



**Modelado farmacocinético y farmacodinámico de agentes anestésicos y su aplicación en el desarrollo de un sistema de control en lazo cerrado durante la anestesia general**

Frank Sánchez Restrepo

Tesis de maestría presentada para optar al título de Magíster en Ingeniería

Director

Mauricio Hernández Valdivieso, PhD

Universidad de Antioquia  
Facultad de Ingeniería  
Maestría en Ingeniería  
Medellín, Antioquia, Colombia  
2022

<b>Cita</b>	(Sánchez Restrepo, 2022)
<b>Referencia</b>	Sánchez Restrepo, F. (2022). <i>Modelado farmacocinético y farmacodinámico de agentes anestésicos y su aplicación en el desarrollo de un sistema de control en lazo cerrado durante la anestesia general</i> [Tesis de maestría]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.



Maestría en Ingeniería

Grupo de Investigación Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica (GIBIC).



Centro de Documentación Ingeniería (CENDOI)

**Repositorio Institucional:** <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - [www.udea.edu.co](http://www.udea.edu.co)

**Rector:** John Jairo Arboleda Céspedes.

**Decano/Director:** Jesús Francisco Vargas Bonilla.

**Jefe departamento:** John Fredy Ochoa Gómez.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

# Resumen

La anestesia general es un estado complejo que involucra diferentes componentes, como la analgesia, la hipnosis, la relajación muscular, la modulación del sistema nervioso, la amnesia, entre otros. Es inducido por medio de la combinación de múltiples fármacos que pueden tener influencia en los cambios de varios de estos componentes. Por tal razón el proceso de la anestesia, observado desde el punto de vista farmacológico, posee una complejidad intrínseca y que hoy en día no es totalmente comprendido. Sin embargo existen diferentes aproximaciones cuantitativas que han llevado a complementar las brechas en el conocimiento, y una de ellas es el modelado farmacológico de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos anestésicos, y así mismo de la relación entre la concentración de los medicamentos y el efecto farmacológico observado, esto es denominado formalmente como la farmacocinética y farmacodinámica, respectivamente. Los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos tienen el potencial de hacer más eficiente y seguro el proceso de la anestesia general, incluso de ser aplicados en sistemas autónomos de administración o de control en lazo cerrado; sin embargo, para tal fin se requiere que en los modelos se comprendan y aseguren aspectos como la estabilidad, la variabilidad, la precisión, las regiones de funcionamiento, los supuestos y las restricciones en su planteamiento y su aplicación, entre otros.

Este proyecto de investigación busca estudiar principalmente la variabilidad de distintos modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos de dos medicamentos utilizados de forma frecuente en la práctica de la anestesia general y su aplicación para el desarrollo de un sistema de control en lazo cerrado. En específico, los fármacos son el anestésico inhalado sevoflurano y el opioide remifentanilo, ambos referentes dentro de sus respectivas familias farmacológicas y que fundamentan la base de la técnica denominada anestesia balanceada. Lo anterior conducido desde una aproximación *In Silico*, como un paso fundamental, necesario y recomendado para futuros desarrollos en el área del control fisiológico en lazo cerrado.

En primer lugar se realiza la búsqueda, selección e implementación de diversos modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos mencionados anteriormente, para cada uno de ellos se han escogido dos modelos basados en diferentes enfoques: farmacocinéticos compartimentales clásicos (PK) y farmacocinéticos basados en fisiología (PBPK). Referente a la farmacodinámica (PD) se han escogido dos modelos de interacción para efectos asociados a las componentes de hipnosis y analgesia.

En segundo lugar se estudia la variabilidad de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos, buscando identificar los parámetros que tienen mayor influencia en las respuestas de los modelos, realizado por medio del análisis de sensibilidad global. De este análisis se logra determinar adecuadamente para cada modelo, PK y PBPK de cada uno de los fármacos estudiados, los parámetros que presentan una relevancia en la incertidumbre de la salida, igualmente en los modelos PD seleccionados para los efectos farmacológicos de interés. La metodología utilizada garantiza la convergencia, consistencia y exactitud de los índices de sensibilidad asociados cada uno de los parámetros de los modelos.

Posteriormente, y con base en los resultados del análisis de sensibilidad global, se genera una población virtual que permite representar de forma adecuada la variabilidad natural encontrada en los efectos farmacológicos durante un procedimiento de anestesia general, efectos referentes a las componentes de hipnosis y analgesia. Además, con el fin de que tal población se aproxime a un escenario real se incluyen y simulan elementos como ruido y eventos de estimulación quirúrgica. La generación de la población virtual parte de la selección del subconjunto de los parámetros de los modelos que tienen una alta relevancia en la incertidumbre de la salida de los modelos, identificados previamente con el análisis de sensibilidad global, dichos parámetros se varían en un procedimiento de optimización multivariable bajo la restricción de satisfacer la variabilidad teórica esperada en las salidas de los modelos.

Después, se diseña e implementa un sistema de control en lazo cerrado para la administración de fármacos anestésicos, utilizando una aproximación que incluye el empleo de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos en el controlador, lo cual permite manejar la variabilidad inherente. El controlador propuesto hace uso del control predictivo basado en modelos y la estimación de estados por horizonte móvil, permitiendo la administración autónoma del anestésico inhalado al ser guiada por el índice biespectral, medición de la profundidad hipnótica. El sistema de control se ha evaluado en la población virtual previamente generada mostrando idoneidad para el manejo de la variabilidad entre pacientes y la adecuada respuesta ante eventos de estimulación quirúrgica reflejados como perturbaciones en la variable control.

Por último, en este informe se presentan las conclusiones generales que relacionan los resultados obtenidos a lo largo del proyecto, además se incluyen extensiones para trabajos futuros y los aportes realizados.

# Contenido

## Resumen

Lista de figuras

Lista de tablas

## 1. Introducción

1.1. Marco teórico general

1.2. Planteamiento del problema y justificación

1.3. Objetivos

1.4. Metodología general

## 2. Revisión e implementación de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos de agentes anestésicos

2.1. Modelado farmacocinético: Sevoflurano

2.1.1. Modelo PK Yasuda

2.1.2. Modelo PBPK Krieger

2.2. Modelado farmacocinético: Remifentanilo

2.2.1. Modelo PK Minto

2.2.2. Modelo PBPK Abbiati

2.3. Modelado farmacodinámico: Interacción sevoflurano - remifentanilo

2.3.1. Modelo PD índice BIS

2.3.2. Modelo PD índice CVI

2.4. Metodología para la implementación y simulación de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos

2.5. Resultados de la implementación de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos

2.6. Conclusiones

### **3. Estudio de la variabilidad en modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos de anestésicos**

#### 3.1. Análisis de sensibilidad global (GSA): Método Sobol

3.1.1. GSA en modelo PK Yasuda - Sevoflurano

3.1.2. GSA en modelo PBPK Krieger - Sevoflurano

3.1.3. GSA en modelo PK Minto - Remifentanilo

3.1.4. GSA en modelo PBPK Abbiati - Remifentanilo

3.1.5. GSA en modelos PD de interacción

#### 3.2. Conclusiones

### **4. Generación de población virtual y escenarios de simulación**

#### 4.1. Metodología para la generación de una población virtual desde modelos PBPK-PD

4.1.1. Simulación de ruido y eventos de estimulación quirúrgica

#### 4.2. Implementación de la población virtual

#### 4.3. Conclusiones

### **5. Sistema de control basado en modelos para la administración de fármacos anestésicos**

#### 5.1. Metodología para el desarrollo del control en lazo cerrado

5.1.1. Esquema de control en sistema SISO para la administración del anestésico inhalado

5.1.1.1. Modelado farmacocinético y farmacodinámico de la planta del sistema en lazo cerrado

5.1.1.2. Diseño del controlador predictivo basado en modelos (MPC)

5.1.1.3. Diseño del estimador de estados por horizonte móvil (MHE)

5.1.1.4. Software y códigos

#### 5.2. Implementación y simulación del control MPC en sistema SISO

#### 5.3. Conclusiones

### **6. Conclusiones finales, investigaciones futuras y aportes científicos realizados**

#### 6.1. Conclusiones generales

6.2. Investigaciones futuras

6.3. Aportes científicos realizados

**Apéndice:** Análisis de sensibilidad global - método Sobol

**Referencias**

# Lista de figuras

*Figura 1.1.* Diagrama de flujo para la metodología general.

*Figura 2.1.* Modelo farmacocinético (PK) desarrollado por Yasuda para el sevoflurano. Figura adaptada de Gentilini, et al (2001).

*Figura 2.2.* Modelo farmacocinético basado en fisiología (PBPK) propuesto por Krieger para el sevoflurano. Figura adaptada de Krieger, et al (2012, 2014).

*Figura 2.3.* Modelo farmacocinético (PK) propuesto por Minto, et al. (1997) para el remifentanilo. Tres compartimientos junto con la descripción del sitio de efecto del fármaco.

*Figura 2.4.* Modelo farmacocinético basado en fisiología (PBPK) propuesto por Abbiati para el remifentanilo. Figura adaptada de Abbiati, et al. (2016).

*Figura 2.5.* Integración de los modelos farmacocinéticos (PK) de agentes inhalado y analgésico, junto con modelo de interacción farmacodinámico (PD) para la descripción del efecto clínico de interés.

*Figura 2.6.* Índice BIS y su interpretación. Modificado de Bibian, et al. (2005).

*Figura 2.7.* Ejemplo del comportamiento en el tiempo del índice CVI. Tomado de Mathews, et al. (2012).

*Figura 2.8.* Perfiles farmacocinéticos del sevoflurano obtenidos desde los modelos desarrollados por Krieger y Yasuda. Donde in-Sevo corresponde a la concentración de sevoflurano inspirada, esp-Sevo y se-Sevo son las concentraciones espirada y en el sitio de acción del fármaco, respectivamente.

*Figura 2.9.* Ajuste de los modelos PBPK de Krieger y PK de Yasuda para el sevoflurano ante diferentes datos experimentales reportados en Cumin, et al., (2013). in-Sevo: Concentración inspirada, esp-Sevo: Concentración espirada.

*Figura 2.10.* Perfiles farmacocinéticos del remifentanilo obtenidos desde los modelos desarrollados por Minto y Abbiati. Donde Cpl corresponde a la concentración del remifentanilo en plasma y Cse a la concentración en el sitio de efecto del fármaco.

*Figura 2.11.* Perfiles farmacodinámicos en el tiempo para los índices BIS y CVI. Según diferentes pares de modelos farmacocinéticos del sevoflurano y remifentanilo escogidos

*Figura 3.1.* Convergencia de los índices de sensibilidad asociados al modelo PK propuesto por Yasuda para el sevoflurano: A la izquierda estimación de la métrica  $Stat_{\text{indices}}$  vs el número de evaluaciones del modelo. A la derecha índices de sensibilidad de primer orden vs el número de evaluaciones del modelo.



*Figura 3.2.* Índices de sensibilidad de orden total (derecha) y de primer orden (izquierda) en el tiempo para los parámetros del modelo PK del sevoflurano propuesto por Yasuda.

*Figura 3.3.* Índices de sensibilidad de orden total y de primer orden en el tiempo para los parámetros más relevantes en el modelo PK sevoflurano de Yasuda.

*Figura 3.4.* Convergencia de los índices de sensibilidad asociados al modelo PBPK propuesto por Krieger para el sevoflurano: A la izquierda estimación de la métrica  $Stat_{\text{índices}}$  vs el número de evaluaciones del modelo. A la derecha índices de sensibilidad de primer orden vs el número de evaluaciones del modelo.

*Figura 3.5.* Índices de sensibilidad de orden total (derecha) y de primer orden (izquierda) en el tiempo para los parámetros del modelo PBPK del sevoflurano propuesto por Krieger.

*Figura 3.6.* Índices de sensibilidad de orden total y de primer orden en el tiempo para los parámetros más relevantes en el modelo PBPK sevoflurano de Krieger.

*Figura 3.7.* Convergencia de los índices de sensibilidad asociados al modelo PK propuesto por Minto para el remifentanilo: A la izquierda estimación de la métrica  $Stat_{\text{índices}}$  vs el número de evaluaciones del modelo. A la derecha índices de sensibilidad de primer orden vs el número de evaluaciones del modelo.

*Figura 3.8.* Índices de sensibilidad de orden total (derecha) y de primer orden (izquierda) en el tiempo para los parámetros del modelo PK del remifentanilo propuesto por Minto.

*Figura 3.9.* Índices de sensibilidad de orden total y de primer orden en el tiempo para los parámetros más relevantes en el modelo PK remifentanilo de Minto.

*Figura 3.10.* Convergencia de los índices de sensibilidad asociados al modelo PK propuesto por Abbiati para el remifentanilo: A la izquierda estimación de la métrica  $Stat_{\text{índices}}$  vs el número de evaluaciones del modelo. A la derecha índices de sensibilidad de primer orden vs el número de evaluaciones del modelo.

*Figura 3.11.* Índices de sensibilidad de orden total (derecha) y de primer orden (izquierda) en el tiempo para los parámetros del modelo PBPK del remifentanilo propuesto por Abbiati.

*Figura 3.12.* Índices de sensibilidad de orden total y de primer orden en el tiempo para los parámetros más relevantes en el modelo PBPK remifentanilo de Abbiati.

*Figura 3.13.* Convergencia de los índices de sensibilidad asociados al modelo PD de interacción propuesto por Heyse para el índice BIS: A la izquierda estimación de la métrica  $Stat_{\text{índices}}$  vs el número de evaluaciones del modelo. A la derecha índices de sensibilidad de primer orden vs el número de evaluaciones del modelo.

*Figura 3.14.* Índices de sensibilidad de orden total (derecha) y de primer orden (izquierda) en el tiempo para los parámetros del modelo PD de interacción del índice BIS propuesto por Heyse.

*Figura 3.15.* Índices de sensibilidad de orden total y de primer orden en el tiempo para los parámetros más relevantes en el modelo PD de interacción BIS de Heyse.

*Figura 3.16.* Convergencia de los índices de sensibilidad asociados al modelo PD de interacción propuesto por Heyse para el índice CVI: A la izquierda estimación de la métrica  $Stat_{\text{índices}}$  vs el número de evaluaciones del modelo. A la derecha índices de sensibilidad de primer orden vs el número de evaluaciones del modelo.

*Figura 3.17.* Índices de sensibilidad de orden total (derecha) y de primer orden (izquierda) en el tiempo para los parámetros del modelo PD de interacción del índice CVI propuesto por Heyse.

*Figura 3.18.* Índices de sensibilidad de orden total y de primer orden en el tiempo para los parámetros más relevantes en el modelo PD de interacción CVI de Heyse.

*Figura 4.1.* Diagrama de flujo para la generación de una población virtual a partir de los modelos PBPK-PD.

*Figura 4.2.* Perfil en el tiempo que describe la trayectoria de estímulos durante una intervención quirúrgica: (1) Simula la estimulación debido a la intubación/laringoscopia, (2) representa una incisión quirúrgica, (3) estímulo abrupto seguido de (4) estimulación quirúrgica continua de baja intensidad, (5), (6) y (7) simulación de estimulaciones quirúrgicas de alta magnitud y duración variable.

*Figura 4.3.* Diagramas de violín para los parámetros encontrados durante la generación de la población virtual a través de la técnica Simulated Annealing. Parámetros fueron escalados entre 0 y 1. Las líneas horizontales color naranja corresponden a los cuartiles.

*Figura 4.4.* Funciones de densidad de probabilidad de referencia (objetivo) para cada una de las variables: concentración espirada de sevoflurano (vol%), concentración en plasma de remifentanilo (ng/ml), índice BIS e índice CVI. Comparadas con las distribuciones obtenidas de la población virtual (PV).

*Figura 4.5.* Visualización de las respuestas farmacológicas simuladas durante la anestesia general, índice BIS (superior) e índice CVI (inferior). Selección aleatoria de 10 individuos generados dentro de la población virtual.

*Figura 4.6.* Visualización de las respuestas farmacológicas simuladas durante la anestesia general, índice BIS (superior) e índice CVI (inferior) con la adición de ruido. Selección aleatoria de 10 individuos generados dentro de la población virtual.

*Figura 4.7.* Visualización de las respuestas farmacológicas simuladas durante la anestesia general, índice BIS (superior) e índice CVI (inferior) con la adición de ruido y eventos de estimulación (1-8) descritos en la figura 4.2. Selección aleatoria de 10 individuos generados dentro de la población virtual.

*Figura 5.1.* Diagrama básico del funcionamiento de un controlador basado en modelos (MPC). Modificado de (Model Predictive Control - MPC technology from ABB, 2021)

*Figura 5.2.* Diagrama básico del funcionamiento de un estimador de estados por horizonte móvil (MHE). Modificado de Polterauer, et al. (2015)

*Figura 5.3.* Diagrama de bloques del control en lazo cerrado In Silico para la administración del anestésico inhalado. Los elementos principales son: Un bloque que representa el controlador (MPC) del sistema (conformado por una función objetivo a optimizar y modelos PK y PD del fármaco inhalado), un bloque para el estimador de estados (MHE) del sistema (constituido de forma similar al controlador con una función objetivo a optimizar y modelos PK y PD del fármaco inhalado) y un bloque para representar un paciente virtual (conformado por modelos PBPK y PD del fármaco inhalado).

*Figura 5.4.* Diagrama de bloques para pruebas en el estimador de estados (MHE) en lazo abierto. Los componentes principales son: Un bloque para representar un paciente virtual (conformado por modelos PBPK y PD del fármaco inhalado) y un bloque para el estimador de estados del sistema (constituido con una función objetivo a optimizar y los modelos PK y PD del fármaco inhalado)

*Figura 5.5.* Simulación del estimador de estados (MHE) en lazo abierto durante 90 minutos. Línea azul (BIS\_sim) muestra el comportamiento del BIS obtenido como respuesta del modelo PBPK-PD ante un perfil de dosificación particular y la línea naranja (BIS\_mhe) la estimación obtenida con el estimador de estados. Izquierda: No se incluyen eventos de estimulación en la simulación. Derecha: Se incluyen eventos de estimulación sin ningún tipo de control. La línea gris a trazos representa dichas estimulaciones desde un nivel de referencia para el BIS igual a 50.

*Figura 5.6.* Simulación de la fase de inducción. A partir del minuto 10 se comienza la administración del fármaco inhalado con el control en lazo cerrado. La línea a trazos a un nivel del BIS igual a 50 representa la referencia establecida y el área gris entre 40 y 60 representa el rango recomendado para el BIS. Se presentan tres sujetos virtuales para facilitar la visualización.

*Figura 5.7.* Simulación del proceso de anestesia general bajo el control en lazo cerrado, la acción del controlador comienza en el minutos 10 y finaliza en el minuto 70, en total se presentan 90 minutos de simulación para incluir la fase de recuperación. Arriba: Comportamiento del índice BIS (variable controlada) con la adición de ruido, la línea gris a trazos representa el perfil de estimulación al rededor del nivel de referencia (BIS igual a 50) y el área gris representa el rango recomendado para el BIS entre 40 y 60. Abajo: Comportamiento obtenido para la administración del fármaco inhalado (u) (variable manipulada). Se presentan las respuestas de tres sujetos virtuales para facilitar la visualización.

*Figura A1.* Izquierda: Esquema de modelo farmacocinético (PK) de dos compartimientos. Derecha: Perfil de concentración del fármaco en el compartimiento 1, resaltando dos parámetros farmacocinéticos relevantes,  $C_{max}$ : Concentración máxima en el compartimiento y  $T_{max}$ : Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima.

*Figura A2.* Índices de sensibilidad Sobol de primer orden y de orden total de los cinco parámetros del modelo farmacocinético. Cuanto mayores son los índices de sensibilidad, los parámetros son más relevantes para la respuesta estudiada del modelo.

## Lista de tablas

*Tabla 2.1.* Parámetros del modelo PK del sevoflurano propuesto por Yasuda, et al. (1991) y del circuito de respiración por Gentilini, et al. (2001). N: Distribución normal, U: Distribución uniforme. SD: Desviación estándar. Algunos parámetros en el modelo pueden ser establecidos por el especialista o son propios del sistema, para estos se ha seleccionado un valor fijo y no hacen parte del análisis posterior del modelo:  $V = 5 \text{ L}$ ,  $\Delta Q = 0.3 \text{ L/min}$ ,  $Q_0 = 6 \text{ L/min}$ ,  $V_T = 0.5 \text{ L}$ ,  $f_R = 11 \text{ min}^{-1}$ .

*Tabla 2.2.* Parámetros del modelo propuesto por Krieger, et al (2012, 2014) para el sevoflurano. Valores de referencia tomados con un sujeto hombre de 170 cms, 70 kg y 40 años. N: Distribución normal, U: Distribución uniforme. SD: Desviación estándar. Algunos parámetros en el modelo pueden ser establecidos por el especialista, para estos se ha seleccionado el valor de referencia fijo y no hacen parte del análisis posterior del modelo:  $V_T$  y  $f_R$ .

*Tabla 2.3.* Parámetros del modelo PK propuesto por Minto, et al. (1997) para el remifentanilo. SD: Desviación estándar. LN: log-normal. lbm: masa corporal magra.

*Tabla 2.4.* Parámetros del modelo propuesto por Abbiati, et al. (2016) para el remifentanilo. Valores de referencia tomados con un sujeto hombre de 170 cms, 70 kg y 40 años. Todos los parámetros se asumen que siguen una distribución uniforme con intervalo dado por valor máximo y valor mínimo.

*Tabla 2.5.* Parámetros de los modelos PD para los efectos índice BIS e índice CVI propuestos por Heyse, et al (2014) dada la interacción sevoflurano - remifentanilo con valores de referencia, error estándar relativo (RSE) e intervalos de confianza.

*Tabla 3.1.* Resumen de los principales resultados encontrados a través del análisis de sensibilidad global en los diversos modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos estudiados.

*Tabla 5.1.* Datos demográficos y variación en los parámetros de los modelos PBPK-PD de los sujetos virtuales empleados en la simulación de la planta del sistema de control.

