

Proceso para clasificar profundidad anestésica en intervenciones con anestesia total intravenosa

1. Descripción

1.1 Sector tecnológico

La presente invención se relaciona con el sector de la Física, específicamente al desarrollo de procesos y métodos para medir y clasificar señales biológicas de acuerdo a fenómenos físicos.

Específicamente, la presente invención se relaciona con el sector de la Biomedicina y la Neurociencia en el desarrollo de procesos y métodos para monitorear, medir y clasificar profundidad anestésica de pacientes.

La presente invención provee un proceso para clasificar profundidad anestésica preciso y confiable.

1.2 Estado del Arte Previo

El monitoreo del estado de la profundidad anestésica durante procedimientos quirúrgicos con anestesia general corresponde a uno de los retos actuales en el campo de la medicina. Usualmente, la profundidad anestésica se determina mediante criterios clínicos como presión sanguínea, ritmo cardíaco, movimientos corporales, nivel de saturación de oxígeno y ciclos respiratorios y en algunos casos mediante monitores de actividad cerebral que producen un índice electrónico que refleja el efecto de los fármacos anestésicos.

La Anestesia General (AG) se define como un estado reversible inducido por fármacos caracterizado por pérdida de conciencia, amnesia, analgesia,

inmovilidad acompañado de estabilidad fisiológica y sin capacidad de respuesta incluso a estímulos dolorosos. La AG desempeña un papel de gran importancia en procedimientos quirúrgicos y es también uno de los procedimientos que representa ******mayor riesgo, ya que una sobredosificación del agente anestésico puede inducir coma, toxicidades asociadas al tipo de agente anestésico o incluso la muerte en el paciente 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 y al evento conocido como percepción intraoperatoria. Lo anterior puede producir en el paciente trastornos del sueño, depresión, pesadillas, ansiedad generalizada, miedo a hospitales y desarrollo de trastorno de estrés pos-traumático, en este contexto es de importancia el monitoreo de profundidad anestésica, que hace 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).

Con el objetivo de cuantificar y extraer información de dichos sistemas, generalmente se realiza el estudio de técnicas de Procesamiento Digital de Señales (PDS) para analizar la información contenida en señales biológicas del sistema nervioso central y autónomo y se usan principalmente para cuantificar el grado de desorden-complejidad en las señales biológicas; principalmente en el análisis de ondas cerebrales, las cuales tienen como una de sus características, un patrón en el dominio del tiempo poco predecible y de alta complejidad. El estudio de estas técnicas proporcionan las herramientas fundamentales para el desarrollo de procesos y la implementación de nuevas tecnologías en el monitoreo de profundidad anestésica.

Particularmente, la solicitud de patente EP 1757226 enseña un método y aparato para medir la capacidad de respuesta de un sujeto con nivel de reducción de la conciencia. A partir de datos de señal fisiológica se obtiene una primera medida indicativa del nivel de conciencia del sujeto. Con el fin de

obtener una medida objetiva de la capacidad de respuesta del sujeto y para mejorar la especificidad de la monitorización del paciente, una secuencia de la primera medida se registra sin inducir despertares y una segunda medida como indicativo de una capacidad de respuesta del sujeto de acuerdo a la secuencia grabada. La determinación de la segunda medida puede ser independiente de los estímulos no intencionales que causan despertares en el paciente o los estímulos que causan tales despertares en el entorno clínico pueden ser detectados para conocer su efecto sobre la primera medida.

A su vez, la solicitud de patente US 5372140 enseña un método y un aparato para proporcionar una medida de la profundidad de anestesia. En esta invención una serie de ondas R se analizan usando estadística circular para derivar una longitud del vector de medición que representa la R en la muestra. La Prueba de Rayleigh se aplica para determinar una longitud de vector de referencia a partir de un nivel de probabilidad predeterminado y el número de ondas R en la serie analizada. La longitud del vector de medición se compara con la longitud del vector de referencia para derivar una medida de la finalización de la anestesia.

