:0462171–0462177.
23. Olofsen, E., Sleight, J.W., Dahan, A.( 2008). Permutation entropy of the electroencephalogram: a measure of anaesthetic drug effect. *Br J Anaesth*, 101(6):810–821.
24. Bruhn, J., Röpcke, H., Rehberg, B., Bouillon, T., Hoeft, A. (2000). Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect. *Anesthesiology*, 93(4):981–985.
25. Pilge, S., Zanner, R., Schneider, G., Blum, J., Kreuzer, M., Kochs, E.F. (2006).Time Delay of Index Calculation. *Anesthesiology*, 104(3):488–494.
26. Bennett, C., Voss, L.J., Barnard, J.P., Sleight, J.W. (2009) Practical use of the raw electroencephalogram waveform during general anesthesia: The art and science. *Anesth Analg*, 109(2):539–550.

**Número de Patente (11):** NC2016/0002707

**Fecha de radicación:** 05 oct 2016

**Referencia de cliente:** unisabana\_07\_anestesia

**Estado de la solicitud:** Bajo Verificación de Requisitos Mínimos.

**Tipo de solicitud:** Patente

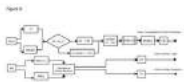
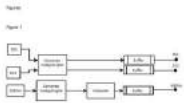
**Tiempo para la publicación:** 18

**Área Tecnológica:** Ciencias Médicas y Farmacéuticas

**Título:** PROCESO PARA CLASIFICAR PROFUNDIDAD ANESTÉSICA EN INTERVENCIONES CON ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA

**Tipo:** Patente de Invención Nacional

**Resumen:**



Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia (SIC) - Reporte detallado de solicitudes

Fecha y hora: 05 oct 2016 01:17:22 p.m.

Figura 1

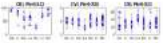


Figura 2

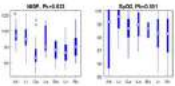


Figura 3

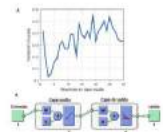
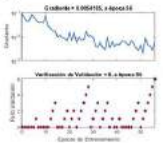


Figura 4



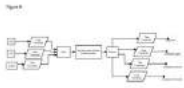
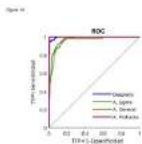


Figura 4

Métricas de Confianza (TC)					
95.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Datos: A.Lopez, A.Lopez, A.Lopez, A.Lopez, A.Lopez					



**Inventor(es):**

Daniel Alfonso Botero Rosas
Oscar Leonardo Mosquera Dussan

**Apoderado / Representante :**

JAIME ALEJANDRO BENAVIDES PORRAS	Dirección Física : AV 19 No. 114-09 Of. 404, BOGOTA, CUNDINAMARCA 110100, CO Correo electrónico: jaime.benavides@cientifica.com.co
-------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Solicitante(s) :**

UNIVERSIDAD DE LA SABANA	Dirección Física : CAMPUS DEL PUENTE DEL COMUN KM 7 AUT NORTE DE BOGOTA, CHIA, CUNDINAMARCA, CO
-----------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

Fecha y hora: 05 oct 2016 01:17:22 p.m.

**Datos de contacto :** JAIME ALEJANDRO BENAVIDES PORRAS, AV 19 No. 114-09 Of. 404, BOGOTA, CUNDINAMARCA 110100, CO

**Solicitudes vinculadas:** Ninguna

Esta funcionalidad de búsqueda provee información desde los registros de Propiedad Intelectual gestionada por SIC. Aunque SIC tome el máximo cuidado posible en la provisión de estos servicios, SIC no asume ninguna responsabilidad por cualquier acción realizada con respecto a estos contenidos o sus posibles errores, inexactitudes, deficiencias, defectos u omisiones. Este sitio no pretende ser una fuente exhaustiva o completa de información de Propiedad Intelectual. Para obtener más orientación y asistencia en el uso de este sitio Internet, contáctenos por favor.



**COMPARACIÓN DE LOS MODELOS FARMACOCINÉTICOS DE MARSH Y SCHNIDER APLICADOS EN ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EN EL SEGUIMIENTO DE PROFUNDIDAD ANESTÉSICA MEDIANTE ÍNDICE DE ENTROPÍA EN PACIENTES QUE ASISTEN A LA CLINICA UNIVERSIDAD DE LA SABANA LLEVADOS A CIRUGIA ORTOPÉDICA DE MIEMBRO INFERIOR**

Fecha (D/M/A):   /   /     [CIFE]

Nombre: \_\_\_\_\_ [CIN]

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

**Sujetos de estudio**

Los participantes en este proyecto son hombres y mujeres sanos mayores de 18 años que requieran ser llevados a cirugía ortopédica bajo anestesia general

**Propósito del Estudio**

El propósito de este estudio será, estudiar si hay diferencias en la profundidad del sueño al administrar de diferente forma una medicación anestésica llamada propofol y que rutinariamente es utilizada en la anestesia general, de manera que no se estará probando ningún nuevo medicamento, lo que se evaluara será la forma de administración de este medicamento, más rápido o más lento con lo cual se podría producir diferencias en la profundidad del sueño, esta profundidad del sueño se valorara mediante unos cables que se colocan en la cabeza para registrar la actividad eléctrica del cerebro, estas mediciones también se utilizan en muchas cirugías donde se requiere medir el nivel de profundidad de la anestesia, es de aclarar que no se espera ninguna complicación por el registro de la actividad eléctrica cerebral mediante estos cables puesto que están colocados de manera superficial y se considera un registro no invasivo.