# 1. Introducción

La anestesia general puede ser descrita como un estado caracterizado por la amnesia, analgesia, hipnosis, inmovilidad y modulación del sistema nervioso autónomo. En la actualidad se dispone de una variedad de fármacos para alcanzar dicho estado, siendo poco común el uso exclusivo de un solo agente anestésico; en su lugar, es más recomendado y aceptado el uso simultáneo de diferentes fármacos. De la totalidad de fármacos anestésicos disponibles, los únicos que permiten por si solos alcanzar todos los objetivos de la anestesia son los agentes inhalados, sin embargo, el uso de estos agentes como único anestésico no es práctico, ya que se requieren concentraciones muy altas que implican un incremento en los efectos adversos, principalmente a nivel de los sistemas cardiovascular y respiratorio. A la técnica anestésica basada en el uso de distintos medicamentos, que incluya un fármaco inhalado, con el objetivo de minimizar los efectos adversos y lograr el estado anestésico de una forma segura, se denomina anestesia balanceada, mientras que, a la técnica anestésica basada en la administración de fármacos completamente por vía intravenosa se le denomina TIVA (anestesia total intravenosa). Ambas técnicas son las más empleadas actualmente a nivel mundial (Miller, et al., 2015).

De forma usual, el procedimiento de la anestesia general puede dividirse en tres fases: Inducción, mantenimiento y recuperación: Cambiar el paciente en un estado de alerta y consciente a un estado de inconsciencia implica una fase de transición correspondiente a la inducción, esta es una fase crítica y suele ser un evento muy corto que solo toma unos pocos minutos. En la fase de mantenimiento el anestesiólogo se asegura de conservar el estado anestésico adecuado en el paciente ajustando las dosis de los fármacos de acuerdo a los requerimientos y eventos presentados durante la cirugía. La fase de recuperación en la anestesia general se lleva a cabo suspendiendo la administración de los fármacos utilizados en el procedimiento quirúrgico (Bibian, et al., 2005).

El conocimiento amplio y cuantitativo de los procesos de absorción, distribución, metabolismo, eliminación y de los efectos farmacológicos de los medicamentos permite el desarrollo de regímenes de dosificación que derivan en una práctica anestésica más eficiente y segura para el paciente. Lo anterior es el entendimiento completo de la relación dosis - efecto de los fármacos. Dicha relación dosis - efecto puede ser dividida en tres componentes: La relación entre la dosis administrada y la concentración en sangre o cualquier otro tejido de interés (componente farmacocinética), la relación entre la concentración del fármaco en el sitio de acción y el efecto terapéutico (componente farmacodinámica) y por último, el acoplamiento farmacocinético - farmacodinámico (PK-PD) (Struys, et al., 2011). Las componentes farmacocinética y farmacodinámica se estudian comúnmente a través de modelos matemáticos, expresados como un conjunto de ecuaciones dentro de una interpretación de los procesos fisiológicos, estos modelos posibilitan el manejo adecuado del estado del paciente y son una gran herramienta para la búsqueda y desarrollo de nuevas tecnologías.

El desafío de automatizar la administración de los fármacos anestésicos en el quirófano ha sido un tema que por varias décadas ha capturado la atención de investigadores y que aún hoy en día sigue vigente con un mayor interés, en parte gracias a los avances tecnológicos en el área de la salud, al conocimiento adquirido de los diferentes fenómenos fisiológicos y a la ingeniería de control (Bailey & Haddad, 2005). Desde el punto de vista de la ingeniería existen dos tipos generales de sistemas de control, sistemas en lazo abierto y en lazo cerrado, en los primeros, la salida del sistema no es utilizada para tomar decisiones futuras ni hacer correcciones en las variables de entrada, en el contexto del proceso de la anestesia el ejemplo de aplicación de un control en lazo abierto son los sistemas de infusión controlados por objetivo (TCI: Target controlled infusion). En esta aplicación, un modelo farmacocinético y farmacodinámico del medicamento es usado para ajustar la tasa de infusión, con el objetivo de alcanzar una concentración plasmática o en el sitio de efecto que no es cuantificada. El desempeño de estos sistemas en lazo abierto es altamente dependiente de la exactitud de los modelos que implementan, y como los modelos no son totalmente precisos para describir la farmacología en el paciente bajo anestesia se requiere que el especialista ajuste la concentración objetivo hasta que obtenga los efectos clínicos deseados (Absalom, et al., 2011; Dumont & Ansermino, 2013).

En un sistema de control en lazo cerrado la variable de salida es utilizada como retroalimentación para modificar y hacer cambios en las variables de entrada. Como aplicaciones en anestesia, tales sistemas usan comúnmente una señal continua del efecto de los fármacos, se calcula el error entre el valor observado y el valor de referencia (seleccionado por el anestesiólogo), y usa este error en un algoritmo para hacer frecuentes y regulares ajustes en las dosis administradas de los fármacos. Además, algunos sistemas de control intentan predecir el efecto farmacológico futuro para producir una óptima convergencia de los efectos deseados (Ionescu, et al., 2014). La aplicación de los sistemas de control en lazo cerrado para la administración de fármacos es compleja y requiere un equilibrio perfecto en todos los componentes: (1) Una variable de control disponible continuamente y representativa del efecto terapéutico; (2) Un punto de referencia clínicamente relevante o un valor objetivo para dicha variable; (3) Un actuador de control, en el caso de fármacos intravenosos es comúnmente una bomba de infusión; (4) Un sistema bajo control, el cual es el paciente; y (5) Un algoritmo de control robusto, preciso, estable y seguro (Struys, et al., 2001, 2011). Los estudios experimentales sobre controladores en lazo cerrado han demostrado funcionar mejor que los sistemas de lazo abierto, ya que los primeros pueden hacer frente a la variabilidad de los efectos del fármaco y a las estimulaciones o interferencias propias de una cirugía (Puri, et al., 2016).

## **1.1. Marco teórico general**

- **Farmacocinética en anestesia**

La farmacocinética describe la relación entre la dosis y la concentración del fármaco a lo largo del tiempo, ya sea en el plasma sanguíneo, en el sitio de efecto del fármaco o en cualquier tejido o fluido corporal. Los procesos que gobiernan la farmacocinética son la absorción, distribución y la eliminación, esta última incluye el metabolismo y la excreción (Butterworth, et al., 2013).

El estudio de la farmacocinética en el área de la anestesiología se ha desarrollado similar a otros tipos de fármacos, empleando principalmente modelos compartimentales, los cuales proporcionan un marco matemático que puede ser usado para establecer una relación entre la dosis del fármaco y los cambios en las concentraciones a lo largo del tiempo. Conceptualmente, los compartimentos en estos modelos son tejidos con una distribución similar (Butterworth, et al., 2013), sin embargo, el número y la naturaleza de los compartimentos requeridos para describir la cinética de un fármaco no representan necesariamente fluidos o tejidos corporales específicos (Miller et al., 2015). La aproximación de los modelos compartimentales se ha empleado para el estudio tanto de anestésicos inhalados (Gentilini, et al., 2001) como intravenosos, y es en estos últimos donde han tenido mayor relevancia, ya que son implementados en sistemas de infusión como los dispositivos TCI, los cuales son equipos de uso diario en la práctica anestésica (Absalom, et al., 2016; Anderson & Bagshaw, 2019; Struys, et al., 2016).

Otro enfoque de los modelos compartimentales se basa en la fisiología (PBPK), esto es, se describen diferentes compartimentos que representan individualmente cada uno de los tejidos corporales o agrupaciones de estos, por ejemplo, corazón, hígado, cerebro, etc.; cada compartimento, que describe un tejido o una agrupación de tejidos, cuenta con sus propias características, como el volumen, el flujo sanguíneo, el metabolismo. Los modelos compartimentales basados en fisiología son matemáticamente más complejos y generalmente no ofrecen una mejor predicción de las concentraciones que los modelos que agrupan los tejidos en unos cuantos grupos (compartimentales clásicos) (Miller, et al., 2015). La ventaja del modelado PBPK se encuentra en la posibilidad de estimar la concentración del fármaco en diferentes órganos y tejidos de interés, y no solo en el plasma sanguíneo; por otro lado, las principales desventajas son su complejidad y el gran número de parámetros que necesitan ser identificados. En anestesia, la aplicación de los modelos compartimentales basados en la fisiología se ha enfocado principalmente en describir anestésicos inhalados. Comúnmente se incluye un sistema de administración, representando el ventilador de anestesia junto con el sistema respiratorio; luego, en función de los objetivos del estudio se plantean el número de compartimentos, considerando variables como el gasto cardíaco, volúmenes e irrigación sanguínea de los tejidos, difusión a través de los tejidos, entre otras (Krieger, et al., 2014; Upton, et al., 2016).

#### • **Farmacodinámica en anestesia**

La farmacodinámica, en general, hace referencia a la relación entre la concentración de un fármaco y el efecto farmacológico producido. Los conceptos farmacodinámicos fundamentales se encuentran en la relación concentración-respuesta, la caracterización farmacodinámica generalmente parte de observaciones y datos experimentales que permiten desarrollar modelos matemáticos (Butterworth, et al., 2013). En la práctica anestésica es común que la titulación de los fármacos sea principalmente basada en los efectos farmacológicos y que la cinética subyacente del fármaco a menudo sea obviada o simplificada, sin embargo, es importante que investigadores y anestesiólogos tengan un conocimiento global de los mecanismos farmacocinéticos (Van Den Berg et al., 2017).

El modelo matemático más común para describir la relación concentración-respuesta es el modelo de Hill, el cual establece una correlación directa entre la concentración de un fármaco y su efecto farmacológico, siguiendo una curva sigmoidea (Manca, 2018). La práctica anestésica actual está basada en el uso simultáneo de diferentes fármacos, esto conlleva a que se presenten interacciones entre los medicamentos

y los efectos farmacológicos se vean modificados. Una metodología que puede solventar las limitaciones del modelo de Hill univariado es el modelado a través de superficies de respuesta. Se trata de una técnica multivariada que utilizando una función, generalmente desarrollada de forma empírica, se ajusta matemáticamente a un conjunto de datos experimentales. La metodología de superficie de respuesta se utiliza generalmente para dos propósitos principales: proporcionar una descripción del patrón de la respuesta en la región de las observaciones y para ayudar a la búsqueda de las concentraciones óptimas que consiguen un efecto deseado. El modelo puede caracterizar la relación concentración-respuesta en todo el espacio de concentraciones de los diversos fármacos. La principal ventaja de esta metodología es la capacidad de identificar el tipo de interacción (aditividad, sinergismo y antagonismo) y su magnitud. Pueden ser combinados con modelos farmacocinéticos para describir el tiempo y el curso completo de las concentraciones de los fármacos junto con el efecto producido, incluso en diferentes sitios de acción. Por último, está la posibilidad de evaluar la interacción entre dos o más fármacos, sin embargo, entre mayor la cantidad de fármacos mayor complejidad se involucra en el modelo, en su interpretación y en el costo computacional para su implementación (Bi, et al., 2013; Minto, et al., 2000).

Aunque existe una variedad de modelos de superficie de respuesta para diferentes efectos de interés, se pueden reconocer dos modelos que han tenido amplia aceptación, y en los cuales se han apoyado trabajos posteriores, ya sea para generar nuevos modelos, para aplicar modificaciones o para evaluar nuevos datos experimentales. Uno de ellos es el modelo de interacción propuesto por (Greco, et al., 1990, 1995), el cual parte del modelo de Hill para un solo fármaco; y el otro modelo para el estudio de interacciones farmacodinámicas es el presentado por (Minto, et al., 2000), desarrollado originalmente en fármacos anestésicos, el cual permite evaluar cualquier tipo de interacción, dado que en lugar de determinar la interacción a través de un solo parámetro lo hace mediante una función polinómica. El modelo de Minto puede ser extendido a más de dos fármacos, no obstante, la complejidad y la dificultad para la interpretación del modelo se incrementan.

- **Sistemas de control en anestesia**

Los sistemas de control en lazo cerrado aplicados en anestesia tienen un futuro prometedor a razón de los múltiples beneficios que pueden generar, sin embargo, hoy en día aún se encuentran en etapas de investigación y desarrollo necesarias para garantizar robustez, seguridad y eficiencia en estos (Khodaei, et al., 2020).

Como se ha visto, la anestesia envuelve diversos componentes, relativos principalmente a la hipnosis, la analgesia y la inmovilidad. Las variables de control de un sistema en lazo cerrado aplicado en anestesia pueden ser asociadas a los componentes anteriormente descritos o simplemente controlando la concentración de los anestésicos asumiendo que una apropiada concentración conducirá al efecto deseado (Bailey & Haddad, 2005). Cualquiera que sea la selección de estas variables de control deben poseer algunas características, como ser fiables y objetivas, estar constantemente disponibles, y que representen adecuadamente los componentes de la anestesia (Hemmerling, et al., 2013).

Para la cuantificación de la profundidad hipnótica el índice bispectral (BIS), derivado del procesamiento de las señales EEG, es actualmente reconocido como una de las medidas de referencia y es quizá la más estudiada para aplicaciones en lazo cerrado (Ionescu, et al., 2014; Pasin, et al., 2017). Por otra parte,



cuando se discute la administración automática para el manejo de la analgesia la selección de la variable de control aún es tema de investigación, no obstante, la presión arterial media, la frecuencia cardíaca y medidas derivadas de la actividad eléctrica cerebral han sido previamente usadas para el control en la administración de opioides (Rinehart, et al., 2012).

Otro tema importante a considerar en el desarrollo del control en lazo cerrado, específicamente durante el diseño del controlador del sistema, es el enfoque dado para la definición de las acciones a tomar. Durante la fase de inducción en la anestesia general es importante seguir una trayectoria de referencia (cambios en el nivel deseado de la variable control, por ejemplo el índice BIS). Durante la fase de mantenimiento es importante rechazar perturbaciones que pueden provenir del paciente, de la estimulación quirúrgica y de los efectos de otras variables manipuladas (otros fármacos). Desde el punto de vista de la ingeniería de control es complejo obtener simultáneamente una trayectoria óptima a un punto de referencia seguido de un rendimiento y un rechazo idóneo de las perturbaciones (Ionescu, et al., 2014).

Los dispositivos médicos de automatización con controladores en lazo cerrado han emergido no solo en anestesia sino también en entornos de cuidado crítico y emergencia, debido a la necesidad de un amplio monitoreo fisiológico y a la significativa sobrecarga cognitiva en los especialistas propia de tales entornos; estos sistemas en anestesia tienen el potencial de reducir la carga de trabajo de los anestesiólogos y brindar una terapia precisa, consistente y oportuna; otra ventaja es que a diferencia de los procedimientos manuales donde el anestesiólogo puede estar propenso a distracciones del ambiente, los dispositivos de automatización están libres de tales distracciones, lo que puede reducir la incidencia de errores humanos, haciendo que el especialista se enfoque en otras tareas más complejas (Parvinian, et al., 2018). Por lo tanto, la introducción de estos sistemas podrían proporcionar beneficios significativos para el paciente al reducir el riesgo de una dosificación excesiva o insuficiente (Padula, et al., 2017).

En la actualidad existen diferentes metodologías para el diseño e implementación de controladores en lazo cerrado, cada una acompañada de ventajas y limitaciones, algunos de los métodos de control más conocidos y con aplicaciones en la administración autónoma de fármacos durante la anestesia general son:

- Control proporcional integral derivativo (PID), quizá sea el controlador más empleado en procesos de control y aplicaciones mecatrónicas. En este, la medición de la salida del sistema (variable control) es comparada con un valor objetivo o de referencia, la diferencia entre la salida y el valor referencia es usado para calcular el valor de la entrada del sistema (variable manipulada). Cada uno de los tres términos en el nombre del controlador dan cuenta de una componente diferente: el valor presente (Proporcional), pasado (Integral) y futuro (Derivativo) del error (Rinehart, et al., 2012). Entre las principales desventajas que puede presentar un control PID clásico aplicado en anestesia es la falta de individualización del paciente, lo que puede llevar a oscilaciones durante el control y a la posterior inestabilidad del sistema (Struys, et al., 2011); además, dado que estos controladores clásicos no tienen conocimiento previo de la cinética y dinámica del fármaco, no pueden anticipar la respuesta del paciente y su rendimiento puede ser subóptimo (Nascu, et al., 2015). Sin embargo, los controladores tipo PID han sido y son quizá el tipo de controlador más frecuentemente propuesto para el manejo de profundidad hipnótica (Rinehart, et al., 2012).

- Control predictivo basado en modelo (MPC): Emplea una reproducción diseñada del sistema que predice la respuesta observada y utiliza esa información para mejorar sus procesos futuros. En el control

por modelos se busca minimizar un criterio o función de coste que implica los errores de las salidas futuras y las señales de control, dicho problema generalmente se resuelve como una optimización restringida (Dumont & Ansermino, 2013; Ionescu, et al., 2008). En anestesia los modelos normalmente son basados en una combinación de variables fisiológicas establecidas (ej. farmacocinética y farmacodinámica). Los modelos ayudan a manejar la variabilidad entre- e intra- paciente y mejoran la robustez del controlador (Rinehart, et al., 2012), sin embargo, los controladores basados en modelos son significativamente más complejos que los controladores PID. MPC es una metodología de control fundamentada en dos principios: el uso explícito en línea de un modelo del sistema para predecir la salida del proceso en instantes de tiempo futuros, y el cálculo de una acción de control óptima minimizando una o más funciones de coste, incluyendo restricciones en las variables del proceso (Nascu, et al., 2015). Las aplicaciones de MPC en anestesia abarcan algunos estudios de simulación, donde se expone la relevancia que ha tenido el modelado matemático como una herramienta previa para las pruebas y evaluaciones de los sistemas de control fisiológico en lazo cerrado (Ionescu, et al., 2008; Nascu, et al., 2015; Struys, et al., 2004).

- Control basado en reglas: Implementan un conjunto de guías definidas por expertos, con lo cual analizando las variables de interés se ejecutan las acciones específicas del controlador. Estas reglas son generalmente de la forma “si-entonces” y pueden ser usadas para interpretar datos cuantitativos, cualitativos o una combinación de ambos (Rinehart, et al., 2012). A pesar de que el planteamiento y el desarrollo de las reglas del sistema son hechas por expertos pueden existir divergencias y falta de consenso en el comportamiento del controlador.

- Control avanzado (Inteligencia artificial): Referente a diferentes métodos de inteligencia artificial aplicadas en los sistemas de control. Se han propuesto técnicas como lógica difusa, redes neuronales, algoritmos genéticos o aprendizaje reforzado; en particular para el control de procesos que desafían una descripción matemática precisa y donde es de gran complejidad el desarrollo de modelos completos y exactos, como lo son los sistemas biológicos y el proceso de la anestesia (Dumont & Ansermino, 2013).

## **1.2. Planteamiento del problema y justificación**

Desde el punto de vista de la ingeniería, el proceso de inducción y el mantenimiento de la anestesia general puede ser considerado como un sistema de control en lazo cerrado, debido a la realimentación presente en las observaciones (monitoreo de signos vitales, el estado del paciente ante estímulos, etc.) y a las acciones realizadas por el especialista (cambios en la dosificación de los fármacos administrados) (Absalom, et al., 2011; Rinehart, et al., 2012). En este sistema el control es ejercido por el anesesiólogo, el cual tiene el conocimiento de los fenómenos fisiológicos y los requerimientos necesarios para conducir el proceso de la anestesia de una manera segura y eficaz. Dado que la administración de los fármacos anestésicos necesita ser constantemente ajustada para evitar tanto una sobredosificación como una subdosificación en los pacientes, la idea de un sistema de control autónomo que regule la titulación de los medicamentos para mantener un adecuado régimen anestésico es completamente natural y ha estado presente desde hace varias décadas (Bibian, et al., 2005). No obstante, trasladar los conocimientos del anesesiólogo y los requerimientos del proceso de la anestesia general a un sistema de control es una tarea retardadora y compleja, pero puede plantearse con base en principios de la ingeniería y de aportes clínicos (Dumont & Ansermino, 2013).

El desarrollo de dispositivos para la automatización de la anestesia todavía se encuentra en una etapa temprana, y evidencia de esto son los esfuerzos de instituciones, centros de investigación y agencias de control y regulación por establecer guías, protocolos y metodologías que permitan la aprobación y difusión de estos equipos en la práctica clínica del día a día, por ejemplo, Parvinian et al. (2018) presenta y resume una serie de consideraciones relevantes y detalladas para el diseño, desarrollo y evaluación preclínica de dispositivos médicos con control en lazo cerrado, y que además son planteadas con un alto interés por agencias regulatorias como la FDA (Food And Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) (Kuck & Johnson, 2017). De una forma análoga, Dumont & Ansermino (2013) expone una serie de pasos que considera necesarios para el desarrollo riguroso de un sistema de control de anestesia antes de los ensayos clínicos. Algunas de estas consideraciones y requerimientos son: (1) Inclusión de sensores y variables control que sean precisas y validas, (2) Manejo adecuado de diferentes tipos de incertidumbre que incluye la variabilidad inter- e intra- paciente durante el diseño del controlador, (3) Proporcionar transparencia operativa a los usuarios (anestesiólogos), (4) Considerar los escenarios de uso y eventos poco frecuentes pero críticos implementando características robustas de seguridad, entre otras.

Muchos de los sistemas en lazo cerrado propuestos para la administración de fármacos anestésicos están enfocados en ofrecer solo control de “única entrada - única salida” (SISO) (Ionescu, et al., 2008; Liu, et al., 2011; Nasco, et al., 2015; Padula, et al., 2017; Pury, et al., 2016; Van Heusden, et al., 2014); sin embargo, como los fármacos hipnóticos y analgésicos se administran conjuntamente durante la anestesia, incluso con otros medicamentos adicionales, los controladores de “múltiples entradas - múltiples salidas” (MIMO) son un acercamiento más preciso a la realidad del proceso de la anestesia, pero aún son muy pocas las propuestas de estos tipos de controladores (Struys, et al., 2011). Se puede utilizar una metodología de control multivariable para tener en cuenta las interacciones entre fármacos, especialmente si hay evidencia de sinergismo durante las combinaciones de los medicamentos.

Aunque se pueden encontrar diversas investigaciones en relación con el desarrollo de dispositivos para la administración automática de medicamentos anestésicos en el quirófano, estas han tenido poco impacto en la práctica clínica cotidiana (Dumont, et al., 2009). Algunas de las razones para esta situación incluyen: la falta de variables control y sensores confiables, el manejo de la variabilidad significativa entre- e intra- pacientes, la complejidad del sistema biológico y su comprensión actual, las preocupaciones sobre la seguridad del control en lazo cerrado no supervisado y, una razón crucial, la necesidad de demostrar claramente un mejor manejo del paciente para convencer a los clínicos de los beneficios de la administración de medicamentos en lazo cerrado (Dumont, et al., 2009; Rinehart, et al., 2012; Van Heusden, et al., 2014).