En la solicitud de patente US 2012277548 también se presentan métodos y sistemas que incorporan análisis dinámico no lineal (NLD) tales como entropía u otro análisis de complejidad y seguimiento de señales continuas o evocados de un sujeto biológico, en donde dicho sistema comprende etapas de procesamiento que incluyen la combinación de una señal biológica evocada como resultado de la estimulación de un paciente y un método de análisis no lineal capaz de capturar los cambios temporales en orden de una señal o su regularidad; cualquier combinación de procesados evocados o mecanismos fisiológicos nerviosos periféricos o centrales, un medio para generar una medida indicativa del nivel de anestesia y la profundidad conciencia (A & CD), la sedación o el sueño / despertar del estado de un paciente. Estos métodos y sistemas que incorporan un análisis LND para mejorar la discriminación entre

orígenes de diferentes señales, incluyendo cualquier combinación del sistema nervioso central (SNC), Sistema Nervioso Periférico (PNS), Sistema Nervioso Autónomo (ANS), despertares y los artefactos.

Otras solicitudes de patente más recientes como la solicitud americana US 20150208926 que enseña un método y aparato para la estimación de la profundidad de la anestesia, el cual incluye las etapas de adquisición de una señal de ECG, la cuantificación de la regularidad de la arritmia sinusal respiratoria (RSA) a partir de la señal de ECG para obtener un índice y la estimación de la profundidad de la anestesia en función de dicho índice.

La presente invención entrega un proceso que incluye un índice de monitoreo de profundidad anestésica que considera los cambios en los patrones de actividad de los sistemas nerviosos central y autónomo e integra la información extraída de estos sistemas para poder clasificar el estado de profundidad.

1.3 Descripción de las Figuras

Figura 1. Recolección de señales biológicas y almacenamiento en buffer de longitud fija (5 a 10s).

Figura 2. Acondicionamiento de la señal EEG con filtro digital, y método de umbrales wavelet.

Figura 3. Monitoreo de las señales EEGp y RRI, CBI mide la actividad eléctrica cerebral asociada a sistema nervioso central y conciencia del paciente; CVI y CSI miden la respuesta vagal y simpática asociadas a sistema nervioso autónomo, capacidad de respuesta y nocicepción.

Figura 4. Diagrama de cajas para valores de Índices CBI, CVI y CSI en cada uno de los eventos clínicos definidos previamente (Ak, Li, Ga, La, Bs, Lr, Rc).

Figura 5. Valores de NIBP media y SpO2 en eventos clínicos definidos previamente, se puede notar que SpO2 fue superior a 95% para todos los eventos, y que NIBP tiende a incrementar en los eventos *Li* y *La*.

Figura 6. Esquema y validación cruzada de la RNA, se observa que el número de neuronas $n=3$ en capa oculta minimiza el error de validación cruzada.

Figura 7. Entrenamiento de la RNA, gradiente conjugado escalado y verificación de validación

Figura 8. Red neuronal artificial prealimentada multicapa implementada, los índices (CBI, CVI) y NIBPm son multiplexados para alimentar la red y demultiplexados para proveer el estado del paciente.

Figura 9. Matriz de confusión para el clasificador de mejor desempeño.

Figura 10. Curva característica operativa del receptor (ROC), Sensibilidad, 1-Especificidad.

1.4 Descripción de la Invención

La presente invención se relaciona con un proceso para clasificar profundidad anestésica que comprende las etapas de Recolección de señales biológicas, Acondicionamiento de señales biológicas, Monitoreo de la actividad del Sistema Nervioso Central (SNC) y Autónomo (SNA) y Clasificación de patrones en profundidad anestésica.