De manera que no se realizara nada adicional a lo que habitualmente se hace cuando se imparte una anestesia para el tipo de cirugía que le van a realizar, en otras palabras, si usted decide no participar en el estudio simplemente no se registrara la información de la profundidad del sueño producido por la infusión de propofol por lo demás no se cambiarán los procedimientos anestésicos

**¿En qué consiste la participación?**

Si usted accede a participar en el estudio, se obtendrán los registros de la actividad eléctrica cerebral, ya mencionados mediante cables aplicados en el cuero cabelludo, también se registrara la frecuencia cardiaca con otros cables que se aplican en el tórax y la presión arterial de la forma como habitualmente se registra esta información, todo esto con el fin de determinar cuál de las dos formas de administrar el anestésico llamado propofol produce menores variaciones en la profundidad del sueño.

**Protección de los datos**

La información obtenida será confidencial y en ningún momento se divulgará su identidad por cuanto no se identificará a personas específicas al procesar los datos de manera general, adicionalmente para el procesamiento de la información se permitirá la identificación de los sujetos que participen en el estudio quitando de la base de datos nombres o números de documentos.

**Riesgos**

Si decide participar en el estudio, en ningún momento usted va a tener un riesgo adicional a los riesgos propios de la Cirugía y de la Anestesia usada, siendo todo igual a lo que se usaría si no hubiese participado en el estudio.

26 MAY 2015

*[Handwritten signature]*



**COMPARACIÓN DE LOS MODELOS FARMACOCINÉTICOS DE MARSH Y SCHNIDER APLICADOS EN ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EN EL SEGUIMIENTO DE PROFUNDIDAD ANESTÉSICA MEDIANTE ÍNDICE DE ENTROPÍA EN PACIENTES QUE ASISTEN A LA CLINICA UNIVERSIDAD DE LA SABANA LLEVADOS A CIRUGIA ORTOPEDICA DE MIEMBRO INFERIOR**

**Efectos de la Anestesia**

Como ya se mencionó, la anestesia que se va a administrar será la misma que se administra a las personas que no participan en el estudio, solo que se va a medir la velocidad a la cual se administra y los efectos que produce en el estado de conciencia dependiendo de la velocidad, por tanto no se espera que hayan otros efectos adicionales que cambie la duración del efecto anestésico, puesto que se utilizaran las dosis habituales.

**Compensación Económica**

A usted no se le hará ningún tipo de pago por participar en esta investigación.

**Beneficios**

Los resultados del presente estudio podrán aclarar si hay diferencias en la profundidad del sueño cuando se utiliza uno u otro método y de esta manera en el futuro escoger el mejor método.

**A quién contactar**

Si tiene preguntas en relación a este estudio usted se puede contactar en cualquier momento con los directores del estudio, Dr. Henry Oliveros. Celular 3118762773 Dr Daniel Botero (Celular: 3144446227) o al Dr. Luis Gustavo Celis (Presidente del Comité de Ética en Investigación Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana) al 8666666 Ext. 23311/23106 o al celular 3005696115.

**Firmas**

Yo, \_\_\_\_\_ he leído el contenido de este formato. Mis preguntas han sido resueltas. Yo estoy de acuerdo en participar en este estudio.

Nombre \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Firma de testigo No 1 \_\_\_\_\_

Dirección de la casa: \_\_\_\_\_

[CIDC]

Teléfono(s): \_\_\_\_\_

[CITE]

Firma de testigo No 2 \_\_\_\_\_

Dirección de la casa: \_\_\_\_\_

[CIDC]

Teléfono(s): \_\_\_\_\_

[CITE]



Universidad de  
**La Sabana**

Facultad de Medicina

### Comité de Ética en Investigación Clínica

Chía, 26 de Mayo de 2015.

Doctor:  
**HENRY OLIVEROS**  
Investigador Principal  
La Ciudad.

**Ref. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS FARMACOCINÉTICOS DE MARSH Y SCHNIDER APLICADOS EN ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EN EL SEGUIMIENTO DE PROFUNDIDAD ANESTÉSICA MEDIANTE ÍNDICE DE ENTROPÍA EN PACIENTES QUE ASISTEN A LA CLÍNICA UNIVERSIDAD DE LA SABANA LLEVADOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA DE MIEMBRO SUPERIOR E INFERIOR.**

**Estimado Dr. Oliveros:**

Por medio de la presente me dirijo a Usted en la oportunidad de saludarle y a la vez comunicarle que el Comité de Ética Clínica en Investigación Clínica (CEIC), en sus reuniones del pasado 24 de Marzo, Acta 03-15, 28 de Abril de 2015, Acta 04-15, y 26 de Mayo de 2015, Acta 05-15 procedió al estudio del Protocolo en referencia:

Al respecto paso a informarle que el CEIC ha decidido aprobar el mismo, pero solicita que en el Consentimiento Informado se cambie la expresión "Dinero" por "Compensación Económica" y se incluyan en la sección de "A quién contactar" los datos del Presidente del Comité de Ética (se adjunta el modelo de Consentimiento con los cambios). Por otra parte es indispensable reconseñtir a todos los pacientes que hayan tomado parte en el estudio.

En el análisis del Protocolo participaron:

Presidente del Comité: Dr. Luis Gustavo Celis Regalado, Biólogo, MSc, Especialista en Bioética.

Secretaria del Comité de ética: María Judith Melo C.

Miembro del Comité: Dra. Ángela María Correal, Enfermera Jefe, Epidemióloga.

Miembro del Comité: Dra. Catalina Beltrán .MD. Especialista en Bioética.

Universidad de La Sabana, Campus del Puente del Común,  
Km 7 Autopista Norte de Bogotá, Chía, Cundinamarca – Colombia. NIT 860075558-1  
Edificio H. Of. 205 B Tel: (57 1) 861 5555 Ext. 23311  
[www.unisabana.edu.co](http://www.unisabana.edu.co)



Universidad de  
**La Sabana**

Facultad de Medicina

### Comité de Ética en Investigación Clínica

Miembro del Comité: Dra. Elizabeth Gómez Enfermera Jefe. Especialista en Bioética, Magister en Bioética.

Miembro del Comité: Dr. Valentín Vega .MD. Cirujano.