Un enfoque para abordar el desarrollo del control autónomo en la administración de fármacos anestésicos desde una perspectiva de “múltiples entradas - múltiples salidas”, es decir, considerando diferentes efectos clínicos de relevancia y la interacción entre dos o más fármacos anestésicos, es haciendo uso de modelos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) de los agentes empleados, estos modelos representan complejos procesos fisiológicos y permiten predecir los diferentes efectos clínicos en el tiempo. No obstante, los modelos PK-PD deben estar en la capacidad de manejar la amplia variabilidad intrínseca encontrada en el proceso de la anestesia, ya sea la variabilidad interindividuo (variabilidad observada entre diferentes individuos) y/o la variabilidad intraindividuo (variabilidad observada dentro de

un individuo en particular) (Bibian, et al., 2005). Al reducir la incertidumbre con la aplicación de los modelos PK-PD se evita sumarla al sistema de control, lo cual disminuiría los casos de inestabilidad en los controladores, evitaría rediseños y nuevas pruebas que implican grandes y costosos procesos. Lo anterior requiere de una evaluación y comprensión de los modelos PK-PD, identificando los componentes y parámetros que más afectan el comportamiento de estos. Son pocos los estudios que consideran el análisis previo de los modelos PK-PD destinados a ser implementados como parte de un sistema de control. Además, la disponibilidad de un modelo PK-PD plausible, permitiría realizar un análisis teórico para buscar una solución óptima al problema de administración conjunta de varios fármacos (Ionescu, et al., 2014).

Con la idea de tener un control realimentado preciso, una o más medidas (respuestas) representativas del sistema deben estar disponibles continuamente, además, los actuadores del control y las entradas del proceso deberían causar, idealmente, cambios predecibles y lineales en el sistema, con un retraso mínimo o conocido (Ionescu, et al., 2014). Estas consideraciones aplicadas en el control de la anestesia son difíciles de alcanzar, por ejemplo, para controlar el componente hipnótico es necesario hacer frente a diferentes tareas, seguimiento a un valor objetivo y rechazo de perturbaciones. Las medidas derivadas del EEG para el manejo de la profundidad hipnótica durante la anestesia, como lo es el índice BIS, presentan algunas deficiencias notables desde el punto de vista de la ingeniería de control: primero, son una caja negra cuyo comportamiento dinámico desafía el modelado, y segundo, no tienen un comportamiento lineal y generan un retraso cambiante en el tiempo que puede variar algunos segundos dependiendo de las circunstancias. Esas dos características claramente no son deseables desde una perspectiva de control. Dicho comportamiento no lineal y los retrasos largos y variables limitan de forma importante el rendimiento de la retroalimentación y tienen el potencial de generar oscilaciones en los sistemas de lazo cerrado (Dumont, et al., 2009); igualmente, existen desafíos adicionales debido al ruido y artefactos en las señales (Padula, et al., 2017). Con relación al control de la analgesia no se tiene un mejor panorama, la aplicación del control en lazo cerrado para fármacos opioides enfrenta el problema de la falta de un método óptimo para medir el dolor intraoperatorio cuando la comunicación con el paciente es imposible, no obstante, las mediciones hemodinámicas y medidas derivadas del EEG se han propuesto principalmente para tal fin y han mostrado ser útiles para controlar la administración de opioides durante la cirugía bajo ciertas condiciones (Hemmerling, et al., 2013).

El uso de un sistema de control autónomo podría proporcionar beneficios significativos, como una reducción en la carga de trabajo del anestesiólogo (que en cualquier caso debe estar presente con una función de supervisión) permitiéndole enfocarse en otros temas como el control hemodinámico, la vía aérea y la ventilación (Pasin, et al., 2017); también está el beneficio de la reducción en la cantidad de medicamentos utilizados (lo que implica una mejor y más rápida recuperación del paciente en la fase postoperatoria) y, efectivamente, un rendimiento más robusto con menos episodios de sobredosificación y subdosificación. El resultado global es una mayor seguridad para el paciente (Nascu, et al., 2015; Padula, et al., 2017; Rinehart, et al., 2012). Así, el apropiado diseño e implementación de sistemas de control en lazo cerrado proveerá menos variabilidad en los efectos clínicos deseados y disminuirá los efectos adversos. Es importante destacar que los sistemas de anestesia en lazo cerrado no pretenden reemplazar al anestesiólogo, en su lugar buscan permitir a los especialistas concentrarse en tareas de mayor demanda cognitiva y liberar la carga de trabajo (Dumont & Ansermino, 2013; Kuck & Johnson, 2017).

### 1.3. Objetivos

#### Objetivo general

Integrar el modelado farmacocinético y farmacodinámico de agentes anestésicos y analgésicos utilizados durante la anestesia general para su uso en el desarrollo de un sistema de control en lazo cerrado de la administración de los fármacos.

#### Objetivos específicos

1. Implementar de forma integrada modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos reportados para cada uno de los medicamentos en la combinación anestésico - analgésico que describan adecuadamente el proceso desde la administración hasta los efectos de la anestesia.
2. Evaluar el comportamiento y la sensibilidad de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos con el fin de determinar la variabilidad, y así facilitar el diseño de estrategias de control.
3. Simular y evaluar el desempeño de un sistema de control en lazo cerrado para la administración conjunta de los fármacos anestésicos y analgésicos.

### 1.4. Metodología general

Este proyecto de investigación se orienta desde una perspectiva *In Silico*, que busca integrar el modelado farmacocinético y farmacodinámico de dos medicamentos empleados durante la anestesia general con el fin de proponer y desarrollar un sistema de control en lazo cerrado para la administración de ambos fármacos. La figura 1.1 muestra las etapas de la metodología empleada y que a continuación se describen en detalle.

En primer lugar se ha seleccionado la combinación entre un fármaco hipnótico y un analgésico, correspondientes al sevoflurano y el remifentanilo, respectivamente. El primero es un anestésico general inhalado y el segundo es un opioide sintético administrado por vía intravenosa. Esta combinación es la base de la técnica de la anestesia balanceada, la cual es ampliamente aceptada y empleada de forma rutinaria a nivel mundial. Ambos fármacos seleccionados son representativos dentro de sus respectivos grupos farmacológicos, y en la actualidad son empleados de forma continua gracias a décadas de evidencia sobre su seguridad y eficacia (Miller, et al., 2015).

Seguidamente se han revisado y seleccionado diferentes modelos farmacocinéticos para cada uno de los medicamentos de interés, en el caso del agente inhalado, sevoflurano, los modelos escogidos corresponden a un clásico modelo compartimental (PK) y a un modelo farmacocinético basado en la fisiología (PBPK) que considera el tránsito del gas anestésico en los pulmones y su intercambio con el sistema circulatorio. De forma análoga, para el remifentanilo, se ha elegido un modelo compartimental (PK) ampliamente extendido y empleado en sistemas de infusión en lazo abierto, como lo son los

dispositivos TCI, el otro modelo escogido para describir la farmacología del remifentanilo es basado en la fisiología (PBPK) y ha sido publicado más recientemente. En relación con la farmacodinámica (PD), se seleccionaron modelos de interacción entre ambos medicamentos que busquen describir diferentes efectos farmacológicos con relevancia en la práctica cotidiana de la anestesia general. En particular, para el componente hipnótico se ha seleccionado un modelo del índice BIS (Bispectral index), el cual es quizá la medida indirecta más difundida para el monitoreo de la profundidad hipnótica durante la anestesia general; en contraste, para el componente analgésico no existe una medida aceptada en conformidad, por tal motivo se ha escogido un modelo del índice CVI (Composite variability index) que representa un balance entre la nocicepción y la antinocicepción. Una vez seleccionados los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos de interacción para ambos medicamentos se han implementado y se ha realizado una comparación ente ellos. La descripción detallada de los modelos, su implementación y su análisis son presentados en el capítulo 2.

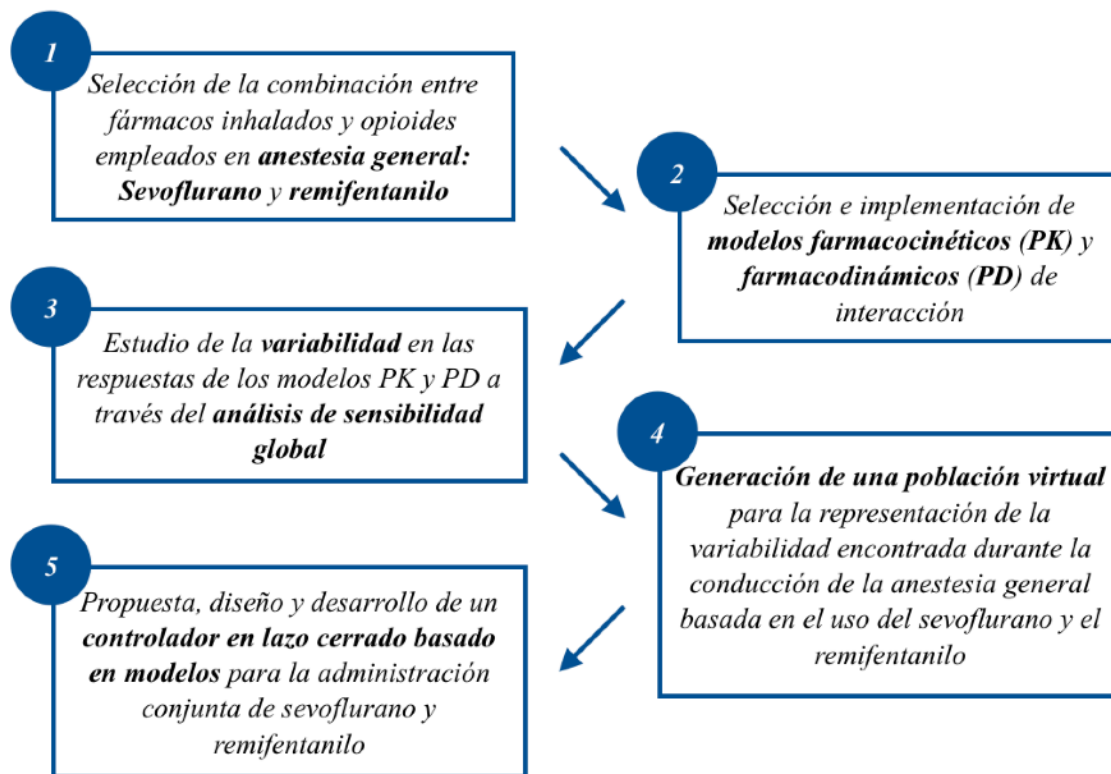


Figura 1.1. Diagrama de flujo para la metodología general.

Después, con el fin de obtener una comprensión de la variabilidad y la incertidumbre en los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos se ha realizado un análisis de sensibilidad global en cada uno de estos. El análisis de sensibilidad global, realizado a través del método Sobol, permite identificar y categorizar los parámetros de los modelos, y la combinación entre ellos, que tienen mayor influencia en las respuestas o salidas de estos. En el capítulo 3 se presenta el análisis de variabilidad, los resultados del análisis de sensibilidad global y de variación en las respuestas de los modelos farmacológicos de ambos anestésicos, el tema descrito en este capítulo es de esencial relevancia ya que proporciona un

entendimiento de los modelos farmacológicos que facilita el diseño de estrategias de control posteriormente descritas.

Con base en los resultados de los capítulos anteriores y a partir de los modelos PBPK de cada uno de los fármacos, sevoflurano y remifentanilo, y los modelos PD de interacción, se genera una colección de sujetos virtuales (población virtual) que permita posteriormente evaluar diferentes respuestas plausibles ante una misma entrada (perfil de administración de los fármacos). La idea general para el proceso de la generación de la población virtual es incluir información, a través de distribuciones de probabilidad esperadas, de determinadas variables respuestas (concentración sevoflurano, concentración remifentanilo, índice BIS e índice CVI). Por medio de una técnica de optimización global, algoritmo Simulated Annealing, se encuentra el conjunto de valores en los parámetros que permiten satisfacer las distribuciones de probabilidad objetivo en las salidas de las variables escogidas. Una vez generada la población virtual que satisfaga determinadas propiedades, se incorporan en las variables respuestas relacionadas con la farmacodinámica, características y eventos que aproximen las simulaciones a las condiciones reales encontradas durante la anestesia general, esto incluye la adición de ruido blanco (artefactos) en las variables BIS y CVI. Asimismo la inclusión de una serie de eventos propios de una cirugía, como los son el proceso de intubación, incisiones y estimulaciones quirúrgicas, que se ven reflejadas en las respuestas farmacodinámicas como cambios o perturbaciones en sus valores. Esta información se presenta en el capítulo 4.

Por último, se propone y diseña un sistema de control en lazo cerrado que haga uso de los modelos PK y PD de los fármacos estudiados, dicha aproximación es denominada control predictivo basado en modelos (MPC), además se incluye un componente que hace referencia a la estimación de los estados no observados de los modelos, por medio de un estimador de horizonte móvil (MHE), en conjunto, estos dos componentes conforman el sistema prototipo de control para la administración de los fármacos. Ya que este trabajo es definido desde una perspectiva *In Silico* se necesita de un sistema que represente a un conjunto de pacientes bajo anestesia general, y para tal fin se hace uso de la población virtual generada con todas las características (ruido y eventos de estimulación) y que se menciona en el sección inmediatamente anterior. En resumen, se acopla el sistema de control, compuesto por el controlador MPC y el estimador de estados MHE, con los pacientes virtuales para crear un escenario de simulación completo. Esta información se presenta en el capítulo 5.

Por último, en el capítulo seis se comentan las conclusiones generales, se propone el trabajo futuro, se describen los aportes realizados y las publicaciones derivadas.

## 2. Revisión e implementación de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos de agentes anestésicos

En farmacología los modelos matemáticos PK-PD son herramientas esenciales para evaluar procesos fisiológicos, la variabilidad de las concentraciones y los efectos de los fármacos entre individuos, además ayudan a diseñar tratamientos efectivos y seguros, e identificar posibles riesgos en poblaciones sensibles (Hsieh, et al., 2018). En este trabajo se ha buscado evaluar diferentes modelos PK-PD para los agentes sevoflurano y remifentanilo. En específico, para cada uno de los fármacos se han seleccionado dos modelos farmacocinéticos, uno PBPK y otro PK clásico. Además se han escogido modelos farmacodinámicos de interacción para los siguientes efectos farmacológicos: el índice BIS, como efecto para evaluar la profundidad hipnótica; y el índice CVI, como efecto del balance de nocicepción - antinocicepción. A continuación se describe cada uno de los modelos y su implementación.

### 2.1. Modelado farmacocinético: Sevoflurano

El sevoflurano es un fármaco anestésico que ha sido empleado en la práctica clínica desde hace décadas y evaluado en numerosos estudios que han demostrado la eficacia y seguridad para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general en un amplio de rango de poblaciones de pacientes (Brioni, et al., 2017), hoy en día es uno de los agentes anestésicos más empleado alrededor del mundo (Kubincová, et al., 2012). La principal razón es debido a sus características, como el bajo coeficiente de partición sangre-gas, su mínimo efecto irritante en las vías respiratorias que facilita una suave inducción, su amplio margen entre las concentraciones que producen el efecto farmacológico deseado y las que producen toxicidad (De Hert & Moerman, 2015), y su baja solubilidad en sangre que facilita la rápida inducción y el pronto despertar del paciente al final de la anestesia (Kubincová, et al., 2012). Es esta última característica la que permite predecir un rápido aumento de la concentración en sangre alveolar de sevoflurano ( $F_A$ ), ya que se equilibra rápidamente con la concentración de sevoflurano inspirado ( $F_I$ ) y por lo tanto la relación  $F_A/F_I$  se aproxima a 1 (Delgado-Herrera, et al., 2006).

Los anestésicos inhalados, entre ellos el sevoflurano, son un grupo único de medicamentos que pueden ingresar y dejar el cuerpo a través de los pulmones sin sufrir cambios. Por lo tanto, la transformación química de estos no está relacionada con sus actividades terapéuticas, como lo son la amnesia, la hipnosis y la inmovilización (Miller, et al., 2014). El alcance global del metabolismo del sevoflurano es aproximadamente del 5%, es decir, alrededor del 95% del sevoflurano que es inhalado se elimina vía exhalación sin sufrir algún cambio (Ghimenti, et al., 2013). El sevoflurano experimenta un rápido



metabolismo en humanos, inicialmente es transformado por proceso de oxidación en las formas hexafluoroisopropanol (HFIP) y fluoruro inorgánico en el hígado, siendo estos los metabolitos primarios, una vez formado el metabolito HFIP es eliminado por vía renal (Ghimenti, et al., 2013; Miller, et al., 2014).

El sevoflurano, al igual que los demás agentes inhalados, produce depresión cardiovascular y depresión de la ventilación dependientes de la dosis, estos efectos conducen a una disminución de la presión arterial y el volumen respiratorio minuto (De Hert & Moerman, 2015). Otro efecto adverso es el potencial impacto del sevoflurano en repuestas como la disfunción cognitiva postoperatoria (POCD) y el delirio postoperatorio (POD) que han sido estudiados en pacientes pediátricos, adultos y ancianos (Brioni, et al., 2017), sin embargo este todavía es un tema activo de investigación.

La potencia anestésica de un fármaco inhalado se puede definir como la concentración alveolar mínima (MAC) que evita el movimiento en el 50% de las personas expuestas a un estímulo doloroso, como una incisión en la piel (Delgado-Herrera, et al., 2006). La MAC del sevoflurano varía principalmente con la edad, por ejemplo, 1 MAC equivale a 2.8 vol% para edades entre 6 meses y 3 años, y disminuye hasta 1.7 vol% para adultos mayores de 60 años. Es importante resaltar que la combinación con otros fármacos como óxido nitroso y opioides reducen la MAC del sevoflurano; además, la acción de los bloqueadores neuromusculares se ve potenciada por el sevoflurano con un fenómeno de sinergismo (De Hert & Moerman, 2015). Dado lo anterior, se destaca la importancia del estudio de las interacciones entre los diversos fármacos utilizados en anestesia general para optimizar su administración y evitar tanto una subdosificación como una sobredosificación.

### 2.1.1. Modelo PK Yasuda

El modelo propuesto por Yasuda, et al. (1991) para describir la farmacocinética del sevoflurano consta de cinco compartimientos más el sitio de efecto del fármaco. La figura 2.1 ilustra la estructura de este modelo, donde el compartimiento 1 con volumen  $V_1$  hace referencia a los pulmones, el compartimiento 2 al agrupamiento de tejidos con alta irrigación sanguínea, los compartimientos 3 y 5 a los tejidos muscular y adiposo, respectivamente, y por último el volumen 4 representa un compartimiento de ajuste. Entre los compartimientos se encuentran las constantes de transferencia ( $k_{ij}$ ), el modelo cuenta con dos rutas de eliminación, a través de los pulmones durante la espiración y en el metabolismo del fármaco ( $k_{20}$ ). El modelo asume que la concentración en el compartimiento 1 representa la concentración espirada y que es equivalente a la concentración alveolar del fármaco. Asimismo, se incluye un modelo del circuito de respiración de la máquina de anestesia como lo describe Gentilini, et al., (2001), este modelo considera el vaporizador diseñado para administrar concentraciones específicas del anestésico volátil y el flujo de aire fresco a través del circuito, la concentración en el circuito de respiración es igual a la concentración inspirada del anestésico. La tabla 2.1 presenta la descripción de cada uno de los parámetros del modelo PK del sevoflurano, su distribución asumida y sus valores.

La ecuación 2.1 representa el balance de masa alrededor del circuito de respiración, donde  $C_{insp}$  corresponde a la concentración en el circuito de respiración o concentración inspirada,  $C_0$  es la concentración en el vaporizador que entra al circuito y por lo tanto es la variable manipulada del sistema,  $Q_0$  es el flujo de aire fresco,  $\Delta Q$  son las pérdidas en el circuito de respiración,  $V$  es el volumen del

circuito,  $f_R$  es la frecuencia respiratoria,  $V_T$  y  $V_D$  son el volumen circulante (“tidal”) y el volumen del espacio muerto fisiológico, respectivamente, y finalmente,  $C_1$  hace referencia a la concentración en el compartimiento 1 del modelo PK.