En su aspecto más general, en el proceso de la presente invención la recolección de señales biológicas incluye la recolección de señal de Electroencefalograma (EEG), Electrocardiograma (ECG) y Presión arterial no invasiva media (NIBPm); en el acondicionamiento de estas señales se realiza la eliminación de artefactos externos al paciente y de ruido biológico, mediante la aplicación de filtro digital pasa-banda y filtro por umbrales wavelet; en el monitoreo de actividad de SNC y SNA se mide la complejidad de la señal EEG con métodos de entropía de información y desarrollo del índice CBI (Complexity Brainwave Index); y se realiza la integración con los métodos de medición de variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC): CVI (Cardiac vagal Index), CSI (Cardiac Sympathetic Index) derivados de la señal ECG. Seguidamente se realiza la clasificación de patrones asociados a Sistema Nervioso Central (CBI), Sistema Nervioso Autónomo (CVI, CSI), y presión arterial; de acuerdo a las mediciones de respuesta de los índices a eventos clínicos durante procedimiento quirúrgico, el diseño de clasificadores de patrones y finalmente se realiza la clasificación de estado del paciente en profundidad anestésica.

1.5 Descripción detallada

La presente invención corresponde con un proceso para clasificar profundidad anestésica que comprende las etapas de Recolección de señales biológicas, Acondicionamiento de señales biológicas, Monitoreo de la actividad del Sistema Nervioso Central (SNC) y Autónomo (SNA) y Clasificación de patrones en profundidad anestésica.

1.5.1 Recolección de señales biológicas:

En un aspecto de la invención, las señales de Electroencefalograma (EEG) y Electrocardiograma (ECG) son recolectadas a una frecuencia de muestreo de

100 a 500 Hz y la presión arterial no invasiva media NIBPm es registrada en intervalos de [150 a 300 s] y posteriormente interpolada para obtener un muestreo uniforme de la información biológica. Las señales son digitalizadas con un ADC (Conversor Análogo/Digital) de 12-16 bits de resolución. La Figura 1 presenta un diagrama de bloques de esta etapa.

1.5.2 Acondicionamiento de señales biológicas

En este mismo aspecto de la invención, en la etapa de acondicionamiento de las señales se implementan filtros digitales para EEG (ancho de banda, [0.5-47 Hz]), para evitar ruidos en la línea de alimentación (50 o 60 Hz) y en términos generales contaminación de alta frecuencia debido a fuentes externas e instrumental quirúrgico. Seguidamente, se aplica una técnica de umbrales en componentes Wavelet; la transformada Wavelet estacionaria discreta de 4 a 8 niveles según muestreo de las señales, con coiflet-3 como Wavelet madre se aplica a épocas de registros EEG sin contaminación aparente y épocas de EEG con artefactos; las bandas de frecuencia de componentes Wavelet corresponden a rangos de frecuencia de acuerdo a los niveles de descomposición previamente establecidos. Los coeficientes wavelet de cada nivel mayores a un umbral (promedio más dos desviaciones estándar de épocas no contaminadas) toman valores de cero, lo cual equivale a restar en el tiempo punto a punto la señal contaminante (asociada al coeficiente wavelet que excede el umbral).

Asimismo, para determinar la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) se realiza un acondicionamiento de la señal ECG para obtener la serie temporal de intervalos entre latidos, estas etapas incluyen filtrado digital (ancho de banda, [5-15Hz]), filtrado por umbrales Wavelet, una transformación no lineal y la aplicación de regla de decisión, mediante la cual se discrimina el complejo QRS de la onda T en consideración al valor de la pendiente; siendo mayor la pendiente en el complejo QRS. Con este procesamiento se reduce el ruido por

actividad muscular, interferencia de línea de alimentación (50 o 60Hz), desvío de línea base e influencia de la onda T. La energía del complejo QRS se encuentra distribuida principalmente entre 5-15 Hz en el espectro de frecuencia, esta es la banda de paso deseada e implementada en el filtro digital. La transformación no lineal que se aplica corresponde a una amplificación punto a punto de la señal filtrada para obtener el cuadrado de la misma. La serie temporal formada por los intervalos de picos R (RRI) constituyen la señal biológica para la medición de VFC, a partir de la cual se desarrollan índices de actividad autonómica del paciente durante procedimiento quirúrgico. La Figura 2 muestra en un diagrama de bloque los procesos realizados para obtener señales libres de artefactos que reflejen la información biológica de interés.