Representante de la comunidad: Ramiro González V. Publicista

El comité de ética en investigación clínica de la Universidad de la Sabana se encuentra ubicado en el Km. 7 autopista Norte de Chía- Cundinamarca, Edificio H oficina 205B, Teléfono: (571) 8615555 Ext. 23311/23106.

El comité de ética en investigación clínica de la Universidad de la Sabana está conformado por 11 miembros y requiere de la presencia de seis (6) de sus miembros para lograr el quórum.

El comité de ética en investigación clínica de la Universidad de la Sabana se rige por los lineamientos jurídicos y éticos del país a través de las resoluciones 008430 de 1993 y 002378 de 2008 del Ministerio de Protección Social. Igualmente, se siguen las normas contempladas en la declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil 2013) y de la conferencia mundial de armonización para las buenas prácticas clínicas.

Reciba un cordial saludo.



**LUIS GUSTAVO CELIS REGALADO**  
Presidente CEIC

(Anexo lo anunciado)

**TERMINO DE CONSENTIMIENTO LIBRE E INFORMADO**

Yo \_\_\_\_\_, Identificado con C.C. \_\_\_\_\_, Declaro que me fueron explicados detalladamente, en forma clara y en mi idioma, los objetivos del estudio "Diseño e implementación de un dispositivo para monitoreo de profundidad anestésica basado en procesamiento digital de la señal de electroencefalograma y variables de actividad autonómica". Basado este en el registro de actividad cerebral mediante la ubicación de 4 electrodos en la frente del paciente y en la toma de signos vitales mediante un monitor de signos vitales.

Fui informado también que este estudio procurara profundizar el conocimiento en la determinación de la profundidad anestésica y la pérdida de conciencia en cirugías donde se aplica anestesia general, para de esta forma diseñar un dispositivo electrónico que realice una monitorización del estado de conciencia del paciente durante cirugías. Mi participación en este estudio no implicará ningún tipo de costo para mí o mi familia, así como no recibiré ningún beneficio monetario o gratificación. Mi participación se limitará a permitir la realización de las mediciones anteriormente mencionadas que se realizarán antes y durante la aplicación de anestesia general.

Adicionalmente datos relacionados con el estudio podrán ser adquiridos de mi historia clínica. Entiendo también que el registro de mi actividad cerebral no interferirá en el procedimiento al que me estoy sometiendo quirúrgicamente ni tampoco afectará mi salud. Estos exámenes serán realizados en las instalaciones de la Clínica Universidad de la Sabana momentos antes y durante el tiempo que dure la cirugía.

Mi examen será acompañado y conducido por un médico anesthesiólogo el cual estará siempre presente monitorizando mi estado de salud. Los resultados de este estudio serán considerados confidenciales, pudiendo ser divulgados en comunicación científica sin identificación del individuo, garantizando, así, la privacidad. Tales resultados no me beneficiarán directamente, mas podrán beneficiar otras personas en el futuro. El responsable me explicó claramente esta información, estando siempre a mi disposición para responder mis preguntas relacionadas con este trabajo siempre y cuando yo juzgue necesario. También tengo la libertad de retirarme del estudio en cualquier momento y, para esto no tendré que dar explicaciones o justificativas. Esta decisión no implicara ningún prejuicio para mi acompañamiento médico en salud por parte de la institución responsable.


Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Documento de identidad: \_\_\_\_\_

Bogota D.C., \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

\_\_\_\_\_  
Firma del responsable, Ing. Oscar Leonardo Mosquera Dussan (Cel. 3213805877)

 <p>Universidad de <b>La Sabana</b></p>	<p><b>Dirección de Investigación Comité de Ética en Investigación</b> Acta No. 29 25 Mayo de 2012</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Miembros asistentes:**

Juan Guillermo Ortiz	Presidente del CEI, Director de la Clínica Universitaria
María Elvira Martínez	Profesora Facultad de Filosofía y Ciencias Humanas
Martha Cotes	MD Profesional en Ciencias de la Salud – Integrante externa del CEI
Clementina Cueto	Profesora de la Facultad de Ingeniería

**Secretaría Técnica del CEI**

Marcela Gómez Osorio	Jefe de Proyectos Especiales de la Dirección de Investigación y Secretaría Técnica del CEI
----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------

**Orden del día**

- Verificación del quorum.
- Estudio de 15 proyectos para concepto
- Propositiones y varios

**1. Verificación del quorum**

Con cuatro de los cinco miembros del Comité presentes se da inicio a la sesión.

**2. Estudio de los proyectos**

1. Gloria María Agudelo	Caracterización de la microbiota intestinal en adultos según estado nutricional por Índice de masa corporal (IMC). Estudio Piloto	Sin riesgo
-------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

Concepto solicitado al CEI por la Facultad de Ingeniería.

Este es un proyecto desarrollado con el grupo de investigación Vidarium del grupo empresarial Nutresa y el grupo de la Universidad de La Sabana "Procesos agroindustriales" que ya se ejecutó.

Consideraciones del Comité:

- El proyecto cumple con los requisitos de integridad ética requeridos.
- El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**

2. Daniel Alfonso Botero Rosas	Diseño e implementación de un dispositivo para monitoreo de profundidad anestésica basado en procesamiento digital de las señales de electroencefalografía y actividad autonómica	Mínimo en humanos
--------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------

Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina para presentar el proyecto en la Convocatoria 569 de Colciencias que cierra el próximo 31 de mayo.

Consideraciones del Comité:

- El proyecto cumple con los requisitos de integridad ética requeridos.
- El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**



3. Ignacio Briceño Balcazar	Influencia del microambiente inflamatorio tumoral en carcinoma orofaríngeo de células escamosas VPH positivas en la patogenia y evolución clínica de la enfermedad	Mínimo en humanos y animales
-----------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------

Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina para presentar el proyecto en la Convocatoria 569 de Colciencias que cierra el próximo 31 de mayo.