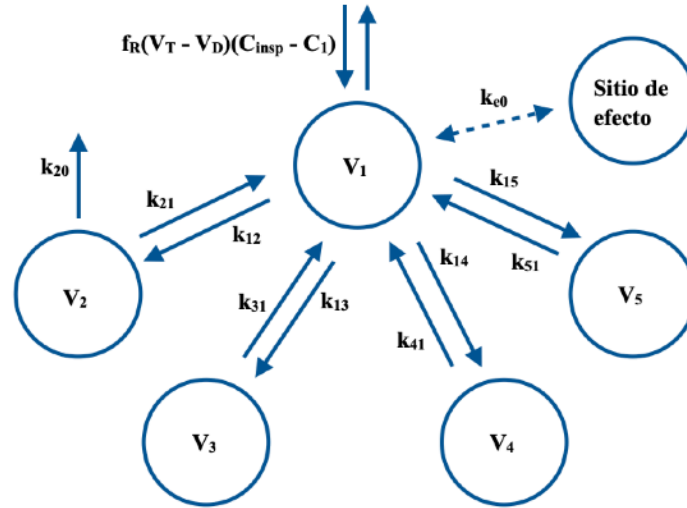


Figura 2.1. Modelo farmacocinético (PK) desarrollado por Yasuda para el sevoflurano. Figura adaptada de Gentilini, et al (2001).

$$V \frac{dC_{insp}}{dt} = Q_0 C_0 - (Q_0 - \Delta Q) C_{insp} - f_R (V_T - V_D) (C_{insp} - C_1) \quad (2.1)$$

El balance de masa para el compartimiento 1 es dado en la ecuación 2.2, y en la ecuación 2.3 para los compartimientos 3, 4 y 5. Para el compartimiento 2 que incluye la eliminación a través del metabolismo en el hígado, el balance de masa se presenta en la ecuación 2.4. La concentración en el sitio de efecto es calculada por la ecuación 2.5.

$$\frac{dC_1}{dt} = \sum_{j=2}^5 \left( k_{j1} C_j \frac{V_j}{V_1} - k_{1j} C_1 \right) + \frac{f_R (V_T - V_D)}{V_1} (C_{insp} - C_1) \quad (2.2)$$

$$\frac{dC_j}{dt} = k_{1j} C_1 \frac{V_1}{V_j} - k_{j1} C_j \quad \text{para } j = 3, 4, 5 \quad (2.3)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_{12} C_1 \frac{V_1}{V_2} - (k_{21} + k_{20}) C_2 \quad (2.4)$$

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} (C_1 - C_e) \quad (2.5)$$

En la ecuación 2.5 el parámetro  $k_{e0}$  representa el retardo entre la concentración del fármaco y el efecto farmacológico observado, y en cierta forma proporciona el vínculo entre la farmacocinética y la farmacodinámica. La cuantificación de este parámetro ha mostrado una alta variabilidad, siendo un factor determinante durante el modelado PK-PD. Para el sevoflurano, distintos estudios han encontrado diversas estimaciones para  $k_{e0}$  al considerar el efecto clínico el índice biespectral, con valores medios entre 0.19 y 0.41  $\text{min}^{-1}$  (Ellerkmann, et al., 2004; Kreuer, et al., 2008, 2009; Mourisse, et al., 2007; Olofsen & Dahan, 1999). Otros estudios han identificado una relación de este parámetro en función de la edad del paciente, con el objetivo de reducir la incertidumbre de su cuantificación (Cortínez, et al., 2008; Cortínez & Anderson, 2018). En este trabajo se ha escogido emplear la estimación del parámetro  $k_{e0}$  dada por la ecuación 2.6, la cual es obtenida y presentada por Cortínez, et al. (2008)

$$k_{e0} = 0.383 (1 - 0.0084 (edad - 33.5)) \quad (2.6)$$

*Tabla 2.1. Parámetros del modelo PK del sevoflurano propuesto por Yasuda, et al. (1991) y del circuito de respiración por Gentilini, et al. (2001). N: Distribución normal, U: Distribución uniforme. SD: Desviación estándar. Algunos parámetros en el modelo pueden ser establecidos por el especialista o son propios del sistema, para estos se ha seleccionado un valor fijo y no hacen parte del análisis posterior del modelo:  $V = 5 \text{ L}$ ,  $\Delta Q = 0.3 \text{ L/min}$ ,  $Q_0 = 6 \text{ L/min}$ ,  $V_T = 0.5 \text{ L}$ ,  $f_R = 11 \text{ min}^{-1}$ .*

Parámetro	Descripción (Unidades)	Distribución	Media o valor max.	SD o valor min.
$k_{12}$	Constante de transferencia entre compartimientos 1 y 2 ( $\text{min}^{-1}$ )	N	0.709	0.145
$k_{13}$	Constante de transferencia entre compartimientos 1 y 3 ( $\text{min}^{-1}$ )	N	0.223	0.035
$k_{14}$	Constante de transferencia entre compartimientos 1 y 4 ( $\text{min}^{-1}$ )	N	0.125	0.056
$k_{15}$	Constante de transferencia entre compartimientos 1 y 5 ( $\text{min}^{-1}$ )	N	0.0310	0.0196
$k_{20}$	Constante de eliminación del compartimiento 2 ( $\text{min}^{-1}$ )	N	0.0094	0.0171
$k_{21}$	Constante de transferencia entre compartimientos 2 y 1 ( $\text{min}^{-1}$ )	N	0.194	0.092
$k_{31}$	Constante de transferencia entre compartimientos 3 y 1 ( $\text{min}^{-1}$ )	N	0.0231	0.0198
$k_{41}$	Constante de transferencia entre compartimientos 4 y 1 ( $\text{min}^{-1}$ )	N	0.00313	0.00180
$k_{51}$	Constante de transferencia entre compartimientos 5 y 1 ( $\text{min}^{-1}$ )	N	0.000502	0.000117
$k_{e0}$	Constante para denotar el retraso de la acción del fármaco ( $\text{min}^{-1}$ )	U	0.481	0.262
$V_1$	Volumen compartimiento 1 - pulmones (L)	N	2.1	0.62

$V_2$	Volumen compartimiento 2 - VRG (L)	N	7.4	2.6
$V_3$	Volumen compartimiento 3 - tejido muscular (L)	N	11.4	4.8
$V_4$	Volumen compartimiento 4 (L)	N	2.5	0.6
$V_5$	Volumen compartimiento 5 - tejido adiposo (L)	N	4.1	3.0
$f_R$	Frecuencia respiratoria ( $\text{min}^{-1}$ )	U	25	4
$V_T$	Volumen tidal (L)	U	1.2	0.3
$V_D$	Volumen fisiológico de espacio muerto (L)	U	0.3	0.15
$Q_0$	Flujo de aire fresco (L/min)	U	10	1
$\Delta Q$	Perdidas en el circuito (L/min)	U	0.5	0.1
$V$	Volumen del circuito (L)	U	6	4

### 2.1.2. Modelo PBPK Krieger

El modelo farmacocinético basado en fisiología (PBPK) desarrollado por Krieger, et al. (2012, 2014) y empleado aquí para describir los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del sevoflurano, cuenta con cuatro compartimientos que representan el sistema respiratorio y el proceso de intercambio del gas anestésico, el agrupamiento de tejidos con alta irrigación sanguínea (VRG), el tejido muscular (M) y el tejido adiposo (F). El esquema de este modelo es presentado en la figura 2.2. A la izquierda la estructura del modelo y a la derecha los flujos de gas y sangre en los pulmones. Originalmente el modelo fue desarrollado y probado en la farmacocinética del isoflurano, sin embargo, aquí se ha adaptado según las propiedades del sevoflurano, al considerar sus coeficientes de partición y su tasa de metabolismo (Miller, et al., 2015; Yasuda, et al., 1989). Cada uno de los compartimientos VRG, M y F son subdivididos en una parte correspondiente a la sangre y otra parte correspondiente al tejido; además, se considera el consumo del anestésico en cada uno de estos compartimientos. Algunos de los parámetros como los volúmenes de los compartimientos, flujos de sangre en compartimientos y volúmenes respiratorios son calculados a partir de las características del individuo (peso, talla, edad, sexo), el detalle de estas estimaciones son dadas en Krieger, et al. (2012, 2014).

El transporte y distribución del anestésico a través del sistema respiratorio es regido por el siguiente sistema de ecuaciones: La concentración alveolar dada en la ecuación 2.7, la concentración espirada del anestésico presentada en la ecuación 2.8, el consumo del anestésico desde el espacio alveolar al sistema circulatorio es regido según la ecuación 2.9, y la estimación de las concentraciones del anestésico en sangre arterial y sangre venosa por las ecuaciones 2.10 y 2.11, respectivamente.

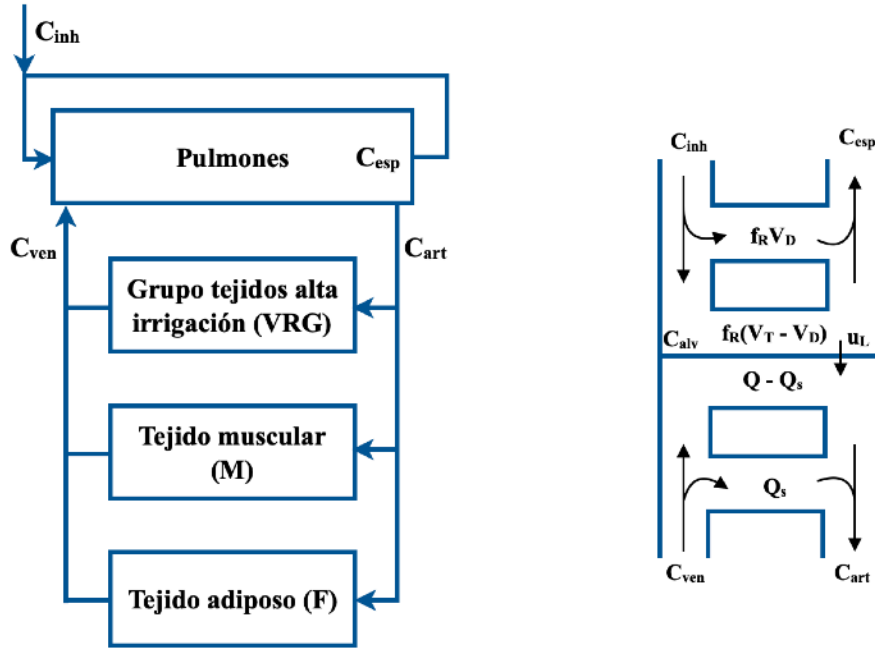


Figura 2.2. Modelo farmacocinético basado en fisiología (PBPK) propuesto por Krieger para el sevoflurano. Figura adaptada de Krieger, et al (2012, 2014).

$$V_L \frac{dC_{alv}}{dt} = f_R (V_T - V_D) (C_{inh} - C_{alv}) - u_L \quad (2.7)$$

$$f_R V_T C_{esp} = f_R (V_T - V_D) C_{alv} + f_R V_D C_{inh} \quad (2.8)$$

$$u_L = (Q - Q_s) (\lambda C_{alv} - C_{ven}) \quad (2.9)$$

$$Q C_{art} = u_L + Q_s C_{ven} \quad (2.10)$$

$$C_{ven} = r_{Qvrg} C_{b,vrg} + r_{Qm} C_{b,m} + r_{Qf} C_{b,f} + (1 - r_{Qvrg} - r_{Qm} - r_{Qf}) C_{art} \quad (2.11)$$

En cada uno de los compartimientos se considera la concentración del anestésico en sangre, ecuación 2.12, que incluye el consumo del anestésico, ecuación 2.13. Por último, la concentración del anestésico en los tejidos muscular y adiposo se muestra en la ecuación 2.14, mientras que para el agrupamiento VRG en la ecuación 2.15, esta última considera el metabolismo hepático del sevoflurano. La concentración en el sitio de acción del fármaco es descrito por la ecuación diferencial 2.16, al igual que en el modelo PK para el sevoflurano de Yasuda, et al., (1991) se emplea la ecuación 2.6 para la estimación del parámetro  $ke_0$ . La tabla 2.2 presenta la descripción de cada uno de los parámetros del modelo PBPK del sevoflurano, su valor de referencia, su distribución asumida y los valores que definen dicha distribución.

$$\frac{dC_{b,i}}{dt} = \left( r_{Qi} Q (C_{art} - C_{b,i}) - u_{t,i} \right) / (0.6 r_{Qi} V_b) \quad \text{para } i = \{vrg, m, f\} \quad (2.12)$$

$$u_{t,i} = r_{Qi} Q (\lambda_i C_{b,i} - C_{t,i}) \quad \text{para } i = \{vrg, m, f\} \quad (2.13)$$

$$V_{t,i} \frac{dC_{t,i}}{dt} = u_{t,i} \quad \text{para } i = \{m, f\} \quad (2.14)$$

$$V_{t,vrg} \frac{dC_{t,vrg}}{dt} = u_{t,vrg} - Q_{liv} m_{liv} C_{t,vrg} \quad (2.15)$$

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} (C_{esp} - C_e) \quad (2.16)$$

Tabla 2.2. Parámetros del modelo propuesto por Krieger, et al (2012, 2014) para el sevoflurano. Valores de referencia tomados con un sujeto hombre de 170 cms, 70 kg y 40 años. N: Distribución normal, U: Distribución uniforme. SD: Desviación estándar. Algunos parámetros en el modelo pueden ser establecidos por el especialista, para estos se ha seleccionado el valor de referencia fijo y no hacen parte del análisis posterior del modelo:  $V_T$  y  $f_R$ .

Parámetro	Descripción (Unidades)	Valor referencia	Distribución	Media o valor max.	SD o valor min.
$V_L$	Volumen pulmonar (mL)	1630.16	U	2486	875
$V_T$	Volumen tidal (mL)	500	U	1200	300
$V_D$	Volumen fisiológico de espacio muerto (mL)	150	U	300	150
$f_R$	Frecuencia respiratoria ( $\text{min}^{-1}$ )	11	U	25	4
$Q$	Gasto cardíaco (mL/min)	6727.71	U	7300	3520
$r_{Qvrg}$	Fracción del gasto cardíaco al compartimiento VRG (-)	0.75	U	0.765	0.75
$r_{Qm}$	Fracción del gasto cardíaco al tejido muscular (-)	0.181	U	0.181	0.1
$r_{Qf}$	Fracción del gasto cardíaco al tejido adiposo (-)	0.054	U	0.054	0.045
$m_{liv}$	Fracción metabolismo de anestésico en el hígado (%)	5	U	5	2
$Q_{liv}$	Flujo de sangre hepático (mL/min)	1580	U	1900	1500
$Q_s$	Flujo shunt (mL/min)	150	U	1500	0.0
$V_b$	Volumen de sangre (mL)	4659.98	U	6339	2875

$V_{t,vrg}$	Volumen compartimiento VRG (mL)	6113.46	U	7942	4950
$V_{t,m}$	Volumen grupo tejido muscular (mL)	34889	U	55789	20010
$V_{t,f}$	Volumen grupo tejido adiposo (mL)	15914	U	45300	4563
$\lambda$	Coeficiente de partición gas - sangre (-)	0.68	N	0.68	0.047
$\lambda_{vrg}$	Coeficiente de partición sangre - grupo VRG (-)	1.62	N	1.62	0.172
$\lambda_m$	Coeficiente de partición sangre - tejido muscular (-)	3.13	N	3.13	1.07
$\lambda_f$	Coeficiente de partición sangre - tejido adiposo (-)	47.5	N	47.5	6.1
$k_{e0}$	Constante para denotar el retraso de la acción del fármaco ( $\text{min}^{-1}$ )	0.378	U	0.481	0.262

## 2.2. Modelado farmacocinético: Remifentanilo

El remifentanilo es un congénere de la familia de opioides del fentanilo introducido en el año 1996, con diferentes aplicaciones clínicas que incluyen la anestesia general y la sedación consciente, normalmente es administrado vía intravenosa en combinación con hipnóticos como el propofol, con anestésicos inhalados y ansiolíticos como el midazolam. La principal característica del remifentanilo es su perfil farmacocinético de acción corta a causa de su rápido metabolismo. El remifentanilo experimenta una hidrólisis extrahepática extendida mediante esterasas no específicas en sangre y en tejidos (Panzer, et al., 2011).

Referente al uso terapéutico, las dosis en bolus del remifentanilo se encuentran típicamente entre 0.5 y 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , e infusiones de 0.2 a 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . El fármaco tiene un inicio rápido de acción analgésica (aproximadamente 1 minuto) y un rápido fin de la acción después de detener la administración (3 a 10 minutos, tiempo mucho menor al compararse con otros opioides como alfentanilo y fentanilo) (Van de velde & Carvalho, 2016).

El remifentanilo produce efectos terapéuticos que incluyen analgesia y sedación, característicos de la familia de opioides del fentanilo, y los efectos en el sistema nervioso central son observados a través del electroencefalograma. Los efectos adversos abarcan depresión respiratoria, disminución de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y del gasto cardíaco, todos siendo dependientes de la dosis. Al igual que los efectos terapéuticos, los efectos adversos también son empleados en el modelado farmacodinámico como medidas de interés que ayudan a la dosificación (Panzer, et al., 2011; Van de velde & Carvalho, 2016). Poblaciones especiales como adultos mayores y personas con sobrepeso tienen importantes influencias en la farmacocinética y farmacodinámica del remifentanilo, por ejemplo, se ha identificado una disminución sustancial del parámetro  $C_{50}$  conforme incrementa la edad. Con relación al peso, se ha observado una estrecha relación entre los parámetros farmacocinéticos, especialmente los asociados en el proceso metabólico, y la masa corporal magra del paciente (Panzer, et al., 2011).

### 2.2.1. Modelo PK Minto

El modelo propuesto por Minto, et al. (1997) para describir la farmacocinética del remifentanilo es quizá uno de los más extendidos en la práctica y la investigación de la anestesia. Este modelo posee una estructura clásica de tres compartimentos (1: central (plasma), 2: periférico rápido y 3: periférico lento) más la adición del sitio de efecto del fármaco. La figura 2.3 muestra un esquema del modelo junto con los parámetros que lo definen, los volúmenes de los compartimentos y los aclaramientos (clearances) entre estos. En la tabla 2.3 se presentan las definiciones de los parámetros del modelo, dados en función de las características del paciente (edad, peso, talla y sexo), las cuales son covariables identificadas que permiten reducir la variabilidad en la respuesta. El parámetro  $lbm$  hace referencia a la masa corporal magra (Lean body mass) definida por las ecuaciones 2.17 y 2.18.

El vínculo entre la farmacocinética y la farmacodinámica se representa a través de un compartimento teórico que simboliza el sitio de acción del fármaco, en este caso el sistema nervioso central; mediante el parámetro  $k_{e0}$  se representa el retardo existente entre la concentración en plasma y el efecto terapéutico observado, el parámetro  $k_{e0}$  (con unidades  $\text{min}^{-1}$ ) es definido por la ecuación 2.19 y se asume que sigue una distribución uniforme con valores entre 0.749 y 0.385. Cuando se inicia la administración y a medida que la concentración del fármaco comienza a aumentar, el efecto farmacológico aumenta lentamente hasta que se alcanza un punto máximo. Cuando se detiene la administración, las concentraciones del fármaco comienzan a disminuir pero el efecto desaparece con un patrón diferente en comparación con el inicio del efecto. Este fenómeno que sigue un patrón con sentido antihorario se denomina histéresis y se debe al hecho de que el plasma no es el sitio de efecto del fármaco. La histéresis es causada por retrasos en el transporte y el procesamiento de señales, la sangre debe de transportar el fármaco al órgano objetivo, donde se desencadena una cadena de eventos que van desde un nivel subcelular hasta el nivel del órgano, generando finalmente el efecto observado. El retraso entre la concentración del plasma y el efecto clínico se describe matemáticamente mediante un único parámetro,  $k_{e0}$ , denominado frecuentemente como la constante de velocidad de equilibrio del sitio de efecto (Gambus & Hendrickx, 2020).

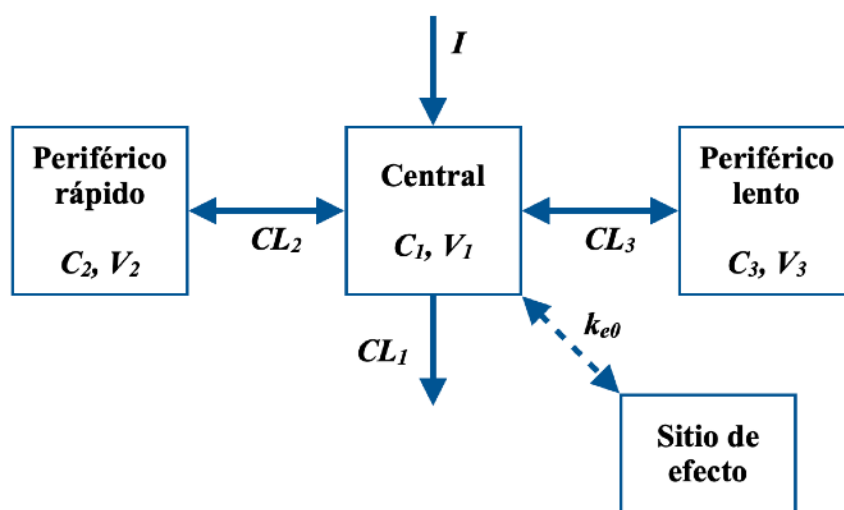


Figura 2.3. Modelo farmacocinético (PK) propuesto por Minto, et al. (1997) para el remifentanilo. Tres compartimientos junto con la descripción del sitio de efecto del fármaco.



Tabla 2.3. Parámetros del modelo PK propuesto por Minto, et al. (1997) para el remifentanilo. SD: Desviación estándar. LN: log-normal. lbm: masa corporal magra.

Parámetro	Unidades	Distribución	Valor	SD
V <sub>1</sub> (Central)	L	LN	5.1 - 0.0201*(edad - 40) + 0.072*(lbm - 55)	0.26
V <sub>2</sub> (Periférico rápido)	L	LN	9.82 - 0.0811*(edad - 40) + 0.108*(lbm - 55)	0.29
V <sub>3</sub> (Periférico lento)	L	LN	5.42	0.66
Cl <sub>1</sub> (Metabólico)	L/min	LN	2.6 - 0.0162*(edad - 40) + 0.0191*(lbm - 55)	0.14
Cl <sub>2</sub> (Periférico rápido)	L/min	LN	2.05 - 0.0301*(edad - 40)	0.36
Cl <sub>3</sub> (Periférico lento)	L/min	LN	0.076 - 0.00113*(edad - 40)	0.41

$$\text{Mujeres : } lbm = 1.07 \text{ peso} - 148 \left( \frac{\text{peso}}{\text{talla}} \right)^2 \quad (2.17)$$

$$\text{Hombres : } lbm = 1.1 \text{ peso} - 128 \left( \frac{\text{peso}}{\text{talla}} \right)^2 \quad (2.18)$$

$$k_{e0} = 0.595 - 0.007 * (\text{edad} - 40) \quad (2.19)$$

### 2.2.2. Modelo PBPK Abbiati

En contraste al clásico modelado compartimental empleado para describir los fenómenos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del remifentanilo, Abbiati, et al. (2016) plantea un modelo farmacocinético basado en fisiología (PBPK), es decir, que se fundamenta en una estructura de compartimentos realista que refleja la fisiología existente, y en donde los compartimentos están interconectados por un esquema de flujo de masa.

El modelo desarrollado por Abbiati, figura 2.4, cuenta con cinco compartimentos junto con el sitio de efecto del fármaco, estos compartimentos son el plasma (P), grupo de tejidos con baja perfusión (PT), grupo de órganos con alta perfusión (HO), hígado (L) y sistema circulatorio gastrointestinal (GICS). En el modelo se pueden encontrar varios tipos de parámetros, como los volúmenes de los compartimentos, los cuales son calculados a modo de fracciones de la masa corporal. Los flujos entre compartimentos, estimados como fracciones del gasto cardíaco, que a su vez es calculado desde las características de cada individuo (peso, talla, edad). Coeficientes de transferencia del fármaco, que representan procesos de transporte difusivo, y constantes metabólicas y de eliminación, que se identifican mediante regresión no lineal de datos experimentales farmacocinéticos. Las definiciones, valores de referencias y límites de los parámetros del modelo son presentados en la tabla 2.4. El detalle de la estimación de los parámetros son dados en Abbiati, et al. (2016).