Particularmente, la serie de variabilidad de frecuencia cardíaca RRI es obtenida a partir de acondicionamiento de la señal ECG con filtro digital, método de umbrales wavelet, detección de complejo QRS y almacenamiento en buffer dinámico (longitud variable).

1.5.3 Monitoreo de la actividad del Sistema Nervioso Central (SNC) y Autónomo (SNA)

En este mismo aspecto de la invención, el monitoreo de actividad de Sistema Nervioso Central (SNC) y Autónomo (SNA) corresponde con la extracción e identificación de patrones de la información contenida en las señales biológicas. Los cambios en la complejidad de la serie temporal de EEG son monitoreados con el índice CBI construido a partir de la entropía muestral (SampEn) y permutada (PE).

Para este seguimiento, previamente se realiza un procesamiento único de las señales que se define según varios eventos clínicos: 1. Actividad en vigilia (Ak): Señal correspondiente a 30 segundos previos a la inducción de TIVA; 2. Anestesia ligera (Li): Correspondiente al tiempo medio entre la inducción de anestesia y el inicio del manejo de la vía aérea; 3. Anestesia general (GA): Correspondiente a un minuto después de haber iniciado el acto quirúrgico; 4. Anestesia profunda (Bs): Identificación del patrón Ráfaga-Supresión (BSP) en la señal EEG, periodos intercalados de baja amplitud ($< 5\mu V$) con ráfagas de actividad EEG son las principales características de este patrón; 5. Recuperación Ligera (Lr): Identificado como el punto intermedio entre la suspensión de fármacos vía bomba TCI y extubación del paciente; 6. Recuperación de respuesta verbal (Rc): Identificado 30 segundos después de realizarse la extubación del paciente.

En este mismo aspecto de la invención, para medir la entropía muestral (SampEn) se realiza previamente la definición y cuantificación de dos parámetros, la longitud de patrón (m_1) y el criterio de similitud (r), de manera análoga, PE requiere la definición de la longitud de patrón (m_2) y de un parámetro de retardo (τ). Se prueban, adicionalmente, 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 en observación, $\tau=[1\ 2\ 3\ 4\ 5]$).

Particularmente en este aspecto de la invención, los resultados de la aplicación del procesamiento previo muestran que la Entropía Permutada proporciona una mayor probabilidad de clasificación en términos generales, pero falla cuando tiene que cuantificar el patrón BSP en el EEG asociado a anestesia profunda. Por otro lado, la Entropía Muestral proporciona en términos generales una menor probabilidad de clasificación, pero es una buena medida de complejidad para predecir anestesia profunda y cuantificar el patrón BSP.

Por eso, en este mismo aspecto de la invención, el monitoreo de las mediciones de PE y SampEn se incluyen como medidas complementarias para cuantificar los cambios de complejidad en el registro EEG. Ambas medidas se combinan en un índice llamado *Complexity Brainwave Index* (CBI). PE determina el comportamiento del índice en la fase de inducción, una vez que el valor de PE es menor que la mediana de los valores asociados al evento Ga, indicando que el paciente se encuentra en anestesia general, la medición de SampEn se activa para predecir estados de anestesia profunda y determina la respuesta del índice.

Particularmente, el índice CBI es posprocesado para proveer un conjunto de puntos de operación entre 0 y 100. Con la cuantificación de ambas medidas de complejidad se obtiene un valor de predicción mayor. Las ventajas de ambas medidas son explotadas en CBI; PE determina 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 (BSP), la respuesta del índice CBI es determinada por SampEn.