Consideraciones del Comité

- El proyecto cumple con los requisitos de integridad ética requeridos.
- El documento del proyecto presenta deficiencias en su redacción.
- En el consentimiento informado debe quedar claro que para lo relacionado con esta investigación el paciente da autorización para tomar una muestra del espécimen quirúrgico que le extraerá su médico.

La Secretaría Técnica del CEI pondrá en conocimiento al investigador principal sobre las observaciones realizadas por este Comité para que las pueda tener en cuenta para la presentación del proyecto ante Colciencias.

El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**

4. Ignacio Briceño Balcazar	Análisis de ADN mitocondrial en restos óseos humanos prehispánicos: Filiaciones intra e inter poblacionales en el Valle del río Cauca, Colombia.	Mínimo en humanos
-----------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------

Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina para presentar el proyecto en la Convocatoria 569 de Colciencias que cierra el próximo 31 de mayo.

Consideraciones del Comité

- El CEI contactó telefónicamente al investigador principal del proyecto y se aseguró de la procedencia de los restos óseos prehispánicos y de que tiene permiso del ICAN para realizar la investigación.
- Se solicita al investigador principal hacer llegar al CEI copia de ésta información la cual también deberá quedar consignada en el formato de *Declaración de aspectos éticos y propiedad intelectual* y en el punto sobre consideraciones éticas que esta incluido dentro del cuerpo del proyecto.

El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**

5. Ignacio Briceño	Estudio genético de la fisura labio palatina mediante secuenciación exómicca en población colombiana	Mínimo en humanos
--------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------

Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina para presentar el proyecto en la Convocatoria 569 de Colciencias que cierra el próximo 31 de mayo.

Consideraciones del Comité:

- El proyecto cumple con los requisitos de integridad ética requeridos.

El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**



6. Julio César García Casallas	Costos directos por eventos adversos a medicamentos en los pacientes que consultan al Servicio de Urgencias de la Clínica Universidad de La Sabana	Sin riesgo
--------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina para presentar el proyecto en la Convocatoria 569 de Colciencias que cierra el próximo 31 de mayo.

Consideraciones del Comité:

- El proyecto cumple con los requisitos de integridad ética requeridos.

El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**

7. Fernando Giraldo Cadavid	Diseño y validación de instrumentos para mejorar la fiabilidad de la exploración endoscópica de los reflejos relacionados con la deglución	Mínimo en humanos
-----------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------

Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina para presentar el proyecto en la Convocatoria 569 de Colciencias que cierra el próximo 31 de mayo.

Consideraciones del Comité:

- El proyecto cumple con los requisitos de integridad ética requeridos.

El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**

8. Rosa Margarita Gómez Bello	Efecto de la fosfatidil colina en la neurogénesis en ratas con sección medular aguda trasplantadas con células de la glía envolvente olfatoria y proteínas sintéticas	Mínimo en humanos, animales y ambiente
-------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------

Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina para presentar el proyecto en la Convocatoria 569 de Colciencias que cierra el próximo 31 de mayo.

Consideraciones del Comité:

- El proyecto cumple con los requisitos de integridad ética requeridos.

El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**

9. Fernando Lizcano Losada	Obtención de células b-pancreáticas productoras de insulina a partir de células mesenquimales	Mínimo en humanos
----------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------

Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina para presentar el proyecto en la Convocatoria 569 de Colciencias que cierra el próximo 31 de mayo.

Consideraciones del Comité:

- El proyecto cumple con los requisitos de integridad ética requeridos.

El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**

10. Fernando Lizcano	Rol de las histona demetilases de la familia jumonji en el desarrollo de cáncer en líneas celulares	Mínimo en humanos,
----------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------





Losada	humanas	animales, ambiente, biodiversidad y OMGs
--------	---------	---------------------------------------------------

Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina para presentar el proyecto en la Convocatoria 569 de Colciencias que cierra el próximo 31 de mayo.

Consideraciones del Comité:

- El proyecto cumple con los requisitos de integridad ética requeridos.
- Se solicita aclarar los tipos de riesgos identificados en el formato de Declaración de Aspectos Éticos y de Propiedad Intelectual.

El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**

11. John Darío Londoño Patiño	Prevalencia de la enfermedad reumática en los municipios de sabana centro de Cundinamarca	Mínimo
----------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	--------

Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina para presentar el proyecto en la Convocatoria 569 de Colciencias que cierra el próximo 31 de mayo.

Consideraciones del Comité:

- El proyecto cumple con los requisitos de integridad ética requeridos.

El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**

12. Iván Martínez Forero	Papel de la proteína de coestimulo CD137 en la fisiología del adipocito. Implicaciones en la obesidad y sus complicaciones	Sin riesgo
--------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina para presentar el proyecto en la Convocatoria 569 de Colciencias que cierra el próximo 31 de mayo.

Consideraciones del Comité:

- El proyecto cumple con los requisitos de integridad ética requeridos.
- Se solicita aclarar la procedencia de las células objeto de estudio y lo relacionado con la manipulación de los ratones en el laboratorio.

El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**

13. Natalia Serrano- Espinosa	Conocimiento, prácticas y actitudes de mujeres adultas cuidadoras de niños respecto a nutrición infantil en Chía, Colombia	Sin riesgo
-------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina. Es un proyecto para obtener el grado de maestría en Salud Internacional en la Universidad Nacional de Yang Ming.

Consideraciones del Comité:



- La primera parte del formato de consentimiento informado que presenta el proyecto esta en inglés. Teniendo en cuenta que la investigación es en Chía Colombia, es importante que todo el formato este español.
- Se solicita aclarar por qué el consentimiento informado que presenta lleva el logo de la Organización Mundial de la Salud.
- No se tiene la información completa sobre el proyecto por lo que se aplaza la decisión y se solicita que la investigadora principal pueda estar disponible por Skype para el 8 de junio a las 2pm hora Colombiana, en la reunión del CEI donde se tomará una decisión.