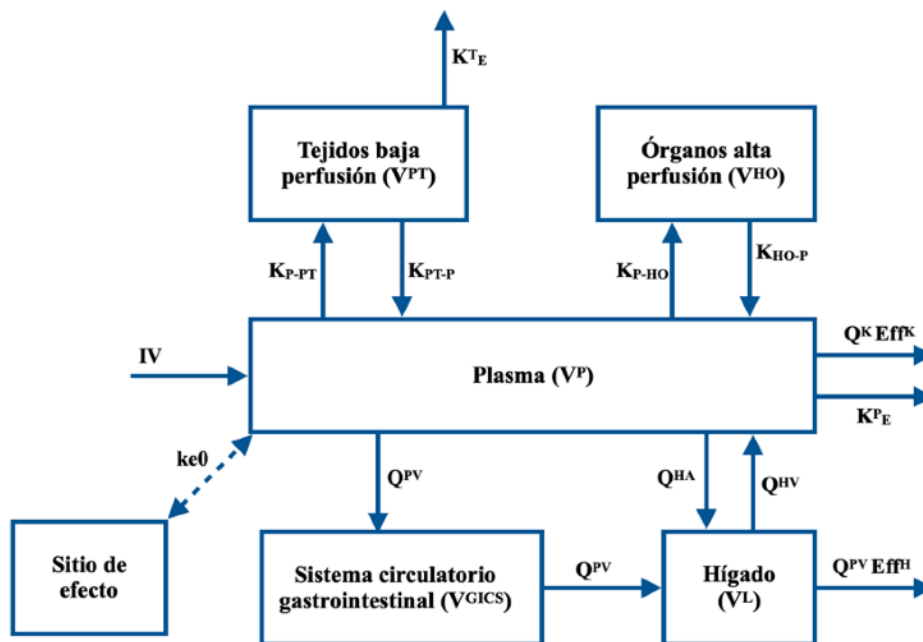


Figura 2.4. Modelo farmacocinético basado en fisiología (PBPK) propuesto por Abbiati para el remifentanilo. Figura adaptada de Abbiati, et al. (2016).

Tabla 2.4. Parámetros del modelo propuesto por Abbiati, et al. (2016) para el remifentanilo. Valores de referencia tomados con un sujeto hombre de 170 cms, 70 kg y 40 años. Para todos los parámetros, se asume que siguen una distribución uniforme con intervalo dado por valor máximo y valor mínimo.

Parámetro	Descripción (Unidades)	Valor referencia	Valor máximo	Valor mínimo
$Q_{HA}$	Flujo volumétrico de plasma de la arteria hepática (mL/min)	205.22	236.52	114.04
$Q_{HV}$	Flujo volumétrico de plasma de la vena hepática (mL/min)	889.29	1024.92	494.20
$Q^K$	Flujo volumétrico de plasma a riñones (mL/min)	615.66	709.56	342.14
$Q^{PV}$	Flujo volumétrico de plasma de la vena porta (mL/min)	684.06	788.40	380.16
R	Fracción fármaco unido a proteínas (-)	0.7	0.8	0.7
$V^{GICS}$	Volumen del compartimento GICS (cm <sup>3</sup> )	12.362	17.66	7.947
$V^{HO}$	Volumen del compartimento de órganos con alta perfusión (cm <sup>3</sup> )	1636.65	2338.08	1052.13
$V^L$	Volumen del compartimento hepático (cm <sup>3</sup> )	1820	2600	1170
$V^P$	Volumen del compartimento de plasma (mL)	2817.17	4024.52	1811.03

$V^{PT}$	Volumen del compartimento de tejidos baja perfusión (cm <sup>3</sup> )	51839.29	74056.13	33325.26
$K^{PE}$	Constante de eliminación plasma (min <sup>-1</sup> )	1.732	3	0
$K^{TE}$	Constante de eliminación en tejido (min <sup>-1</sup> )	0.063	3	0
$K^{HO-P}$	Coefficiente de transferencia de HO a plasma (min <sup>-1</sup> )	0.044	2	0
$K^{P-HO}$	Coefficiente de transferencia de plasma a HO (min <sup>-1</sup> )	0.662	2	0
$K^{P-PT}$	Coefficiente de transferencia de plasma a PT (min <sup>-1</sup> )	0.479	1	0
$K^{PT-P}$	Coefficiente de transferencia de PT a plasma (min <sup>-1</sup> )	0.279	1	0
$Eff^H$	Eficiencia hepática de eliminación ( - )	0.144	0.3	0.1
$Eff^K$	Eficiencia de riñones en eliminación ( - )	0.394	0.7	0.1
$k_{e0}$	Constante para denotar el retraso de la acción del fármaco (min <sup>-1</sup> )	0.630	0.749	0.385

El conjunto de ecuaciones desde 2.20 hasta 2.25 representa los balances de masa en cada uno de los compartimientos del modelo: plasma, tejidos con baja perfusión, órganos con alta perfusión, hígado, sistema circulatorio gastrointestinal y sitio de efecto, respectivamente. La definición utilizada para el parámetro  $k_{e0}$  es la misma que en el modelo PK de Minto (ecuación 2.19), la cual es dependiente de la edad del individuo.

$$\begin{aligned} \frac{dC^P(t)}{dt} = & -C^P(t) \left( K_{P-PT}(1-R) + K_{P-HO}(1-R) + \frac{Q^{HA}}{V^P} + \frac{Q^{PV}}{V^P} \right) + \\ & C^{PT}(t) K_{PT-P} \frac{V^{PT}}{V^P} + C^L(t) \frac{Q^{HV}}{V^P} + C^{HO}(t) K_{HO-P} \frac{V^{HO}}{V^P} - \\ & C^P(t) K_E^P (1-R) - C^P(t) \frac{Q^K Eff^K}{V^P} + \frac{IV(t)}{V^P} \quad (2.20) \end{aligned}$$

$$\frac{dC^{PT}(t)}{dt} = -C^{PT}(t) \left( K_{PT-P} + K_E^T \right) + C^P(t) (1-R) K_{P-PT} \frac{V^P}{V^{PT}} \quad (2.21)$$

$$\frac{dC^{HO}(t)}{dt} = -C^{HO}(t) K_{HO-P} + C^P(t) K_{P-HO} (1-R) \frac{V^P}{V^{HO}} \quad (2.22)$$

$$\frac{dC^L(t)}{dt} = -C^L(t) \left( \frac{Q^{HV}}{V^L} + \frac{Q^{PV} Eff^H}{V^L} \right) + C^P(t) \frac{Q^{HA}}{V^L} + C^{GICS}(t) \frac{Q^{PV}}{V^L} \quad (2.23)$$

$$\frac{dC^{GICS}(t)}{dt} = -C^{GICS}(t)\frac{Q^{PV}}{VGICS} + C^P(t)\frac{Q^{PV}}{VGICS} \quad (2.24)$$

$$\frac{dC^{ES}(t)}{dt} = k_{e0}(C^P(t) - C^{ES}(t)) \quad (2.25)$$

### 2.3. Modelado farmacodinámico: Interacción sevoflurano - remifentanilo

La cuantificación de la interacción farmacodinámica entre el sevoflurano y el remifentanilo, y en general entre los diferentes fármacos empleados durante la anestesia general, es un área de investigación de gran interés con importantes aplicaciones, que por ejemplo, posibilita el entendimiento de los factores que determinan la relación entre la concentración y la respuesta farmacológica, permitiendo la optimización de regímenes de administración que eviten tanto la sub-dosificación como la sobre-dosificación, y además, tienen el potencial de facilitar la automatización del proceso de la anestesia.

Un enfoque completo del análisis PK-PD, es decir, la descripción cuantitativa desde la administración hasta los efectos farmacológicos, es crucial cuando la dosificación de los fármacos es realizada en función de diversas respuestas observadas, como sucede durante la anestesia general donde el especialista continuamente da seguimiento a múltiples salidas: nivel de la profundidad hipnótica, nivel de la analgesia y estimulación, relajación muscular, estado de las variables cardiorrespiratorias, entre otras. La figura 2.5 ilustra el vínculo entre el modelado de la farmacocinética y la farmacodinámica.

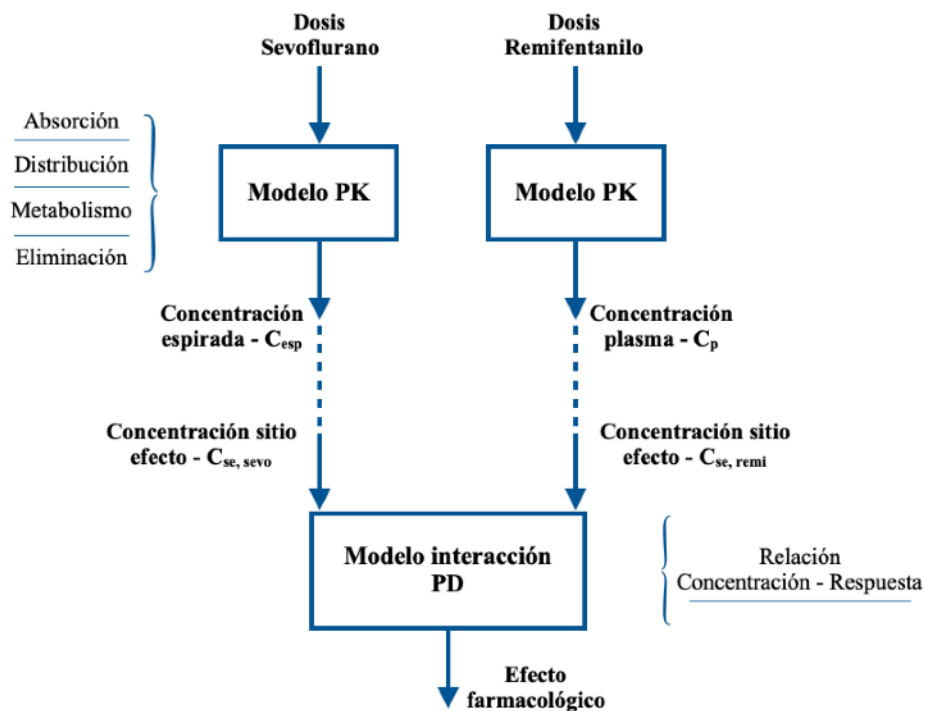


Figura 2.5. Integración de los modelos farmacocinéticos (PK) de agentes inhalado y analgésico, junto con modelo de interacción farmacodinámico (PD) para la descripción del efecto clínico de interés.

Desde los perfiles de dosificación de cada uno de los fármacos, sevoflurano y remifentanilo, se tiene la entrada a los respectivos modelos farmacocinéticos, que describen los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación, la respuesta de interés en esta etapa es normalmente la concentración en plasma sanguíneo para el remifentanilo y la concentración espirada para el sevoflurano, desde aquí se estima la concentración en el sitio de efecto de cada uno de los fármacos, que a su vez son las entradas al modelo de interacción farmacodinámico, cuya respuesta está constituida por los diferentes efectos farmacológicos de interés. En este trabajo se han seleccionado efectos asociados a la profundidad hipnótica, mediante el índice BIS (Bispectral index), y al balance entre nocicepción y antinocicepción, a través del índice CVI (Composite variability index).

### 2.3.1. Modelo PD - índice BIS

La cuantificación de la hipnosis durante la anestesia general se ha realizado frecuentemente a través del estudio de la actividad eléctrica cerebral (EEG), el principal y más aceptado dispositivo para tal fin es el monitor de índice bispectral (BIS) que implementa una medida compuesta, la cual se correlaciona con el nivel de la profundidad hipnótica y es obtenida desde un análisis en frecuencia bispectral que cuantifica las relaciones entre las componentes sinusoidales subyacentes del EEG. El éxito del monitor BIS ha estado basado en la demostración de la efectividad clínica a lo largo de décadas (Coleman, et al., 2015). El monitor BIS está comercialmente disponible desde 1996 y ha sido el primer monitor aprobado por la FDA para la medición del nivel de hipnosis inducida por medicamentos (Bibian, et al., 2005). Este índice es escalado entre valores de 0 a 100 con el fin de simplificar su interpretación. Un valor del BIS cercano a 100 representa un estado de alerta, completamente consciente. Con el incremento de la concentración administrada del anestésico hipnótico el valor del índice BIS disminuye. La anestesia general es obtenida con un valor del BIS entre el rango de 60 y 40. Valores muy bajos representan un estado hipnótico profundo, mientras valores entre 90 y 60 generalmente representan sedación leve (Bibian, et al., 2005). La figura 2.6 presenta la interpretación del índice BIS en función del nivel de hipnosis. El BIS se correlaciona muy bien con el componente hipnótico de la anestesia, pero no permite predecir el movimiento en respuesta a la estimulación quirúrgica y el componente analgésico, especialmente cuando se usan diferentes combinaciones de fármacos hipnóticos y analgésicos (Punjasawadwong, et al., 2014). Es importante resaltar que este tipo de índices, derivados del análisis EEG, representan una medida indirecta de procesos fisiológicos complejos y no totalmente comprendidos, como lo son la conciencia y la memoria.

A pesar de que la influencia de los fármacos analgésicos en el cambio del índice BIS es relativamente baja y que el modelado farmacodinámico de este efecto clínico es con frecuencia realizado a través de la ecuación univariada de Hill considerando solo el fármaco hipnótico, aquí se ha escogido un modelo farmacodinámico de interacción propuesto por Heyse, et al. (2014) para la combinación sevoflurano - remifentanilo, dicho modelo es una extensión del modelo sigmoideal o de Hill (ecuación 2.26), donde  $E_0$  representa el efecto sin la presencia de fármacos o efecto referencia,  $E_{max}$  es el efecto que no puede ser suprimido (el valor más bajo posible del efecto),  $\gamma$  es un parámetro de sigmoicidad, que refleja la inclinación de la relación concentración - efecto y  $u$  representa la potencia combinada y normalizada de los dos fármacos.

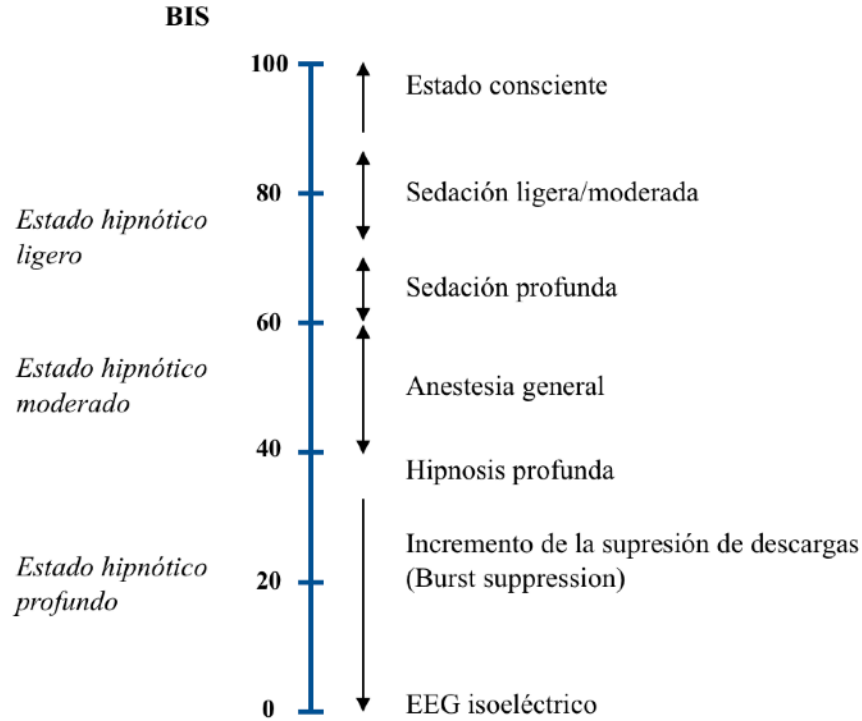


Figura 2.6. Índice BIS y su interpretación. Figura adaptada de Bibian, et al. (2005).

$$Efecto = E_0 - (E_0 + E_{max}) \frac{u^\gamma}{1 + u^\gamma} \quad (2.26)$$

La descripción de  $u$  correspondiente al índice BIS emplea una estructura basada en el modelo de interacción de Minto, et al. (2000) (ecuación 2.27), donde  $C_{sevo}$  es la concentración en el sitio de efecto del sevoflurano,  $C_{remi}$  es la concentración del remifentanilo en el sitio de efecto, ambos obtenidos desde los respectivos modelos farmacocinéticos,  $C_{50,sevo}$  y  $C_{50,remi}$  representan las concentraciones que producen la mitad del efecto máximo por los fármacos sevoflurano y remifentanilo, respectivamente,  $\theta$  es una relación de los dos fármacos definida por la ecuación 2.28 y  $\beta_{u50}$  es un parámetro adimensional que para este caso es igual a cero según los resultados del ajuste encontrados por los autores del estudio (Heyse, et al., 2014). Dado lo anterior, el modelo PD descrito por la ecuación 2.26 es una superficie que representa todas las posibles curvas de concentración - efecto. Los valores puntuales y la variación de los cuatro parámetros que determinan el modelo PD son presentados en la tabla 2.5.

$$u = \frac{\frac{C_{sevo}}{C_{50,sevo}} + \frac{C_{remi}}{C_{50,remi}}}{1 - \beta_{u50}\theta(1 - \theta)} \quad (2.27)$$

$$\theta = \frac{\frac{C_{sevo}}{C_{50,sevo}}}{\frac{C_{sevo}}{C_{50,sevo}} + \frac{C_{remi}}{C_{50,remi}}} \quad (2.28)$$

### 2.3.2. Modelo PD - índice CVI

El índice CVI (Composite Variability Index) busca evaluar la analgesia a través del balance entre la nocicepción, estimulación quirúrgica, y la antinocicepción, efectos de los anestésicos (Sahinovic, et al., 2014); este enfoque es empleado normalmente por los anestesiólogos cuando registran signos de respuesta del paciente ante estímulos quirúrgicos, por ejemplo, los cambios repentinos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, el movimiento del paciente, la sudoración o el lagrimeo. La idea del índice CVI tiene fundamento en la evidencia de que la estimulación quirúrgica aumenta el BIS y su variabilidad, así como también aumenta la variabilidad de la potencia electromiográfica (EMG), y que además, estas respuestas se atenúan con la administración de fármacos analgésicos (Mathews, et al., 2012; Shoushtarian, et al., 2016). El desarrollo inicial del algoritmo CVI fue basado en un análisis retrospectivo de más de 300 procedimientos electivos no cardíacos recopilados como parte de un estudio multicéntrico (Mathews, et al., 2012) y posteriormente evaluado de forma prospectiva en diferentes investigaciones. Este índice, escalado de 0 a 100, se estima a partir del índice BIS, de la variabilidad de la electromiografía (sEMG) y de la variabilidad del BIS (sBIS), estas dos últimas componentes calculadas como la desviación estándar de cada métrica durante los 3 minutos previos al tiempo actual (Mathews, et al., 2012). Un valor cercano a cero es definido como un nivel nociceptivo bajo y un valor próximo a 100 corresponde a un nivel nociceptivo alto, evidencia de respuestas somáticas ante estímulos quirúrgicos (Ellerkmann, et al., 2013). La ecuación 2.29 presenta la forma del CVI, donde se utilizó un análisis de regresión logística para identificar la combinación lineal de variables (parámetros  $\alpha$ ) que mejor separaban los eventos somáticos de los no somáticos (Mathews, et al., 2012).

$$CVI = 100 * \left( \frac{1}{1 + e^{-(\alpha_1 sBIS + \alpha_2 sEMG + \alpha_3 BIS + \alpha_4)}} \right) \quad (2.29)$$

Los pesos específicos ( $\alpha_i$ ), la eliminación de ciertos artefactos y el preprocesamiento de las señales EMG y BIS siguen estando bajo licencia y no disponibles como código abierto. La sensibilidad del índice CVI ha mostrado alcanzar más de un 80% en la discriminación entre eventos somáticos y no somáticos, con un valor de corte (umbral) igual a 18, sin embargo otros estudios retrospectivos han evaluado dicho umbral y obtenido un valor del CVI de 24, la estimación de este umbral le permite tener al especialista una idea ante una posible respuesta o no respuesta del paciente luego de aplicar un estímulo quirúrgico (Mathews, et al., 2012). La figura 2.7 muestra una representación del comportamiento del índice CVI en el tiempo, reproducida de Mathews, et al. (2012), donde las áreas grises y blancas corresponden a periodos sin estimulación y sin eventos somáticos, mientras que el segmento a rayas indica un periodo de tiempo con estimulación y presencia de evento somático. Las líneas horizontales discontinuas en cada segmento reflejan la media del índice CVI

En diferentes estudios el índice CVI ha mostrado un incremento cuando ocurren eventos somáticos intraoperatorios, discriminando entre periodos de tiempo que contenían un evento somático y aquellos que no los contenían, de una mejor forma que los cambios en variables como la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Además, el incremento del índice CVI fue observado antes de que los eventos somáticos se hicieran presentes luego de una estimulación (Ellerkmann, et al., 2013; Mathews, et al., 2012). Por tal razón, este índice puede proporcionar a los especialistas una advertencia temprana de una antinocicepción potencialmente inadecuada (Mathews, et al., 2012). Asimismo, la combinación de estimadores hipnóticos

y analgésicos derivados del electroencefalograma puede permitir una mejor predicción de los pacientes que posiblemente respondan a la estimulación quirúrgica (Shoushtarian, et al., 2016) y por consiguiente favorecer un manejo más idóneo de la anestesia.

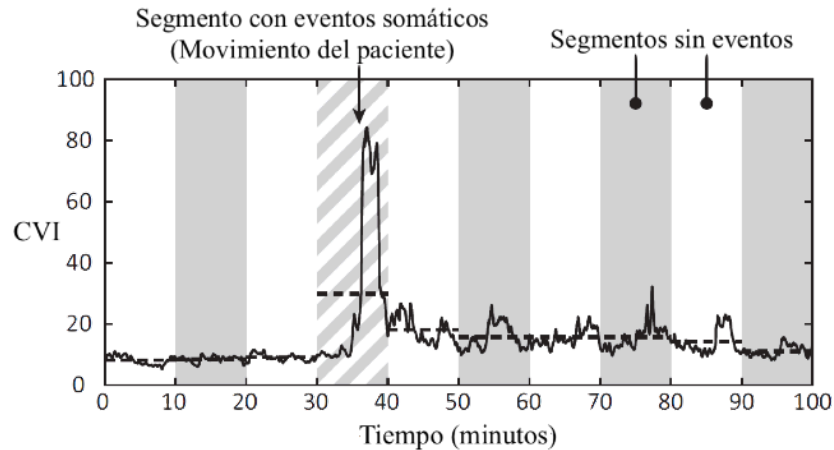


Figura 2.7. Ejemplo del comportamiento en el tiempo del índice CVI. Tomado de Mathews, et al. (2012).