En este mismo aspecto de la invención, el comportamiento del sistema nervioso autónomo es medido con los índices *Cardiac Vagal Index* (CVI) y *Cardiac Sympathetic Index* (CSI), los cuales son derivados de los descriptores (SD1, SD2) del patrón del gráfico de Poincaré-Lorentz de la serie RRI. La Figura 3 muestra el diagrama de monitoreo a partir del previo procesamiento de las señales.

En este aspecto de la invención, los índices CVI y CSI miden la respuesta vagal y simpática asociadas a sistema nervioso autónomo, capacidad de respuesta y nocicepción.

Adicional a los eventos clínicos previamente descritos en el proceso de la invención también se define el evento de Dosis Ligera -La, compuesto por aquellas épocas en que se presentó: i) un incremento de la dosis inicial

(Pf=2.5ug/ml, Rf=5ng/ml) del opioide remifentanil de manera individual, o conjunta con propofol en los 30 minutos posteriores al último ajuste de fármacos anestésicos. Mediante un incremento en la concentración objetivo en sitio de efecto o vía administración de bolo intravenoso; ii) Movimiento del paciente durante procedimiento quirúrgico.

En este mismo aspecto de la invención, el patrón BSP se presentó en el 10% de la muestra y se tomó la ocurrencia de cinco épocas no consecutivas para caracterizar de mejor manera el estado de anestesia profunda.

En la Figura 4 se observa que CBI proporciona la mejor probabilidad de predicción ($P_k=0.823$) y es un indicador sensible a las transiciones entre eventos clínicos, pero presenta problemas entre los eventos Ga y La.

En este aspecto de la invención, los eventos usualmente son identificados durante el procedimiento quirúrgico, en respuesta a estimulación nociceptiva, cuando el estado esperado del paciente es el del evento clínico Ga, por lo que la probabilidad de predicción pareada entre La y Ga fue considerada de importancia y también fue estimada para cada indicador, al igual que la probabilidad de predicción pareada entre La y los otros eventos clínicos como se muestra en la Tabla 1.

En este aspecto de la invención, para estos datos P_{km} corresponde al valor de probabilidad de predicción medio para cada indicador.

Tabla 1. Probabilidad de predicción pareada entre los eventos para los índices CBI, CVI, CSI.

P_k Pareado							
Predictor-La	Ak	Li	Ga	Da	Lr	Rc	P_{km}
CBI-La	0,97	0,89	0,53	0,98	0,694	0,98	0,83
CVI-La	0,88	0,86	0,8	0,86	0,84	0,81	0,84

CSI-La	0,93	0,81	0,82	0,86	0,87	0,78	0,85
--------	------	------	------	------	------	------	------

Con la aplicación del proceso de la invención, se establece que en términos generales el índice derivado del análisis de la señal EEG (CBI) presenta una mejor funcionalidad de clasificación para establecer estados de profundidad anestésica, pero presenta problemas con el evento clínico La asociado al estado de *anestesia ligera*; por otro lado los índices CVI, y CSI muestran un bajo desempeño en términos generales pero presentan un buen desempeño para diferenciar el evento clínico de dosis ligera La de todos los demás, incluyendo Ga.

En el proceso de la invención, se observa que NIBPm aumenta en La, en comparación con Ga como se muestran en la Figura 5, lo cual es de esperarse ya que NIBPm es reconocida por los anestesiólogos como un indicador importante al momento de ajustar dosis de fármacos anestésicos.

En este aspecto de la invención, se puede notar que SpO2 fue superior a 95% para todos los eventos y que NIBP media tiende a incrementar su valor en los eventos Li y La con respecto a Ga, Bs, Lr, Rc.

1.5.4 Clasificación de patrones

En un aspecto de la invención, la clasificación de patrones en profundidad anestésica del proceso de la invención, se realiza de acuerdo con la implementación de un método de inteligencia artificial y aprendizaje supervisado de patrones en los índices CBI, CVI, CSI, y NIBP media. Estos índices fueron seleccionados por el potencial predictivo de estado de profundidad anestésica al ser integrados.