El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APLAZAR LA DECISION**

14. Patricia Vaca Vaca	Calidad de vida en familias de adultos mayores de 60 años con enfermedad de Alzheimer, residentes en cuatro ciudades colombianas	Sin riesgo
------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Psicología para presentar el proyecto en la Convocatoria 569 de Colciencias que cierra el próximo 31 de mayo.

Consideraciones del Comité:

- El proyecto cumple con los requisitos de integridad ética requeridos.

El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**

15. Yenny Gómez	Tamización del virus de papiloma humano (VPH) y prevalencia de <i>Chlamydia trachomatis</i> (Ct) y <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (Ng) en adolescentes escolarizados de Cartagena y Tunja en muestras de orina	Mayor que el mínimo
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------

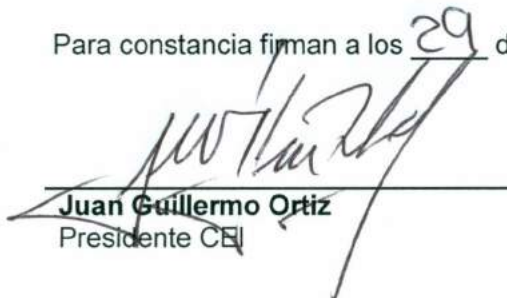
Concepto solicitado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina para presentar el proyecto en la Convocatoria 569 de Colciencias que cierra el próximo 31 de mayo.

Consideraciones del Comité:

- El proyecto cumple con los requisitos de integridad ética requeridos.

El Comité de Ética de la Universidad de La Sabana, **resuelve: APROBAR**

Para constancia firman a los 29 días del mes de Mayo del 2011

  
**Juan Guillermo Ortiz**  
Presidente CEI

  
**Marcela Gómez Osorio**  
Secretaría Técnica CEI

**CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO A PACIENTE**

**Nombre:** \_\_\_\_\_

**Fecha:** \_\_\_\_\_

**Tel:** \_\_\_\_\_

**No:** \_\_\_\_\_

- ***¿Qué fue lo último recordado antes de quedarse dormido?***

a) Instrucciones del médico.

b) Eventos relacionados con el ambiente de la sala a parte de las instrucciones del médico.

---

---

---

- ***¿Qué fue lo primero recordado al despertarse?***

a) Instrucciones del personal de la clínica.

b) Interacción con acudiente/familiar

c) No recuerda claramente ningún evento.

---

---

---

- ***¿Puede recordar algo entre los dos periodos (durante la cirugía y al despertarse)?***

a) No

b) Si,

---

---

---

- ***¿Tuvo algún sueño durante la cirugía?***

a) No

b) Si,

---

---

---

## **OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN**

VISION OTRI, Universidad de La Sabana

Campus Puente del Común, Km 7- Casa Padua

Autopista Norte de Bogotá, Chía.

Tel. 8615555 Ext. 54214-54503

### **BRIGADA DE PATENTES - 2016**

#### **RECOMENDACIONES GENERALES**

Según el análisis realizado por la herramienta, del portafolio de activos de propiedad intelectual identificados, hay dos elementos que son susceptibles a protección vía patente:

##### 1. Módulo EEG:

- ✓ No se encuentran riesgos asociados a la novedad de la creación
- ✓ Presenta riesgo medio de protección vía patente ya que es muy posible que existan documentos previos que puedan afectar la novedad de la creación.
- ✓ Existen indicios de que esta creación tiene nivel inventivo y aplicación industrial. La invención es diferente, mejor y aporta al estado de la técnica.

##### 2. Modulo Integrador:

- ✓ No se encuentran riesgos asociados a la novedad de la creación
- ✓ Presenta un riesgo bajo de protección vía patente, y es factible demostrar que los diferenciales otorgan una ventaja técnica frente a soluciones similares.
- ✓ Existen indicios de que esta creación tiene nivel inventivo y aplicación industrial. La invención es diferente, mejor y aporta al estado de la técnica.

La principal diferencia entre ambos elementos es que el módulo Integrador incluye en el cálculo de su Índice, además de las señales del encefalograma, la frecuencia cardiaca, y la presión arterial.

Por otro lado, en la búsqueda tecnológica, se evidenció que existen múltiples equipos relacionados competitivamente con el Modulo EEG, particularmente con los métodos de Entropía y BIS. Respecto al integrador, y en relación a los documentos identificados, el investigador principal logró establecer los diferenciales de su tecnología con claridad:

- TW201424685 A Multi anesthesia depth signal monitoring method
- EP1704819 B1 Determination of the anesthetic state of a patient
- EP1495715 B1 Method and apparatus based on combination of physiological parameters for assessment of analgesia during anesthesia or sedation
- WO2011017778 A9 Anaesthesia and consciousness depth monitoring system
- Liu, Q., Chen, Y., Shou, S., Maysam, M, Juamn, J. (2016). A comparisson of five algorithms for EEG signal analysis in artifacts rejection for monitoring depth anesthesia. Biomedical signal processing and control, 25, 24-34

En términos generales, y aunque ambas creaciones señalan unos valores de riesgo muy moderados, el Modulo Integrador se destaca por su alto potencial de patentabilidad (en Colombia y otros países de la CAN). Así pues, se considera que si bien de esta tecnología se derivaron dos Módulos (EEG- Integrador), lo más recomendable, en caso de que se valide su

potencial, es que se proteja el Modulo Integrador. Este módulo cuenta con los niveles de riesgo más bajos, según la herramienta, y adicionalmente presenta una mayor claridad en los diferenciales con el estado de la técnica actual en esta materia. Además, se cree existe la posibilidad de que dentro de las reivindicaciones se incluya la realización del monitoreo solo con la señal EEG (lo cual corresponde al Módulo EEG), de forma tal que se beneficie la eventual estrategia comercial.