Sin embargo, aunque las respuestas somáticas proporcionan una medida discreta, observable y confiable de casos de antinocicepción inadecuada, la ausencia de respuestas no indica necesariamente que el equilibrio de la anestesia sea adecuado para suprimir la actividad nociceptiva. Esto puede hacer que la evaluación del rendimiento absoluto de este índice basado en la variabilidad sea un desafío, ya que medidas de rendimiento como la sensibilidad y la especificidad de este diferirían usando otros criterios para evaluar la idoneidad de la antinocicepción (Mathews, et al., 2012). Algunas características encontradas para el índice CVI incluyen una alta influencia por el estado hipnótico, es decir por el efecto del fármaco hipnótico, lo que puede implicar un desafío para la interpretación en la práctica clínica y una carente relación unívoca con la concentración del fármaco opioide bajo la condición de no estimulación (Sahinovic, et al., 2014). Por otra parte, es posible que fármacos empleados para la relajación muscular influyan en la actividad electromiográfica facial y en su variabilidad (sEMG), y por consiguiente, que la estimación del índice CVI se vea afectada. El empleo de este tipo de fármacos parecen tener un impacto importante en el CVI lo que conlleva la necesidad de estudios adicionales (Ellerkmann, et al., 2013).

El modelo farmacodinámico de interacción del índice CVI durante la combinación sevoflurano - remifentanilo, seleccionado aquí para ser estudiado e implementado, corresponde al presentado por Heyse, et al. (2014), el cual es una extensión del modelo sigmoideal o de Hill (ecuación 2.26). Para este modelo la descripción de  $u$ , que representa la potencia combinada y normalizada de los dos fármacos, es dada por la ecuación 2.30 y es denominado comúnmente como modelo de interacción de Greco reducido. Donde  $C_{sevo}$  es la concentración en el sitio de efecto del sevoflurano,  $C_{remi}$  es la concentración del remifentanilo en el sitio de efecto, ambos obtenidos desde los respectivos modelos farmacocinéticos,  $C_{50,sevo}$  y  $C_{50,remi}$  son parámetros que representan las concentraciones que producen la mitad del efecto máximo por los fármacos sevoflurano y remifentanilo, respectivamente. Los valores puntuales y la



variación de los cuatro parámetros que determinan el modelo PD de interacción del índice CVI son presentados en la tabla 2.5.

$$u = \frac{C_{sevo}}{C_{50,sevo}} \left( 1 + \frac{C_{remi}}{C_{50,remi}} \right) \quad (2.30)$$

*Tabla 2.5. Parámetros de los modelos PD para los efectos índice BIS e índice CVI propuestos por Heyse, et al (2014) dada la interacción sevoflurano - remifentanilo con valores de referencia, error estándar relativo (RSE) e intervalos de confianza.*

Modelo interacción	BIS	CVI
	Minto	Greco reducido
$C_{50,remi}$ (ng/mL)	27.3 (13%) (20.4 - 37.7)	7.56 (32%) (4.01 - 17.7)
$C_{50,sevo}$ (vol%)	1.99 (6%) (1.68 - 2.23)	1.09 (97%) (0.08 - 3.28)
$\gamma$	1.88 (10%) (1.53 - 2.27)	1.16 (29%) (0.77 - 2.15)
$E_0$	89.5 (4%) (83.5 - 99.1)	4.32 (57%) (2.35 - 19.9)

## 2.4. Metodología para la implementación y simulación de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos

En esta sección se expone la metodología para la implementación y simulación de diversos modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los agentes sevoflurano, remifentanilo y dos efectos clínicos de interés durante la anestesia general. La implementación y simulación ha sido realizada en el software R v. 3.6.3 empleando la librería deSolve v.1.28 (Soetaert, et al., 2010), los modelos se han escritos en el lenguaje C y posteriormente compilados.

En primer lugar, para el caso del anestésico general sevoflurano los modelos farmacocinéticos seleccionados corresponden al PK propuesto por Yasuda, et al., (1991) y al PBPK presentado por Krieger et al., (2012, 2014), previamente descritos. La entrada a los modelos, es decir, la concentración del anestésico inhalada que es ajustada por el anestesiólogo se simula dentro de los rangos de uso del sevoflurano (entre 0 y 4 vol%) y con el perfil o comportamiento que puede encontrarse en la práctica clínica. Adicionalmente los modelos se han evaluado en los datos experimentales recopilados por Cumin, et al., (2013), los cuales son un conjunto de datos diversos registrados durante operaciones quirúrgicas bajo anestesia general y sistematizados para su fácil acceso y su uso en investigación.

A continuación, para el analgésico opioide remifentanilo se han escogido los modelos PBPK desarrollado recientemente por Abbiati, et al. (2016) y el PK propuesto por Minto, et al. (1997), siendo este modelo uno de los de mayor difusión y aplicación para el manejo de la analgesia en la práctica rutinaria de la anestesia general, utilizado en sistemas de infusión como dispositivos TCI (Infusión controlada por objetivo) (Absalom & Mason, 2017). El perfil de dosificación simulado, es decir la cantidad de fármaco administrada por vía intravenosa, y que sirve como entrada a los modelos es representado por valores que se encuentran en la práctica clínica.

Por último, para modelar los efectos farmacológicos de interés asociados a los componentes hipnótico y analgésico se han seleccionado los modelos desarrollados por Heyse, et al. (2014) que describen los índices BIS y CVI, respectivamente. La relación entre la farmacocinética y la farmacodinámica viene dada por la figura 2.5 donde la entrada a los modelos farmacodinámicos de interacción son las concentraciones. Por lo tanto, para las simulaciones de los efectos farmacológicos se parte de la implementación previa de la farmacocinética para ambos fármacos.

## **2.5. Resultados de la implementación de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos**

### **• Modelos farmacocinéticos para el sevoflurano**

En principio se estiman las concentraciones espirada y en el sitio de acción del sevoflurano con cada uno de los modelos seleccionados, Krieger, et al. (2014) y Yasuda, et al. (1991), dado un sujeto virtual con las siguientes características: hombre de 35 años, 70 kilos y talla de 170 centímetros. El perfil de dosificación, es decir la concentración inhalada, es simulado con rangos de valores y comportamiento que se encuentra en la práctica de la anestesia. La figura 2.8 ilustra lo anteriormente descrito, aquí se puede observar que el perfil de las concentraciones espirada y en el sitio de acción obtenidas por ambos modelos es similar, donde el modelo PK de Yasuda predice concentraciones con valores ligeramente por encima (en un 0.25 vol% mayor) que las estimaciones obtenidas con el modelo PBPK de Krieger, durante el estado estable (entre los 30 y 80 minutos) y durante la eliminación (desde el minuto 80 hasta el 120).

Con el fin de evaluar los modelos ante perfiles de dosificación experimentales (reales) se han seleccionado diferentes registros pertenecientes a la base de datos reportada en Cumin, et al., (2013), cada registro incluye información del paciente y del procedimiento quirúrgico, reporte en el tiempo de los fármacos utilizados, eventos durante la cirugía y diferentes tipos de respuestas clínicas. La figura 2.9 muestra seis registros con los perfiles en el tiempo de la concentración inspirada (in-Sevo), la concentración espirada medida (esp-Sevo Exp.), la concentración espirada calculada por medio del modelo de Krieger (esp-Sevo Krieger) y la concentración espirada obtenida a través del modelo de Yasuda (esp-Sevo Yasuda). Los registros son muy diversos con respecto a los fármacos empleados, eventos ocurridos y uso del sevoflurano. Se aprecia un buen ajuste a los datos experimentales con ambos modelos, en general la concentración espirada que es calculada por cada modelo se aproxima a la concentración espirada medida.

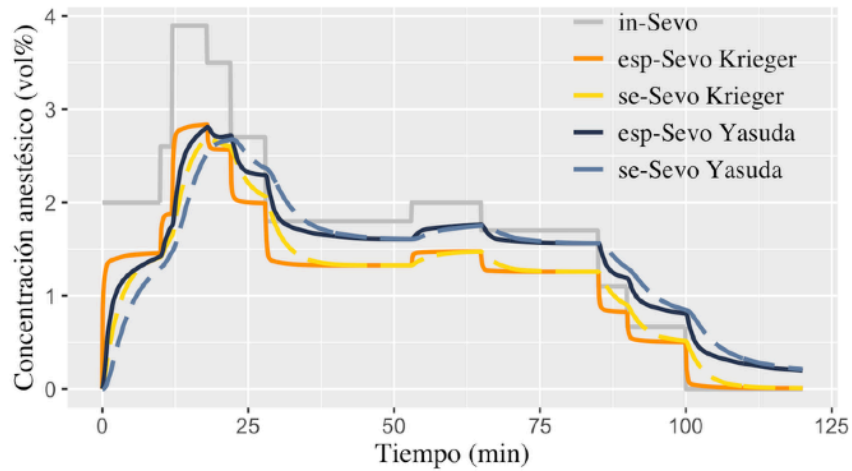


Figura 2.8. Perfiles farmacocinéticos del sevoflurano obtenidos empleando los modelos desarrollados por Krieger, et al. (2014) y Yasuda, et al. (1991) (simulación propia). In-Sevo: concentración de sevoflurano inspirada, esp-Sevo y se-Sevo: concentraciones espirada y en el sitio de acción del fármaco, respectivamente. Perfiles obtenidos para un sujeto virtual: hombre de 35 años, 70 kg y talla de 170 cm.

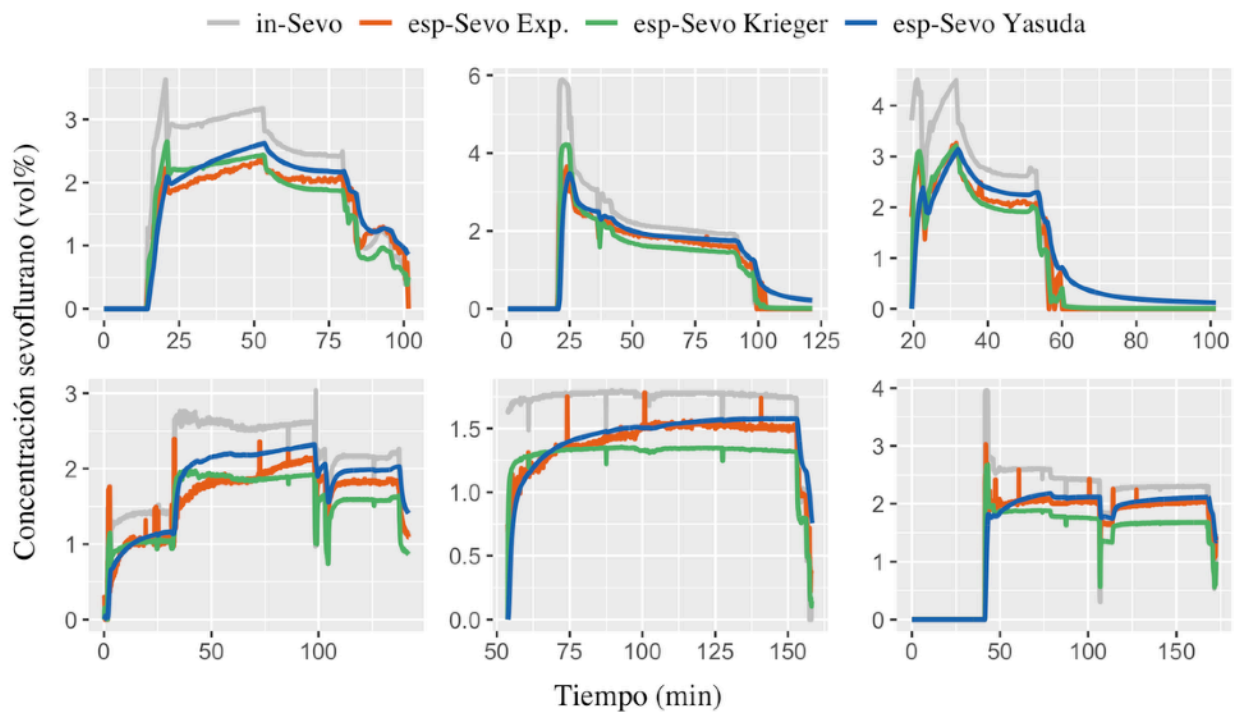


Figura 2.9. Evaluación de los modelos PBPK de Krieger, et al. (2014) y PK de Yasuda, et al. (1991) para el sevoflurano ante diferentes datos experimentales reportados en Cumin, et al., (2013). in-Sevo: Concentración inspirada, esp-Sevo: Concentración espirada.

## • Modelos farmacocinéticos para el remifentanilo

La evaluación del comportamiento de los modelos farmacocinéticos para el remifentanilo también parten de un sujeto virtual con las mismas características descritas anteriormente, siguiendo un perfil de dosificación que se ilustra en figura 2.10 (inferior), perfil de administración dado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. La figura 2.10 (superior) muestra la concentración en plasma obtenida por cada modelo (Cpl) y la concentración del fármaco predicha en el sitio de acción (Cse). Se observa diferencias entre ambos modelos, las estimaciones de las concentraciones con el modelo PBPK de Abbiati están por encima de las del modelo de Minto, el pico de concentración en plasma según el modelo Abbiati es de una magnitud mucho mayor (cerca de 6 ng/ml) al calculado por el modelo de Minto, de forma similar, la diferencia entre las concentraciones del remifentanilo en un estado estable, aproximadamente entre los minutos 40 y 80, está cerca de los 2.5 ng/ml siendo mayor en el modelo de Abbiati. Ambos modelos hacen uso las características del individuo, como el peso, la talla, y la edad, para derivar los parámetros, siendo el modelo PK de Minto una referencia en la literatura para describir la farmacocinética del remifentanilo mientras que el modelo PBPK de Abbiati es una propuesta relativamente nueva.

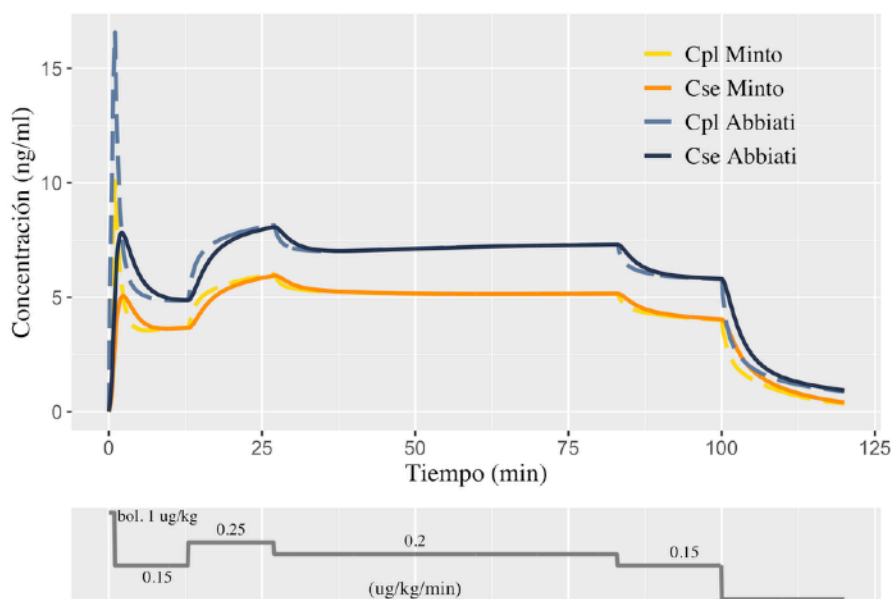


Figura 2.10. Perfiles farmacocinéticos del remifentanilo obtenidos desde los modelos desarrollados por Minto, et al. (1997) y Abbiati, et al. (2016) (simulación propia). Cpl: concentración del remifentanilo en plasma y Cse: concentración en el sitio de efecto del fármaco.

## • Modelos farmacodinámicos para interacción sevoflurano - remifentanilo

Se evalúa el índice BIS y el índice CVI dado el esquema introducido en figura 2.5, donde la entrada a los modelos PD de interacción son las concentraciones en el sitio de acción de los fármacos sevoflurano y remifentanilo, y tomando como perfil de dosificación para el sevoflurano el presentado en la figura 2.8 y el perfil del remifentanilo en la figura 2.10. La figura 2.11 presenta los resultados de la simulación de los

índices BIS y CVI con cada combinación posible de los modelos farmacocinéticos. Dado que la estructura de ambos modelos de interacción PD es similar se encuentran perfiles parecidos (Se parte del clásico modelo PD de Hill sigmoidal). Para el índice BIS se resalta la región de baja probabilidad de respuesta y donde se mantiene preferiblemente el valor de este índice durante la anestesia general, entre 60 y 40. Se observa que el perfil del BIS en el tiempo es en gran parte definido por la administración del anestésico inhalado, sevoflurano; por ejemplo, próximo al minuto 18 donde se encuentra el máximo de concentración del sevoflurano, está el valor mínimo alcanzado del BIS. Así mismo, entre los minutos 55 y 65 de simulación hay un incremento en la dosis del sevoflurano, que también se ve reflejado en la disminución del valor del índice BIS. Lo cual es esperado ya que el efecto del fármaco analgésico no modifica de forma importante el índice BIS. El comportamiento del índice CVI es similar al del índice BIS, y también en gran parte es definido por la administración del fármaco inhalado, lo cual puede ser una desventaja ya que la consideración del aporte por parte del fármaco analgésico no es bien definida. Para el índice CVI se necesita evaluar la forma de como se ve alterado ante diferentes tipos y niveles de estimulación quirúrgica. La diferencia entre las respuestas obtenidas para el BIS y el CVI según el par de modelos PK escogidos se debe a la concentración en el sitio de efecto de los fármacos estimada por cada modelo PK, como se ha visto anteriormente.

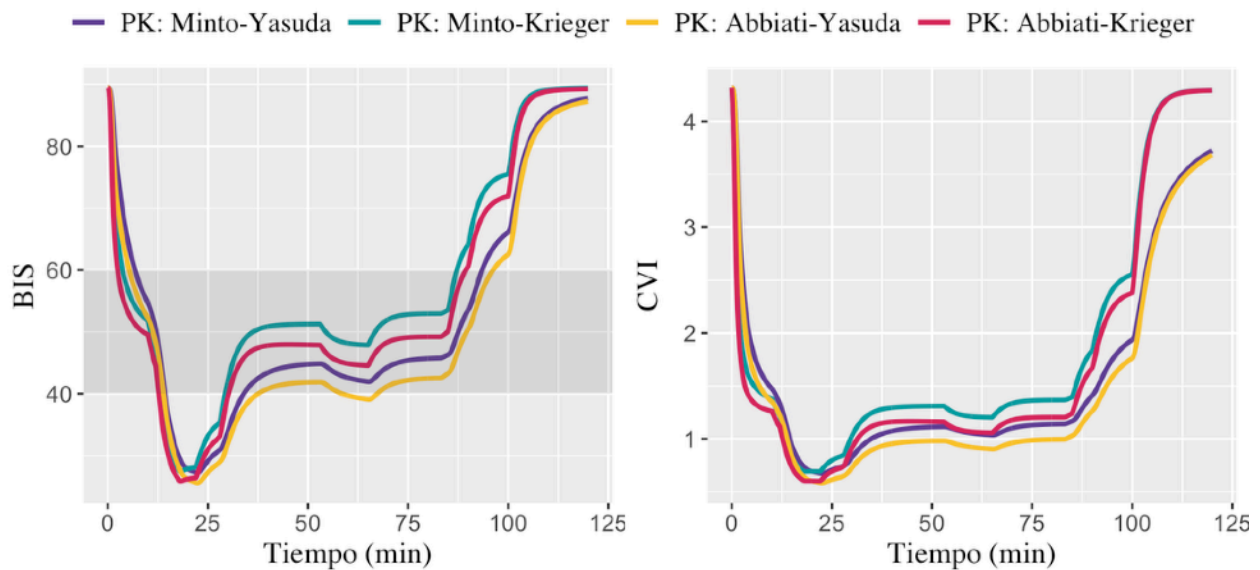


Figura 2.11. Perfiles farmacodinámicos en el tiempo para los índices BIS y CVI, según los modelos farmacocinéticos del sevoflurano y remifentanilo evaluados.

## 2.6. Conclusiones

Hasta aquí se ha presentado la selección, descripción e implementación de diferentes modelos farmacocinéticos con sus respectivas simulaciones, algunos fundamentados en la aproximación compartimental clásica (PK) y otros basados en la fisiología (PBPK), siendo todos empleados para la descripción de la cinética de los fármacos sevoflurano y remifentanilo, dos agentes representativos en la anestesia general y que además establecen la técnica de anestesia balanceada. Asimismo, se han

presentado dos modelos farmacodinámicos que buscan describir los efectos de la profundidad hipnótica y el balance nocicepción-antinocicepción (componente de la analgesia), a través del índice BIS y el índice CVI, respectivamente.

La implementación de ambos modelos farmacocinéticos (PK y PBPK) para el agente inhalado sevoflurano muestran un comportamiento similar en las respuestas de relevancia como la concentración espirada y la concentración en el sitio de acción del fármaco, claramente hay diferencias esperadas en las predicciones. Además ambos modelos se han logrado evaluar en un conjunto de datos experimentales disponibles en la literatura, donde se evidencia un correcto comportamiento por parte de cada uno en la predicción de la concentración espirada del agente inhalado. En relación con el fármaco remifentanilo, hay una situación similar a la anterior, ambos modelos presentan un comportamiento similar en la predicción de la concentración en plasma y en el sitio de acción, con una ligera diferencia. Para los modelos farmacocinéticos del remifentanilo no fue posible contrastar su comportamiento con datos experimentales reales al no encontrarse datos disponibles en la literatura.