En esta etapa de la invención, se diseña previamente y una única vez una red neuronal artificial (RNA) prealimentada multicapa (Multilayer – feedforward Neural Network) con una capa de salida en la que se asocia una neurona por estado de profundidad anestésica para clasificar con función de activación exponencial normalizada, la cual es ideal para el tipo de salida de la red neuronal. En razón a las entradas la respuesta es de tipo exponencial con valor máximo igual a 1. Las neuronas de la capa oculta tienen función de activación tangente hiperbólica, la cantidad de neuronas en esta capa se escoge de manera que minimiza el error de clasificación en la validación cruzada con 5 particiones. En este mismo a parte de la etapa de clasificación, una vez entrenada y realizada la respectiva validación cruzada de la RNA y dada la capacidad de generalización ésta es aplicada para determinar el estado del paciente. Los índices medidos son propagados a través de pesos sinápticos, *bias* y funciones de activación diseñados en la RNA, finalmente en la capa de respuesta se realiza una clasificación del estado de profundidad anestésica con base a los patrones de actividad de los índices propagados en los eventos clínicos. La Figura 6 presenta el esquema y la validación cruzada de la RNA.

En este mismo aspecto de la invención, luego de la validación cruzada de la RNA y realizar los apartes previos, en la etapa de clasificación de patrones se mide la entropía cruzada (xE) como la función de desempeño de la RNA durante el entrenamiento de la misma. La red neuronal es entrenada con retropropagación del gradiente conjugado escalado (Scale Conjugate Gradiente, SCG).

Particularmente, esta técnica puede entrenar cualquier RNA en que los pesos, entradas a la red y funciones de activación sean derivables. El método básico de retropropagación ajusta los pesos y *bias* de la RNA en la dirección descendiente de mayor pendiente (negativo del gradiente). Esta es la dirección en la que el valor medio de xE está disminuyendo más rápidamente.

Más particularmente, resulta que, aunque la función disminuye con mayor rapidez a lo largo del negativo del gradiente, esto no necesariamente produce la convergencia más rápida. En el entrenamiento de gradiente conjugado se realiza una búsqueda a lo largo de direcciones conjugadas, que produce la convergencia generalmente más rápido que las direcciones de descenso de máxima pendiente. El SCG ha mostrado ser considerablemente más rápido que la clasificación estándar de retropropagación del gradiente descendiente.

El entrenamiento de la RNA se presenta en la Figura 7, este se detiene cuando ocurre alguna de estas condiciones: el número máximo de épocas de entrenamiento es alcanzado; la magnitud del gradiente de la función de desempeño es menor a 1×10^{-5} ; o el número de verificaciones de validación es igual a 6, este corresponde al número de validaciones sucesivas en que el error de desempeño de la RNA falla en decrecer.

En este mismo aspecto de la invención, el entrenamiento de la red neuronal involucra una inicialización aleatoria de los pesos sinápticos y *bías*, dependiendo de la misma aleatoriedad es posible obtener un mejor o peor desempeño de la red; este fenómeno puede pensarse como la predisposición de aprendizaje de la red. La RNA ajustada en cada una de las particiones de validación cruzada fue inicializada aleatoriamente y entrenada 30 veces. Particularmente, en cada partición se obtienen 30 "versiones" de la RNA entrenada. El error de la validación cruzada para cada partición es el promedio de la quinta parte que representa las mejores versiones de la RNA.

Más particularmente, 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 desempeño de la red neuronal según los predictores empleados se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Desempeño de la red. CE: error de clasificación, X-Val: error de validación cruzada en 5 particiones. Se resalta la RNA de mejor desempeño.