Adicionalmente, dentro de los riesgos globales del proyecto, se identificaron:

1. Riesgos en aspectos de cotitularidad, dado que **existe un individuo en Brasil con quien se llevó a cabo parte considerable de los hallazgos del proyecto**. Sin embargo, los investigadores señalan que este riesgo ya se mitigó a través de un acuerdo de palabra, en el cual el individuo cede todos los derechos patrimoniales sobre los activos susceptibles a protección derivados del proyecto. Se recomienda hacer formal este acuerdo de forma escrita y dentro del marco legal pertinente.
2. En términos de novedad y teniendo en cuenta el potencial de estos módulos para el monitoreo de la conciencia durante la anestesia, **así como los elementos en los cuales se reconoce haber revelado algunos aspectos de la tecnología (artículos y eventos)**, se considera fundamental priorizar la realización del análisis de patentabilidad y en dado caso proceder con prontitud a la solicitud de patente. De igual manera, es recomendable que los investigadores se abstengan de hacer divulgaciones de cualquier tipo al menos durante el tiempo que tome el desarrollo de estos análisis, y en los casos obligatorios (requisitos académicos) sería válido pensar en acuerdos de confidencialidad y permisos especiales como acciones de protección.
3. Según las búsquedas tecnológicas preliminares, **se evidenció una tendencia a relacionar estas tecnologías y su validez con ciertos medicamentos anestésicos específicos**, por tanto surge la necesidad de evaluar el alcance de las creaciones susceptibles a protección en relación a los medicamentos en esta categoría.
4. Riesgos asociados a la **transición del modelo tipo laboratorio a nivel pre-industrial** y su efecto en la validez funcional de la creación. Teniendo en cuenta la importancia de este aspecto en la eventual redacción de patente, se recomienda como una acción prioritaria, evaluar la posibilidad de avanzar en los diseños y estructuras finales del dispositivo en cuestión.

Ahora bien, para cada uno de los módulos se necesita a su vez un módulo de procesamiento de la señal y los datos, y por tanto, los dispositivos están aliados a un algoritmo y software. Estos, también están incluidos en el inventario de activos de propiedad intelectual derivados del proyecto y debido a diversas particularidades, deben protegerse a través de mecanismos de propiedad industrial e intelectual diferentes a la patente.

- Módulo de procesamiento EEG- HRV: Este elemento permite integrar la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el Modulo Integrador. Según la información recabada en el ejercicio junto al investigador principal, se identificó un alto riesgo en este elemento, debido a que ha sido estudiado ampliamente en el mundo académico y existen múltiples hallazgos en esta materia. Los investigadores partieron de estos estudios y hallazgos para encontrar la mejor técnica de medición para el Modulo de Procesamiento HRV, buscando garantizar la confiabilidad del Módulo Integrador.

Así pues, esta creación fue excluida de la categoría de creaciones susceptibles a protección por patente, al presentar un alto riesgo para su protección por esta modalidad, y al ser muy posible que su concesión fuese negada. Por tanto se recomienda que de ser posible, se realice una revisión a profundidad de esta creación y sus componentes para identificar si existen diferenciales, que en dado caso, representen oportunidades de protección de P.I por otras vías.

- Marca de los Módulos: Dado que se evidenció una oportunidad para la creación de una línea de productos correspondiente a los Módulos derivados del proyecto, se considera que en dado caso, sería posible hacer registros de marca para los signos distintivos como parte de la estrategia de explotación comercial de la tecnología. Más información: <http://www.sic.gov.co/drupal/marcas>
- Circuito electrónico: Al ser un esquema de trazado creado por los investigadores específicamente para el funcionamiento de los Módulos, se recomienda evaluar en detalle la originalidad de este activo para de esta forma obtener el derecho al registro del Esquema de Trazado de Circuitos Integrados a nombre del diseñador. Más información sobre la modalidad de protección: <http://www.sic.gov.co/drupal/esquema-de-trazados-de-circuitos-integrados>
- Artículos científicos y tesis, escritura del algoritmo, escritura de la programación, memorias de eventos, manuales de uso de equipos: En Colombia a partir de la Ley 23 de 1982, y con la expedición de la Decisión Andina 351 de 1993, el Registro Nacional de Derecho de Autor no es constitutivo de derechos ni obligatorio como condición de protección, pero sí en cambio permite generar una seguridad jurídica tanto para los autores como para los titulares de un derecho de autor o de derechos conexos. Es por esto que se recomienda evaluar la posibilidad de hacer uso de esta modalidad en los siguientes ítems, como elemento de prueba y respaldo en el eventual desarrollo de la estrategia de Propiedad Intelectual de las creaciones susceptibles a patente. Más información: <http://derechodeautor.gov.co/tutorial>:
  - ✓ 1 Tesis de doctorado a entregar en 1 mes: “Nuevo índice para la evaluación de la profundidad anestésica durante anestesia general”
  - ✓ 1 Artículo a someter: “Nuevo índice para la evaluación de la profundidad anestésica”.
  - ✓ 1 artículo sometido :“Electroencephalogram complexity patterns analysis during total intravenous general anesthesia”, Journal of Medical and Biological Engineering.
  - ✓ 1 artículo aceptado para publicación en Revista Colombiana de Anestesiología en el segundo semestre de 2016 que resalta el uso de técnicas de evaluación de la profundidad anestésica cuando se quiere comparar el efecto de un medicamento sobre el encéfalo cuando se usan dos modelos diferentes de administración de propofol- “Randomized cross.over clinical trial comparing two pharmacokinetic models of propofol using entropy índices”.
  - ✓ 1 artículo publicado en 2015 que habla sobre diferentes técnicas de análisis de EEG para evaluar profundidad anestésica- “Nonlinear analysis of the electroencephalogram in depth of anesthesia”, Rev. Fac.Ing. Univ.Antioquia, No 75, pp 45-56, june 2015