Los modelos de interacción PD que describen los efectos clínicos (el índice BIS y el índice CVI), emplean como entradas las concentraciones en el sitio de acción de ambos fármacos, sevoflurano y remifentanilo, y en gran parte el comportamiento de ambos índices es definido por la dosificación del agente inhalado. En especial para el índice BIS el efecto del fármaco analgésico es mínimo; en el índice CVI también se presenta una situación similar, sin embargo para este último tal situación puede dificultar la identificación del aporte individual por parte del fármaco opioide en el manejo de la analgesia, es decir, en la identificación del balance entre nocicepción-antinocicepción ante la estimulación quirúrgica. Ya que ambos modelos PD parten del clásico modelo sigmoidal de Hill el perfil de respuesta de estos efectos es muy similar.

Los modelos farmacológicos seleccionados e implementados son suficientes para etapas posteriores en esta investigación, ya sea que se evalúen en la implementación como parte del controlador de un sistema autónomo de dosificación, o como parte de un sistema de simulación que busque representar los fenómenos farmacocinéticos y farmacodinámicos de un paciente virtual bajo anestesia general y que pueda ser empleado en conjunto con el desarrollo y prueba *In Silico* del sistema de control propuesto.

### 3. Estudio de la variabilidad en modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos de agentes anestésicos

El uso de modelos matemáticos para el estudio de sistemas fisiológicos y biológicos ha mostrado una gran utilidad, ya que permite reducir costos y optimizar diseños experimentales, evaluar escenarios que en la práctica pueden conllevar conflictos éticos, mejorar el conocimiento e implicaciones ante diferentes condiciones experimentales, entre otros beneficios. Sin embargo, con el desarrollo de modelos cada vez más complejos se presenta la necesidad de evaluar su estructura y su comportamiento ante variaciones en las entradas y en los parámetros del modelo, es decir, realizar un estudio que permita identificar los componentes del modelo que influyen de manera importante en la respuesta de este (Zi, 2011). El análisis de sensibilidad es la técnica clásica para determinar cómo las fluctuaciones o cambios en la respuesta de un modelo son propiciadas por las variaciones en sus parámetros (Zhang, et al., 2015). Idealmente este análisis permite identificar y clasificar los parámetros en sensibles e insensibles (Hsieh, et al., 2018), los primeros, definidos como aquellos que ante pequeños cambios tienen un efecto importante en la salida del modelo, lo que implica que pueden explicar en gran medida la variabilidad del sistema e incluso significar un subsistema no considerado o simplificado; por otra parte, los insensibles son aquellos que ante cambios en sus valores tienen un efecto insignificante en la respuesta, y por consiguiente pueden ser eliminados o fijados con un valor constante (Ellwein, et al., 2008). El análisis de sensibilidad permite obtener una visión valiosa acerca de cuán robusta es la respuesta de un modelo con respecto a cambios en sus parámetros.

De manera general, se pueden encontrar dos tipos de aproximaciones para realizar un análisis de sensibilidad, desde una perspectiva local o una perspectiva global. El análisis de sensibilidad local se basa en estimar la variación de la respuesta del modelo ante pequeños cambios en cada uno de los parámetros de forma independiente (Zi, 2011; Zhang, et al., 2015). Matemáticamente es la estimación de la derivada parcial de primer orden del modelo respecto a un parámetro, la ecuación 3.1 presenta esta definición, donde  $y$  es la respuesta del modelo,  $p$  un parámetro del modelo y  $S$  se define como el índice o coeficiente de sensibilidad.

$$S = \frac{\partial y}{\partial p} = \lim_{\Delta p \rightarrow 0} \frac{y(p + \Delta p) - y(p)}{\Delta p} \quad (3.1)$$

Para muchos tipos de modelos la derivada parcial puede no estar definida analíticamente o su estimación puede ser de gran complejidad, por tal motivo existen diferentes métodos para calcular el índice de sensibilidad ( $S$ ), por ejemplo, aproximación de diferencias finitas, método diferencial directo y el análisis

de sensibilidad adjunto (Zi, 2011). La principal limitación del análisis de sensibilidad local es que evalúa un parámetro a la vez, lo que no permite valorar cambios simultáneos en un conjunto de parámetros. Evaluar la respuesta del modelo ante la interacción de los parámetros no se consigue con el análisis de sensibilidad local, además, solo puede ser usado cuando la salida del modelo está relacionada linealmente con variaciones en los parámetros cercanos a un valor nominal específico (Zhang, et al., 2015).

De otro lado, en un análisis de sensibilidad global todos los parámetros se varían simultáneamente, lo que permite determinar las contribuciones relativas de cada parámetro individual y la interacción entre ellos en la varianza de la respuesta del modelo. Ya que el análisis de sensibilidad global permite conocer la influencia significativa de los parámetros y sus interacciones en un modelo, puede ser empleado como una metodología sistemática para mejorar la velocidad y la exactitud de la estimación de los parámetros ya sea por métodos estadísticos clásicos o bayesianos (Hsieh, et al., 2018). Actualmente se encuentran diferentes enfoques para realizar un análisis de sensibilidad global aplicado en sistemas farmacológicos y biológicos, como por ejemplo, el método de promedio ponderado del análisis de sensibilidad local (WALS), análisis de sensibilidad multiparamétrico (MPSA), análisis de sensibilidad de amplitud de Fourier (FAST), método de Sobol, entre otros. (Zi, 2011).

### **3.1. Análisis de sensibilidad global (GSA): Método Sobol**

De los diferentes métodos disponibles para el análisis de sensibilidad global, el método Sobol, basado en la descomposición de la varianza de la respuesta, es quizá una de las técnicas más completas y con mayor difusión ya que cuenta con importantes características como: No hace suposiciones en la relación entrada y salida del modelo, es un método robusto y reproducible, permite evaluar el rango completo de variación de cada parámetro y sus interacciones con otros parámetros, puede ser aplicado en modelos cuyos parámetros sean de naturaleza continua o discreta, es aplicable en modelos no lineales, entre otras; no obstante, la principal desventaja de este método es su alto costo computacional debido a la cantidad de simulaciones que se necesita realizar (Zhang, et al., 2015).

El método de Sobol se basa en la descomposición de la varianza global de la salida del modelo en sumas de varianzas asociadas a los parámetros de este. En esta aproximación se determina la contribución de cada parámetro de entrada y sus interacciones a la varianza global de la respuesta del modelo. La descomposición de la varianza de la salida en un análisis de sensibilidad de Sobol emplea el mismo principio que el análisis clásico de varianza con un diseño factorial. Se debe tener en cuenta que el análisis de sensibilidad global no pretende identificar la causa de la variabilidad de los parámetros, solo indica qué impacto tendrán en la respuesta del modelo (Zhang, et al., 2015).

A partir de la descomposición de la varianza de la salida, es común la estimación de dos tipos de índices asociados a cada uno de los parámetros del modelo: El índice principal o de primer orden ( $S_i$ ), el cual determina el aporte individual de un parámetro a la varianza de la salida, y el índice o efecto total ( $S_{T,i}$ ), asociado a la influencia individual más las interacciones con los demás parámetros restantes del modelo, estos dos índices pueden ser expresados como:



$$S_i = \frac{V_{X_i}(E_{X_{\sim i}}(y|X_i))}{V(y)} \quad (3.2)$$

$$S_{T,i} = \frac{E_{X_{\sim i}}(V_{X_i}(y|X_{\sim i}))}{V(y)} \quad (3.3)$$

Donde  $y$  es la respuesta del modelo,  $E$  es el valor esperado (media),  $V$  es la varianza,  $X_i$  es el  $i$ -ésimo parámetro del modelo y  $X_{\sim i}$  denota el vector de todos los parámetros del modelo menos el  $i$ -ésimo (Sarrazin, et al., 2016). Además de los índices total y de primer orden, pueden ser estimados otros índices denominados de orden superior que brindan información del efecto de la interacción entre un subconjunto de parámetros en la salida del modelo, sin embargo, comúnmente no son calculados ya que su estimación requiere de un costo computacional agregado. Una descripción completa del método Sobol puede ser encontrada en Sobol' (2001) y acerca de la estimación de los índices de sensibilidad en Saltelli, et al. (2008), igualmente en el apéndice: "Análisis de sensibilidad por el método Sobol", se describe y ejemplifica la técnica Sobol aquí utilizada. De la definición de los índices de sensibilidad de Sobol de orden total y principal (ecuaciones 3.3 y 3.2 respectivamente) se observa que estos están definidos en el intervalo  $[0, 1]$ , donde un valor próximo a cero representa un bajo aporte a la variabilidad de la salida del modelo y un valor cercano a 1 significa una alta influencia en la respuesta por parte del parámetro.

Entre los factores que tienen mayor relevancia en los resultados del análisis de sensibilidad global basado en la varianza está el número de evaluaciones del modelo estudiado, el cual normalmente es dado en función del número de parámetros del modelo y el tamaño de muestreo de los parámetros. Un número de evaluaciones muy grande puede implicar un costo computacional demasiado alto sin mayor beneficio y un número muy bajo puede significar que no se alcance una suficiente robustez y validez de los resultados (Sarrazin, et al., 2016). De este modo, determinar el balance entre costo computacional y validez de los resultados por medio del número de evaluaciones del modelo durante la estimación de los índices de sensibilidad es una actividad crucial que necesita ser llevada a cabo en primer lugar.

Otro aspecto importante en la evaluación del análisis de sensibilidad es la convergencia, definida como el hecho de que los resultados no cambian o cambian dentro de unos límites definidos cuando se evalúan diferentes tamaños de muestreo de los parámetros o número de evaluaciones del modelo. Sin embargo, no existe un criterio único para tal evaluación, además, no existe un solo tipo de convergencia. Un trabajo que explora de forma detallada la convergencia y la evaluación en el análisis de sensibilidad global es presentado por Sarrazin, et al. (2016), de allí se ha seleccionado el criterio de convergencia del valor de los índices de sensibilidad definido por la ecuación 3.4, donde se calcula la amplitud del intervalo de confianza del 95% (nivel de significancia del 5%) de la distribución de cada uno de los índices obtenidas por "bootstrapping", y se usa el ancho máximo de los intervalos de confianza en todos los parámetros del modelo como una estadística de resumen.

$$Stat_{indices} = \max_{i=1...M} (S_i^{ub} - S_i^{lb}) \quad (3.4)$$

Donde  $S_i^{ub}$  y  $S_i^{lb}$  son los límites superior e inferior, respectivamente, del  $i$ -ésimo índice de sensibilidad y  $M$  corresponde al número de parámetros del modelo. Un valor cercano a cero en la amplitud del intervalo

de confianza de los índices de sensibilidad indica que se ha alcanzado la convergencia. Como los índices de sensibilidad se encuentran definidos entre 0 y 1 se selecciona comúnmente un nivel de corte igual a 0.05, en donde, si  $Stat_{indices}$  es menor que dicho umbral es considerada la convergencia de los índices de sensibilidad.

La distinción de los parámetros entre significativos y no significativos es basada en la selección de un valor umbral, si el índice de sensibilidad total o principal es mayor que el nivel de corte seleccionado se establece el parámetro como significativo, en caso contrario se establece dicho parámetro como no significativo. La elección de un valor de corte depende de diferentes factores, como las características del modelo, los objetivos del modelado, criterios del investigador, entre otras; sin embargo dicho valor suele estar entre 0.01 y 0.05 (Hsieh, et al., 2018, Zhang, et al., 2015), aquí se ha escogido un valor umbral igual a 0.05, es decir, parámetros con los índices de sensibilidad igual o por debajo de este umbral pueden ser interpretados como aquellos que contribuyen menos del 5% a la varianza de la salida y por lo tanto se pueden considerar de baja sensibilidad o influencia.

En este trabajo se ha aplicado el análisis de sensibilidad global a través del método Sobol en cada uno de los modelos PK y PD estudiados. En primer lugar se busca determinar el tamaño de muestreo de los parámetros en cada modelo, o sea el número de evaluaciones del modelo que proporcione resultados válidos y congruentes en el análisis de sensibilidad. Para tal fin se evalúan diferentes tamaños de muestreo, expresados como número de evaluaciones del modelo, en el cálculo de los índices de sensibilidad, estimando la estadística de convergencia  $Stat_{indices}$  (ecuación 3.4) y visualizando el comportamiento del índice de sensibilidad de primer orden versus el número de evaluaciones del modelo. Las respuestas de los modelos corresponden a la concentración espirada para el caso de los modelos del sevoflurano, la concentración en plasma para los modelos del remifentanilo y el índice BIS e índice CVI para los modelos de interacción PD. Estas respuestas tomadas como su valor final en estado estable luego de una administración continua por 30 minutos de cada uno de los fármacos.

Una vez determinado el tamaño apropiado para el muestreo de los parámetros en cada modelo, se calculan los índices de sensibilidad de orden total y de primer orden (ecuaciones 3.3 y 3.2 respectivamente) en el tiempo durante una simulación de 50 minutos, siendo las variables de respuesta las mismas que en el caso anterior, y para las entradas, se evaluaron los siguientes perfiles de dosificación: Para el remifentanilo una tasa de infusión de 0.25 ug/kg/min durante 20 minutos y 0.35 ug/kg/min los siguientes 15 minutos, luego se detiene la infusión; en el caso del sevoflurano una concentración inhalada igual a 2.6 vol% por 20 minutos, seguido de 3.5 vol% durante 15 minutos, desde allí se detiene la administración del agente inhalado. En los modelos PD de interacción se utiliza el esquema de la figura 2.5, manteniendo constantes los parámetros de los modelos farmacocinéticos. La idea es evaluar cómo los índices de sensibilidad, de orden total y principal, cambian en el tiempo cuando las entradas de los modelos farmacocinéticos varían, incluyendo aumentos y disminuciones.

La implementación del método Sobol se ha realizado utilizando el software R v.3.6.3, empleando la librería “sensitivity” v.1.23.1 (Iooss, et al., 2020) y con la función “SobolEff”, cuya estimación de los índices de sensibilidad es basada en muestreo Monte-Carlo. El costo computacional, cuantificado como el número de evaluaciones del modelo ( $N$ ) necesarias para estimar cada uno de los índice (total y de primer orden) en este método es de  $N = n(p+1)$ , donde  $p$  es el número de parámetros y  $n$  corresponde al tamaño del muestreo de los parámetros.

### 3.1.1. GSA en modelo PK Yasuda - Sevoflurano

A continuación se presentan los resultados de aplicar la metodología descrita anteriormente para el análisis de sensibilidad global en el modelo PK del sevoflurano propuesto por Yasuda, et al. (1991). En primer lugar está la valoración del número de evaluaciones del modelo por el método Sobol para estimar los índices de sensibilidad. La figura 3.1 (izquierda) muestra la estimación del estadístico  $Stat_{indices}$  (ecuación 3.4) contra el número de evaluaciones del modelo, esta métrica da una idea de la convergencia de los índices de sensibilidad, en donde un valor bajo significa que los índices calculados son válidos y confiables. En la figura se muestra que a medida que aumenta el tamaño de muestreo de los parámetros, y asimismo el número de evaluaciones del modelo, el valor de  $Stat_{indices}$  disminuye, tanto para los índices de sensibilidad de orden total como de primer orden. Aproximadamente el valor del número de evaluaciones para el cual la métrica es 0.05 corresponde a  $10^5$ , con la implementación usada para la estimación de los índices de sensibilidad y considerando que el número de parámetros en el modelo de PK de Yasuda es igual a 16, se tiene que el valor de  $n$  (tamaño de muestreo de los parámetros) corresponde  $\approx 5883$ , lo que significa que emplear para los parámetros un muestreo con por lo menos este tamaño determinaría idoneidad en la estimación de los índices de sensibilidad.

La figura 3.1 (derecha) muestra los índices de primer orden de algunos de los parámetros, con el fin de facilitar la visualización, contra el número de evaluaciones del modelo, de esta figura la idea es observar el comportamiento de los índices de sensibilidad hasta encontrar el valor del número de evaluaciones del modelo en el cual se estabilizan. Se aprecia que para un número de evaluaciones muy bajo el valor de algunos índice es incluso negativo, lo cual no es correcto ya que su definición los ubica en un rango entre 0 y 1. A medida que aumenta el número de evaluaciones los índices de primer orden van disminuyendo sus fluctuaciones hasta alcanzar un valor estable. Aquí se pueden notar algunas características o patrones que indican un adecuado número de evaluaciones del modelo: La estabilización para la diferenciación entre parámetros relevantes y no relevantes, dada por la línea horizontal a trazos establecida a un nivel de 0.05, este umbral busca separar los parámetros que tienen mayor influencia en la salida del sistema, de aquellos que aportan poco a la variabilidad de la respuesta. En la figura un valor en el número de evaluaciones a partir de la cual queda completamente definida la división entre parámetros influyentes y no influyentes es de aproximadamente  $10^5$ . Otro patrón descrito es el valor en el número de evaluaciones cuando el orden de los índices de sensibilidad se estabiliza, es decir, que se puede clasificar por magnitud la influencia entre parámetros según el valor de los índices, en este caso en particular, se tiene un mayor valor del índice de sensibilidad de primer orden para el parámetro  $V_1$  (volumen del compartimiento 1), seguido de la constante  $k_{21}$ , luego la constante de transferencia  $k_{14}$ , y por último con una magnitud casi similar, las constantes  $k_{31}$  y  $k_{12}$ . En este caso específico, dicha división se mantiene casi a lo largo de todo el rango de número de evaluaciones del modelo consideradas, sin embargo no siempre es este el caso. Finalmente, se tiene la estabilización de los índices de sensibilidad conforme aumenta el número de evaluaciones del modelo, se observa que para un número superior a  $10^5$  evaluaciones del modelo ya se tiene un valor estable de los índices de sensibilidad.

De la figura 3.1 se ha extraído información necesaria para establecer las condiciones apropiadas del análisis de sensibilidad, en particular la estimación del número de evaluaciones del modelo, y por lo tanto el tamaño de muestreo de los parámetros, que permitiría la implementación sólida y confiable del método Sobol. Con base en lo anterior se ha escogido un número de evaluaciones del modelo igual a  $10^5$  para llevar a cabo el siguiente análisis de los índices de sensibilidad en función del tiempo. Es importante

destacar que la estimación hasta aquí realizada es en un punto del tiempo particular cuando se ha alcanzado el estado estable ante una administración continua del fármaco y siendo la respuesta de interés la concentración espirada del agente anestésico.

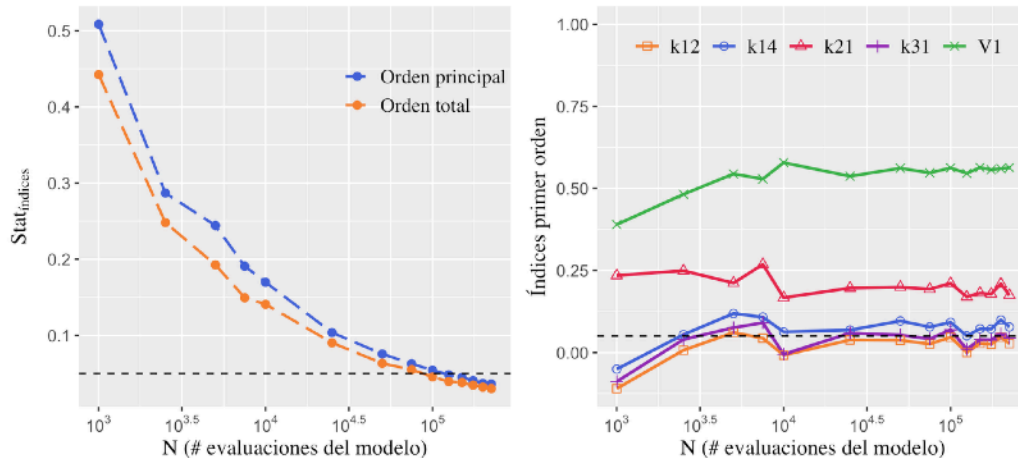


Figura 3.1. Convergencia de los índices de sensibilidad asociados al modelo PK propuesto por Yasuda, et al. (1991) para el sevoflurano: A la izquierda estimación de la métrica  $Stat_{indices}$  vs el número de evaluaciones del modelo. A la derecha índices de sensibilidad de primer orden vs el número de evaluaciones del modelo.

La figura 3.2 muestra los índices de sensibilidad de primer orden (izquierda) y de orden total (derecha) asociados a cada uno de los parámetros del modelo, dados en función del tiempo según el perfil de administración descrito en la sección anterior. Aquí se puede evidenciar cambios en los índices de sensibilidad según el tiempo, de acuerdo al perfil de dosificación empleado (para este perfil los puntos importantes en el tiempo son a los 20 minutos donde hay un incremento de la dosis administrada y al minuto 35 donde se detiene la administración). La línea horizontal punteada a un nivel de 0.05 busca identificar los parámetros representativos de los no representativos en la salida del modelo, como se ha mencionado anteriormente. Se observa que los parámetros más importantes en la salida del modelo corresponden, en primer lugar, al volumen del compartimiento 1 que representa el volumen de los pulmones ( $V_1$ ), seguido de la constante de transferencia entre compartimientos de tejidos con alta irrigación sanguínea (2) y pulmones (1) ( $k_{21}$ ), la constante de transferencia entre el compartimiento de tejidos muscular (3) y pulmones (1) ( $k_{31}$ ), constante de eliminación en el compartimiento 2 ( $k_{20}$ ), estas dos últimas cobran relevancia durante la fase de eliminación del fármaco (después de detener la infusión). Otros parámetros a considerar pero sin gran relevancia son la constante de transferencia del compartimiento 1 al 4 ( $k_{14}$ ) y el volumen fisiológico de espacio muerto ( $V_{ds}$ ). Los demás parámetros, se puede considerar que no aportan individualmente más del 5% a la variabilidad de la salida, es decir, concentración del anestésico espirado.

La figura 3.3 presenta en detalle los índices de sensibilidad de orden total y de primer orden de cuatro de los parámetros más relevantes en el modelo PK ( $V_1$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{31}$ ,  $k_{20}$ ), aquí se busca realizar una comparación entre los índices para un mismo parámetro. En principio se tiene que ambos índices cuentan con valores

muy similares dentro de un mismo parámetro, lo que significa que no hay evidencia de interacciones entre parámetros que aporten significativamente a la variabilidad de la salida del modelo.