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
CBI,CVI,NIBP	3	0,097	0,103
CBI,CSI,NIBP	6	0,100	0,112
CBI,CVI,CSI,NIBP	3	0,103	0,121

La Figura 8 ilustra el método de inteligencia artificial diseñado para clasificar patrones en las mediciones de CBI, CVI, y NIBPm. Se definen cuatro estados del paciente asociados a cada neurona de respuesta de la RNA: A. Despierto : Vigilia -Ak, y recuperación de respuesta verbal -Rc.; B. Anestesia Ligera: Anestesia ligera en inducción -Li, recuperación ligera Lr, Dosis ligera (La); C. Anestesia General: Anestesia general -Ga, un minuto después de iniciado el acto quirúrgico; D. Anestesia Profunda: identificación del patrón en el EEG ráfaga-supresión (BSP) asociado a anestesia profunda.

1.6 Modalidades preferidas

En la modalidad preferida de la presente invención, la recolección de señales biológicas se realiza mediante el registro de actividad eléctrica cerebral (EEG), utilizando el sensor de referencia unilateral con un electrodo explorador en la posición FT10 (región fronto-temporal) y un electrodo de referencia en la posición FPz (fronto-polar). Asimismo, la recolección de señales biológicas se realiza mediante el registro de actividad eléctrica cardíaca (ECG), utilizando un montaje con tres derivaciones. En este mismo aspecto preferido, EEG y ECG son muestreadas a 300Hz, valores de NIBPm son registrados cada 150s

(0.0067 Hz) y seguidamente los datos de NIBPm son interpolados para obtener un muestreo uniforme de las señales.

En la modalidad preferida de la presente invención, el acondicionamiento de dichas señales, se realiza mediante la aplicación de un filtro digital con banda de paso entre 0.5 y 47 Hz, para evitar ruidos en la línea de alimentación (50 o 60 Hz) y en términos generales contaminación de alta frecuencia debido a fuentes externas e instrumental quirúrgico. Posteriormente, se aplica la técnica de umbrales en componentes Wavelet; la transformada Wavelet estacionaria discreta de 6 niveles, con coiflet-3 como Wavelet madre se aplica a épocas de registros EEG sin contaminación aparente y épocas de EEG con artefactos bandas de frecuencia de los componente wavelet: 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. Los Coeficientes wavelet de cada nivel mayores a un umbral, promedio más dos desviaciones estándar de épocas no contaminadas, toman valores de cero, lo cual equivale a restar en el tiempo punto a punto la señal contaminante, asociada al coeficiente wavelet que excede el umbral. En esta misma modalidad, se realiza un acondicionamiento de la señal ECG para determinar la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) y obtener una serie temporal de intervalos entre latidos; en esta, se reduce el ruido por actividad muscular, interferencia de línea de alimentación (50 o 60Hz) y desvío de línea base e influencia de la onda T. La energía del complejo QRS se encuentra distribuida principalmente entre 5-15 Hz en el espectro de frecuencia, esta es la banda de paso deseada e implementada en el filtro digital. La transformación no lineal que se aplica corresponde a una amplificación punto a punto de la señal filtrada para obtener el cuadrado de la misma. La serie temporal formada por los intervalos de picos R (RRI) constituyen la señal biológica para la medición de VFC, a partir de la cual se desarrollan índices de actividad autonómica del paciente durante procedimiento quirúrgico.

En la modalidad preferida de la presente invención, se realiza un monitoreo de señales biológicas, particularmente de la actividad de Sistema Nervioso Central (SNC) y Autónomo (SNA) correspondiente con la extracción e identificación de patrones de la información contenida en las señales biológicas. Los cambios en la complejidad de la serie temporal de EEG son monitoreados con el índice CBI construido a partir de la entropía muestral (SampEn) y permutada (PE). Asimismo, se realiza una cuantificación del patrón correspondiente a los gráficos de dispersión Poincaré-Lorenz de la serie de variabilidad de la frecuencia cardiaca mediante los de descriptores SD1 y SD2.