- ✓ 1 presentación en Congreso Mundial de Ingeniería Biomédica en 2014- 36TH ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY: “Mathematical Entropy Indices to Monitor States of Consciousness during Total Intravenous General Anesthesia”.
  - ✓ 1 presentación en evento con memorias- VII Seminario Internacional de Ingeniería Biomédica SIB, 2014: “Mathematical Indexes in Deep of Anesthesia Base don EEG Digital Signal Processing Using Wavelet Transform, Neural Networks, and Entropy Techniques”.
  - ✓ Algoritmo EEG- Integrador.
  - ✓ Lenguaje de Programación para Software.
  - ✓ Manual de uso de los módulos de monitoreo (EEG e Integrador).
- Pruebas en 103 pacientes: Estos resultados conforman una base de datos que respalda la validez de la tecnología y por ende, de los módulos asociados. Por tanto se considera pertinente evaluar la posibilidad de cobijarse bajo algún mecanismo de protección, específicamente y por la naturaleza de este elemento, es importante identificar cuál de los siguientes dos mecanismos es más recomendable: el Registro Nacional de Bases de Datos o Derechos de Autor.
  - Software EEG- Integrador: Este elemento, al constituirse en un Programa de Ordenador, tiene un tratamiento especial. En Colombia el software solo es protegible como obra literaria bajo la convención de Viena por derechos de autor, previniendo que un tercero copie el programa o código. Ahora bien, aunque en general, en la mayoría de países existen limitaciones para patentar invenciones implementadas por computador (i.e. Software), es recomendable realizar un análisis exhaustivo del potencial de patentabilidad del software en otras jurisdicciones.

**“Este un ejercicio base para la identificación de creaciones asociadas a un proyecto. El inventario que se genera constituye un insumo para la toma de decisiones en materia de propiedad intelectual. La herramienta no está diseñada para concluir con absoluta certeza que una creación es patentable, establece un punto de partida. Para continuar, se sugiere apoyarse de otras herramientas como vigilancias tecnológicas y análisis de antecedentes. El derecho de una creación a ser concedida como patente de solicitudes colombianas, la Superintendencia de Industria y Comercio.”**

#### RESULTADOS BUSQUEDA TECNOLOGICA- MODULO INTEGRADOR

Respecto al documento *EP1495715 B1: Method and apparatus based on combination of physiological parameters for assessment of analgesia during anesthesia or sedation*

#### **Fortaleza desde las características técnicas:**

Las creaciones asociadas (TW201424685 A Multi anesthesia depth signal monitoring method/ EP1704819 B1 Determination of the anesthetic state of a patient/ EP1495715 B1 Method and apparatus based on combination of physiological parameters for assessment of analgesia during anesthesia or sedation) hacen referencia a las técnicas de análisis bispectral, potenciales evocados auditivos, entropía aproximada, entropía muestral, entropía multi-escala y entropía espectral. En la creación patentable se muestra que la combinación de dos

entropías (Permutada y muestral) con una apropiada elección de parámetros en función de los 4 estados de profundidad anestésica de interés (Despierto, Anestesia ligera, Anestesia General, Anestesia profunda) logra un adecuado monitoreo del estado de consciencia del paciente, disminuyendo la complejidad computacional del algoritmo que se da al incluir un computo considerable de entropías.

Los autores también analizan actividad del sistema nervioso autónomo con intervalos R-R, entre las medidas se mencionan técnicas estándar como el coeficiente de variación, RMSSD, potencia total y análisis en bandas de frecuencia desde muy baja frecuencia (VLF) hasta alta frecuencia (HF), así como las respectivas medidas normalizadas. En perspectiva de monitoreo se deben procurar usar ventanas de corta duración, en las cuales los métodos anteriores no son los adecuados, el tiempo recomendado según los estándares es de 250 segundos(1), ventanas de tiempo cortas podrían permitir adecuada valoración de la banda HF pero no de la banda LF y menos de VLF. En nuestro estudio se muestra que con base en los gráficos de Poincaré es posible lograr una valoración de la regulación de la respuesta autonómica considerando 5 segundos de información nueva del paciente en ventanas de 60 segundos.

En nuestro estudio fueron probados diferentes clasificadores diseñados con el objetivo de disminuir el error de clasificación en validación cruzada. Particularmente encontramos un mejor desempeño al emplear una red neuronal multicapa que el uso de sistemas neuro-difusos.

Referencia: Task force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J. 1996;17:354–81.

#### **Amenazas desde las características técnicas:**

A la fecha no se han diseñado circuitos de adquisición de las señales biológicas. Nuestros algoritmos han sido probados de manera off-line con el instrumental que se cuenta actualmente en quirófanos de la Clínica Universidad de La Sabana.

### RESULTADOS BUSQUEDA TECNOLÓGICA- MÓDULO EEG

Respecto al documento *WO2011017778 A9 Anaesthesia and consciousness depth monitoring system*

#### **Fortaleza desde las características técnicas:**

El método propuesto se fundamenta en procesamiento de la señal EEG aplicando técnicas de potenciales evocados y análisis de entropía para determinar consciencia y profundidad anestésica. En nuestro estudio se muestra que la combinación de dos entropías (Permutada y muestral) con una apropiada elección de parámetros en función de los 4 estados de profundidad anestésica de interés (Despierto, Anestesia ligera, Anestesia General, Anestesia profunda) provee una adecuada valoración del estado de consciencia.

Es importante notar que algunos signos de la dinámica de anestesia ligera, como el movimiento del paciente durante el acto quirúrgico no es reflejado en la actividad EEG. En nuestro estudio se logran clasificar como anestesia ligera las épocas de movimiento de



paciente durante cirugía y ajuste de dosis de fármacos anestésicos al considerar análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca y cambios en la presión sanguínea no invasiva.

Referencia:

Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, Gouvtos F a, Witjas T, Regis JM, et al. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology*. 2007;107(2):202–12.

Por otro lado en el artículo "A comparison of five different algorithms for EEG signal anylisis in artifacts rejection for monitoring depth anaesthesia", se muestra un buen desempeño de los respectivos algoritmos para analizar la señal EEG y diferenciar entre dos estados, despierto vs anestesiado mientras que la creación patentable evidencia además de un buen desempeño entre la distinción de despierto y dormido, una buena relación en estados intermedios. Lo cual hace que el nuevo índice ayude más al anestesiólogo principalmente en estados de transición.