En la modalidad preferida de la presente invención, la clasificación de patrones en profundidad anestésica del proceso de la invención, se realiza de acuerdo con la implementación de un método de inteligencia artificial y aprendizaje supervisado de patrones en los índices CBI, CVI, CSI, y NIBP media. En donde la clasificación define cuatro estados del paciente asociados a cada neurona de respuesta de la RNA: A. Despierto : Vigilia -Ak, y recuperación de respuesta verbal -Rc.; B. Anestesia Ligera: Anestesia ligera en inducción -Li, recuperación ligera Lr, Dosis ligera (La); C. Anestesia General: Anestesia general -Ga, un minuto después de iniciado el acto quirúrgico; D. Anestesia Profunda: identificación del patrón en el EEG ráfaga-supresión (BSP) asociado a anestesia profunda.

1.7 Ejemplos

1.7.1 Realización práctica de la invención

Se aplicó el proceso de la invención en sesenta pacientes (con edad entre 18-65 años, estado físico Sociedad Americana de Anestesiología ASA I - III) programados para procedimientos quirúrgicos con anestesia general en Clínica

Universidad de La Sabana. Se utilizó la técnica de anestesia total intravenosa a través de la bomba de infusión controlada por objetivo (TCI) (B. Braún Medical Inc., USA). La inducción se llevó a cabo con 5 ng.ml⁻¹ de remifentanilo (modelo Minto) y 2,5 µg.ml⁻¹ de propofol (modelo de Schneider). La adquisición de datos se inició 4 minutos antes de la inducción, y termina cuando el paciente recupera respuesta verbal después del final de la cirugía. La señal de EEG se recolectó usando sensor frontal de entropía y el software S/5TM Collect (Finlandia) a una frecuencia de muestreo de 300 Hz. Se recolectaron las tendencias de entropía de estado (SE) y entropía de respuesta (RE) a 0,2 Hz.

Se implementó la técnica de filtrado por umbrales en componentes Wavelet, la transformada wavelet estacionaria discreta de 6 niveles, con coiflet-3 como wavelet madre se aplicó a épocas de 1024 muestras. Las épocas para determinar el umbral fueron tomadas del período base de 4 minutos.

La señal fue previamente acondicionada con un filtro pasa-bandas[0.5- 47Hz] para evitar ruidos en la línea de alimentación (50 o 60 Hz) y en términos generales contaminación de alta frecuencia debido a instrumental quirúrgico.

Las medidas de Complejidad SampEn y PE fueron obtenidas a partir de sucesivas mediciones de ventanas rectangulares de 5s..

Los parámetros de entropía fueron pos-procesados, posteriormente, un filtro de mediana móvil de 5 medidas de entropía fue aplicado con el fin de reducir dispersión y lograr un índice de respuesta más suave que considere estados anteriores de actividad de electroencefalografía.

Se midieron los índices CBI, CVI, CSI en los siguientes estados de profundidad anestésica definidos por eventos clínicos previamente descritos. **A.** Despierto : Vigilia -Ak, y recuperación de respuesta verbal -Rc.; **B.** Anestesia Ligera: Anestesia ligera en inducción -Li, recuperación ligera Lr, Dosis ligera (La).; **C.** Anestesia General: Anestesia general -Ga, un minuto después de iniciado el

acto quirúrgico; **y D.** Anestesia Profunda: identificación del patrón en el EEG ráfaga-supresión (BSP) asociado a anestesia profunda.

1.7.2 Clasificación de profundidad anestésica de acuerdo al proceso de la presente invención

Se implementó el proceso de la invención a sesenta pacientes (con edad entre 18-65 años, estado físico Sociedad Americana de Anestesiología ASA I - III) programados para procedimientos quirúrgicos con anestesia general en Clínica Universidad de La Sabana.

Con la aplicación del proceso de la invención se notó una apropiada clasificación con validación cruzada de 5 particiones, del 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. La respectiva matriz de confusión para cada uno de los estados de profundidad anestésica se presenta en la Figura 9.

La curva característica operativa del receptor (ROC), la Tasa de Verdaderos Positivos (TVP) y la Tasa de Falsos Positivos (TFP) se presenta a en la Figura 10.