Finalmente, la creación patentable se muestra más robusta cuando se presentan estados de conciencia muy profunda mientras que las técnicas descritas por este artículo muestran que en estados tan profundos las técnicas descritas por ellos pueden perder sensibilidad. Finalmente es importante resaltar que se deben desarrollar índices que consideren estados intermedios del paciente que recibe anestesia general.

Referencia:

Liu, Q., Chen, Y., Shou, S., Maysam, M, Juamn, J. (2016). A comparisson of five algorithms for EEG signal analysis in artifacts rejection for monitoring depth anesthesia. *Biomedical signal processing and control*, 25, 24-34

#### **Amenazas desde las características técnicas:**

A la fecha no se han diseñado circuitos de adquisición de las señales biológicas. Nuestros algoritmos han sido probados de manera off-line con el instrumental que se cuenta actualmente en quirófanos de la Clínica Universidad de La Sabana.



**MINISTERIO DEL INTERIOR**  
**DIRECCION NACIONAL DE DERECHO DE AUTOR**  
**UNIDAD ADMINISTRATIVA ESPECIAL**  
**OFICINA DE REGISTRO**  
**CERTIFICADO DE REGISTRO DE SOPORTE LOGICO - SOFTWARE**

Libro - Tomo - Partida

**13-48-98**

Fecha Registro

**06-jul-2015**

Página 1 de 2

**1. DATOS DE LAS PERSONAS****AUTOR**

<b>Nombres y Apellidos</b>	OSCAR LEONARDO MOSQUERA DUSSAN	<b>No de identificación CC</b>	1075229540
<b>Nacional de</b>	COLOMBIA	<b>Ciudad:</b>	BOGOTA D.C.
<b>Dirección</b>	CARRERA 20A # 173A-03. INT 2-406		

**AUTOR**

<b>Nombres y Apellidos</b>	DANIEL ALFONSO BOTERO ROSAS	<b>No de identificación CC</b>	80398902
<b>Nacional de</b>	COLOMBIA	<b>Ciudad:</b>	BOGOTA D.C.
<b>Dirección</b>	CARRERA 67 # 94A-78, APTO 512		

**TITULAR DERECHO PATRIMONIAL**

<b>Razón Social</b>	UNIVERSIDAD DE LA SABANA	<b>Nit</b>	860075558
<b>Dirección</b>	CAMPUS UNIVERSITARIO PUENTE DE	<b>Ciudad:</b>	CHIA

**PRODUCTOR**

<b>Razón Social</b>	UNIVERSIDAD DE LA SABANA	<b>Nit</b>	860075558
<b>Dirección</b>	CAMPUS UNIVERSITARIO PUENTE DE	<b>Ciudad:</b>	CHIA

**2. DATOS DE LA OBRA**

**Título Original** COMPLEXITY STATE OF CONSCIOUSNESS MONITOR USABANA.

<b>Año de Creación</b>	2014	<b>Pais de Origen</b>	COLOMBIA	<b>Año Edición</b>	
------------------------	------	-----------------------	----------	--------------------	--

<b>CLASE DE OBRA</b>	INEDITA
----------------------	---------

<b>CARACTER DE LA OBRA</b>	OBRA ORIGINARIA
----------------------------	-----------------

<b>CARACTER DE LA OBRA</b>	OBRA EN COLABORACION
----------------------------	----------------------

<b>ELEMENTOS APORTADOS DE SOPORTE LOGICO</b>	PROGRAMA DE COMPUTADOR
----------------------------------------------	------------------------

<b>ELEMENTOS APORTADOS DE SOPORTE LOGICO</b>	DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA
----------------------------------------------	--------------------------

**3. DESCRIPCIÓN DE LA OBRA**

ALGORITMOS BASADOS EN TÉCNICAS AVANZADAS DE PROCESAMIENTO DIGITAL DE SEÑALES PARA ANALIZAR ELECTROENCEFALOGRAMA Y REALIZAR UN MONITOREO DEL ESTADO DE CONCIENCIA.

**4. OBSERVACIONES GENERALES DE LA OBRA****5. DATOS DEL SOLICITANTE**

<b>Nombres y Apellidos</b>	<b>OSCAR LEONARDO MOSQUERA DUSSAN</b>	<b>No de Identificación</b>	<b>1075229540</b>
<b>Nacional de</b>	<b>COLOMBIA</b>	<b>Medio Radicación</b>	<b>REGISTRO EN LINEA</b>
<b>Dirección</b>	<b>CARRERA 20A # 173A-03. INT 2-406</b>	<b>Ciudad</b>	<b>BOGOTA D.C.</b>
<b>Correo electrónico</b>	<b>OSCARMODU@UNISABANA.EDU.CO</b>	<b>Teléfono</b>	<b>3213805877</b>
<b>En representación de</b>	<b>EN NOMBRE PROPIO</b>	<b>Radicación de entrada</b>	<b>1-2015-37482</b>



**MINISTERIO DEL INTERIOR**  
**DIRECCION NACIONAL DE DERECHO DE AUTOR**  
**UNIDAD ADMINISTRATIVA ESPECIAL**  
**OFICINA DE REGISTRO**  
**CERTIFICADO DE REGISTRO DE SOPORTE LOGICO - SOFTWARE**

Libro - Tomo - Partida

**13-48-98**

Fecha Registro

**06-jul-2015**

Página 2 de 2

**CARLOS ANDRES CORREDOR BLANCO**

JEFE OFICINA DE REGISTRO

OAGC

Nota: El derecho de autor protege exclusivamente la forma mediante la cual las ideas del autor son descritas, explicadas, ilustradas o incorporadas a las obras. No son objeto de protección las ideas contenidas en las obras literarias y artísticas, o el contenido ideológico o técnico de las obras científicas, ni su aprovechamiento industrial o comercial (artículo 7o. de la Decisión 351 de 1993).