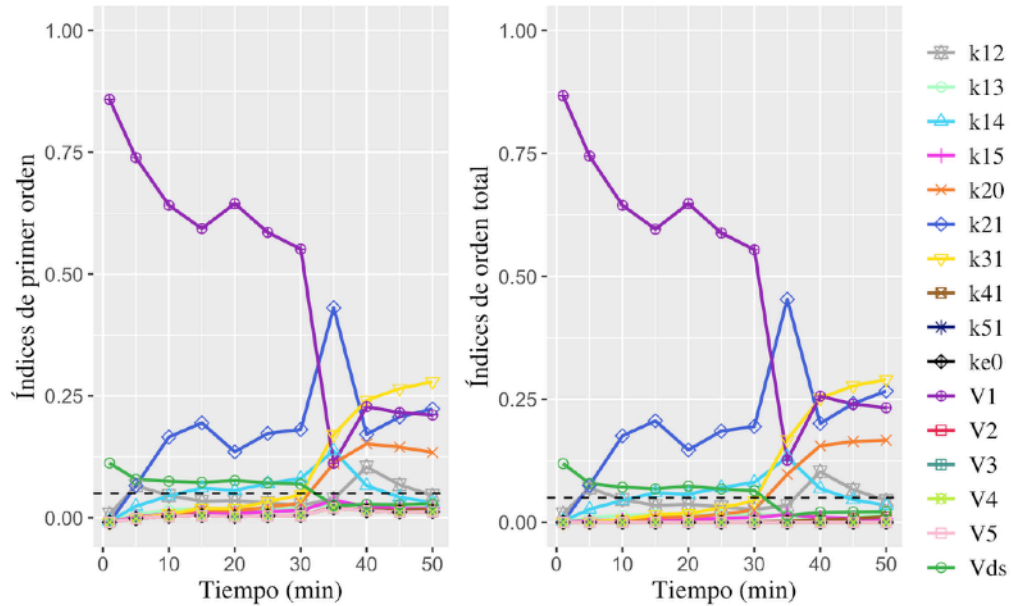


Figura 3.2. Índices de sensibilidad de orden total (derecha) y de primer orden (izquierda) en el tiempo para los parámetros del modelo PK del sevoflurano propuesto por Yasuda.

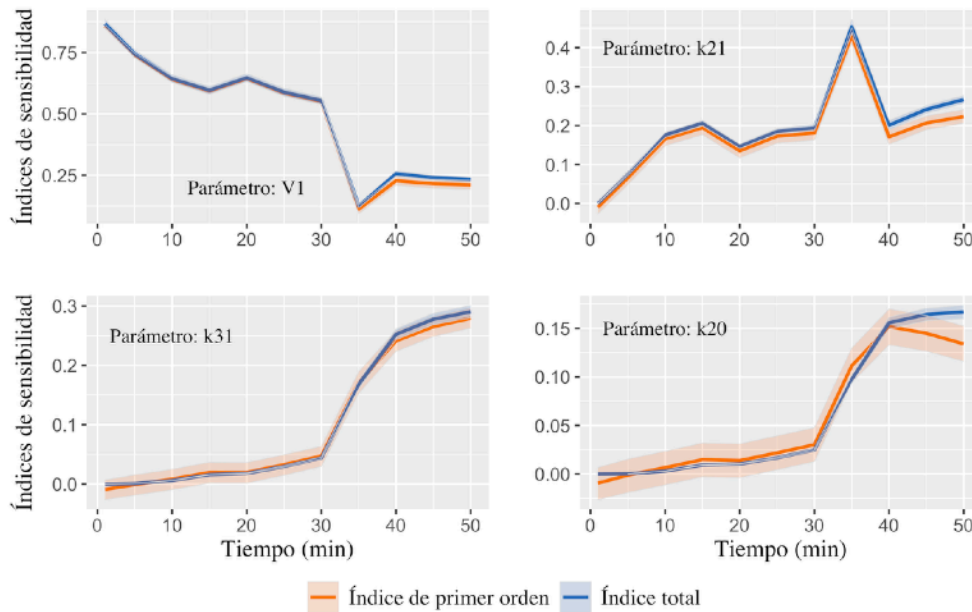


Figura 3.3. Índices de sensibilidad de orden total y de primer orden en el tiempo para los parámetros más relevantes en el modelo PK sevoflurano de Yasuda.

### 3.1.2. GSA en modelo PBPK Krieger - Sevoflurano

Para el análisis de sensibilidad a través del método Sobol aplicado en el modelo PBPK propuesto por Krieger para el sevoflurano se ha seguido el mismo procedimiento que en la sección anterior 3.1.1 (para el modelo PK de Yasuda). El modelo PBPK de Krieger cuenta con 18 parámetros evaluados y un mayor número de ecuaciones (diferenciales y algebraicas) en comparación con el modelo PK de Yasuda. La figura 3.4 (izquierda) muestra el valor del estadístico  $Stat_{indices}$  contra el número de evaluaciones del modelo, tanto para los índices de orden total como de primer orden. Para ambas clases de índices se tiene un valor similar de corte en el número de evaluaciones del modelo para el cual  $Stat_{indices}$  es igual a 0.05, dicho valor está un poco por encima de  $10^5$ . De acuerdo a la relación entre el número de evaluaciones del modelo y el tamaño de muestreo, anteriormente presentada, se toma aproximadamente un valor de 9360 muestras para los parámetros.

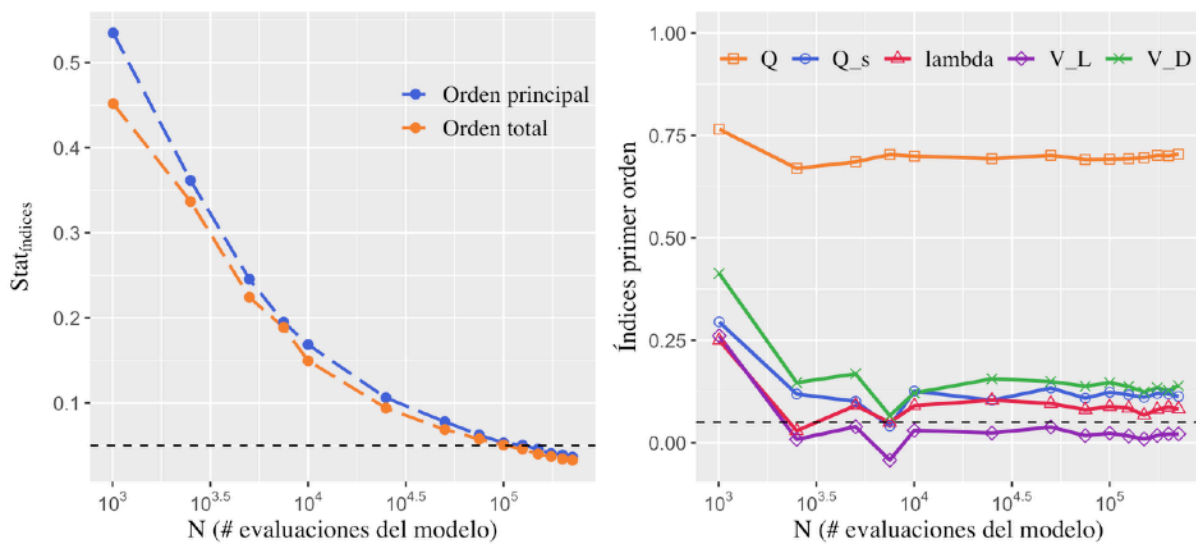


Figura 3.4. Convergencia de los índices de sensibilidad asociados al modelo PBPK propuesto por Krieger, et al. (2014) para el sevoflurano: A la izquierda estimación de la métrica  $Stat_{indices}$  vs el número de evaluaciones del modelo. A la derecha índices de sensibilidad de primer orden vs el número de evaluaciones del modelo.

En la figura 3.4 (derecha) se muestra la variabilidad del índice de sensibilidad de primer orden, de un subconjunto de parámetros, contra el número de evaluaciones del modelo. Aquí, la estabilidad encontrada para ordenar los índices de acuerdo a su magnitud, la estabilización para diferenciar entre parámetros significativos y no significativos, así como la estabilidad de las fluctuaciones de los índices hasta alcanzar un valor constante, se obtiene con un número de evaluaciones del modelo menor a  $10^5$ , lo cual es diferente a lo encontrado con el criterio anteriormente descrito.

Los índices de sensibilidad de primer orden y de orden total dados en función del tiempo son presentados en la figura 3.5, encontrando que los parámetros que representan una mayor relevancia en la salida del modelo, ordenados de mayor a menor influencia, son: el gasto cardíaco (Q), el volumen fisiológico de

espacio muerto ( $V_D$ ), flujo de sangre “shunt” ( $Q_s$ ), coeficiente partición gas - sangre ( $\lambda$ ). Otros parámetros con menor relevancia (durante un tiempo corto) son el volumen pulmonar ( $V_L$ ) y el volumen del compartimento de tejidos con alta irrigación ( $V_{t,VRG}$ ). Los parámetros que se han encontrado como aquellos que determinan la variabilidad de la salida están asociados principalmente con flujos y volúmenes fisiológicos que también condicionan la distribución y el consumo del anestésico al ingresar al cuerpo como se describe en la literatura (Miller, et al., 2015), lo cual es congruente desde el punto de vista fisiológico, y además es esperado según la aproximación del modelado farmacocinético empleado (PBPK).

Por último, en la figura 3.6 se compara los índices de sensibilidad de primer orden con los de orden total para cada uno de los parámetros hallados como más relevantes ( $Q$ ,  $V_D$ ,  $Q_s$ ,  $\lambda$ ). Al igual que con el modelo PK clásico de Yasuda para el sevoflurano, no hay evidencia de una interacción entre subconjuntos de parámetros que contribuyan a la variabilidad de la salida, ya que los índices de primer orden son prácticamente iguales a los índices de orden total, esto según la definición de las propiedades de los índices de sensibilidad de Sobol. Los cambios en el tiempo de los índices aparecen principalmente cuando se detiene la administración del agente anestésico en el minuto 35 (ver descripción del perfil de dosificación, sección 3.1).

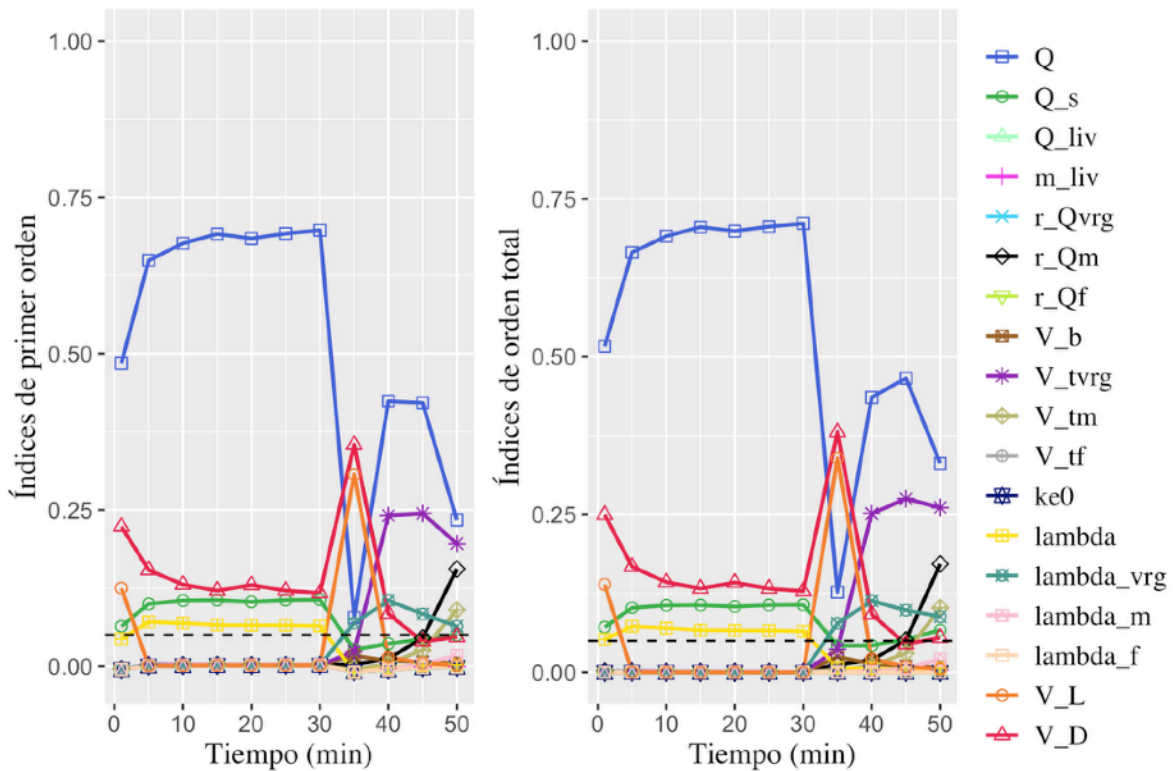


Figura 3.5. Índices de sensibilidad de orden total (derecha) y de primer orden (izquierda) en el tiempo para los parámetros del modelo PBPK del sevoflurano propuesto por Krieger, et al. (2014).

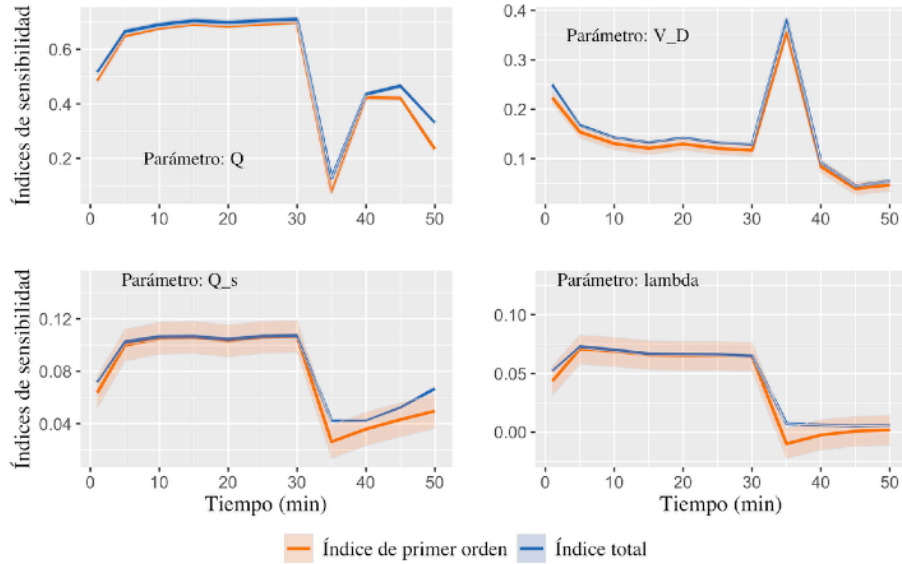


Figura 3.6. Índices de sensibilidad de orden total y de primer orden en el tiempo para los parámetros más relevantes en el modelo PBPK sevoflurano de Krieger, et al. (2014).

### 3.1.3. GSA en modelo PK Minto - Remifentanilo

En el modelo PK propuesto por Minto, et al. (1997) para el remifentanilo el análisis de sensibilidad global ha sido conducido de igual forma que en los modelos anteriores. De la figura 3.7 (izquierda) se obtiene un número de evaluaciones del modelo aproximadamente igual a  $10^{4.75}$  para el cual el valor de  $Stat_{indices}$  es 0.05. En este modelo se consideran 7 parámetros, así que el tamaño de muestreo viene dado por cerca de 7029 muestras. Entre tanto, de los diferentes tipos de estabilidad y convergencia estudiados, a partir de la figura 3.7 (derecha) se observa que también se aproxima al número de evaluaciones del modelo encontrado por el criterio anterior.

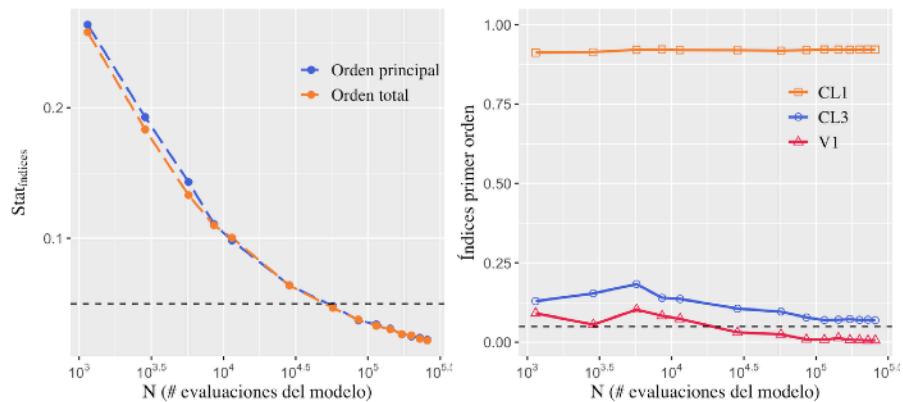


Figura 3.7. Convergencia de los índices de sensibilidad asociados al modelo PK propuesto por Minto, et al. (1997) para el remifentanilo: A la izquierda estimación de la métrica  $Stat_{indices}$  vs el número de evaluaciones del modelo. A la derecha índices de sensibilidad de primer orden vs el número de evaluaciones del modelo.



La figura 3.8 muestra los índices de primer orden y de orden total para los parámetros del modelo de Minto, aquí se observan principalmente dos parámetros que determinan la variabilidad en la salida, estos son el “clearance” 1 ( $CL_1$ ) y el “clearance” 3 ( $CL_3$ ). Otros parámetros como el volumen del compartimiento central ( $V_1$ ) y el “clearance” 2 ( $CL_2$ ) tienen relevancia al comienzo de la dosificación pero el valor en sus índices de sensibilidad decrece casi inmediatamente. La figura 3.9 muestra que ambos índices de sensibilidad, total y de primer orden, tienen el mismo valor con lo que se refleja la ausencia de interacciones entre los parámetros. Este modelo PK es el más simple, según el número de parámetros y ecuaciones que lo definen, si se compara con los demás modelos farmacocinéticos, y asimismo sus parámetros vienen dados en función de las características del paciente. Otro enfoque posible es considerar las características del individuo como los parámetros de modelo, esto es, la edad, el peso y la talla, y realizar el análisis de sensibilidad global.

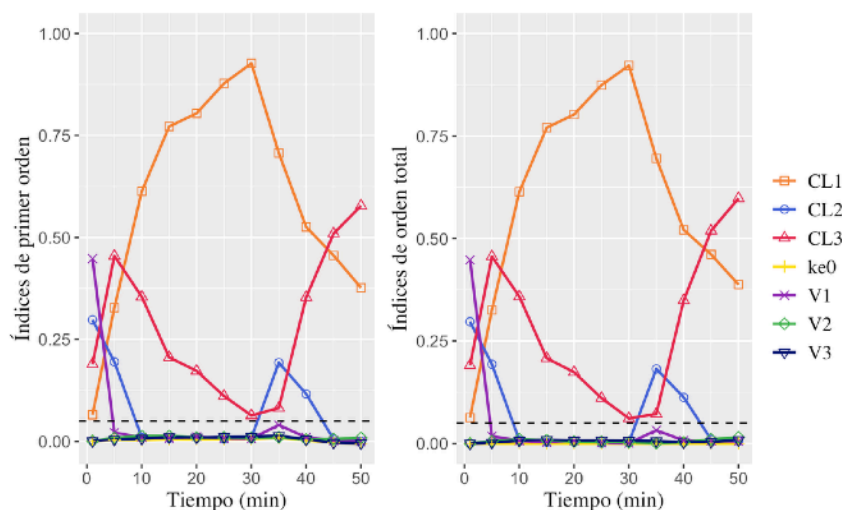


Figura 3.8. Índices de sensibilidad de orden total (derecha) y de primer orden (izquierda) en el tiempo para los parámetros del modelo PK del remifentanilo propuesto por Minto, et al. (1997).

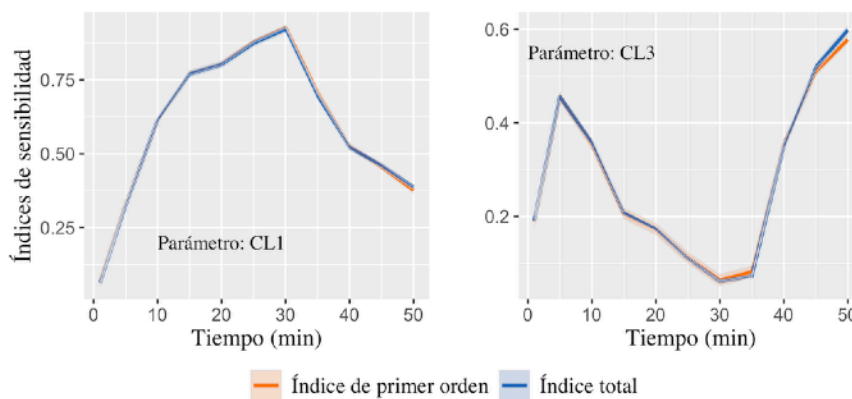


Figura 3.9. Índices de sensibilidad de orden total y de primer orden en el tiempo para los parámetros más relevantes en el modelo PK remifentanilo de Minto, et al. (1997).

### 3.1.4. GSA en modelo PBPK Abbiati - Remifentanilo

El modelo PBPK desarrollado por Abbiati, et al. (2016) para describir la cinética del remifentanilo tiene 19 parámetros y seis ecuaciones diferenciales. La figura 3.10 (izquierda) muestra el valor de la métrica  $Stat_{indices}$  de acuerdo al número de evaluaciones del modelo, un valor de 0.05 para  $Stat_{indices}$  se obtiene con aproximadamente  $10^{5.2}$  número de evaluaciones del modelo; es decir, cerca de un tamaño de 8000 muestras. El comportamiento de los índices de sensibilidad de primer orden y de orden total tienen un comportamiento muy similar en la estimación del valor  $Stat_{indices}$ . La figura 3.10 (derecha) muestra el índice de sensibilidad de primer orden para algunos de los parámetros y su variación de acuerdo al número de evaluaciones del modelo. La estabilidad referente a la diferenciación de los parámetros influyentes de los no influyentes se logra con un número de evaluaciones del modelo un poco menor a  $10^{4.5}$ , igualmente para la estabilidad para la clasificación de los parámetros de mayor a menor influencia de acuerdo al valor de los índices de sensibilidad. Mientras tanto, la estabilidad en las fluctuaciones de los índices se observa por encima  $10^5$  evaluaciones del modelo.

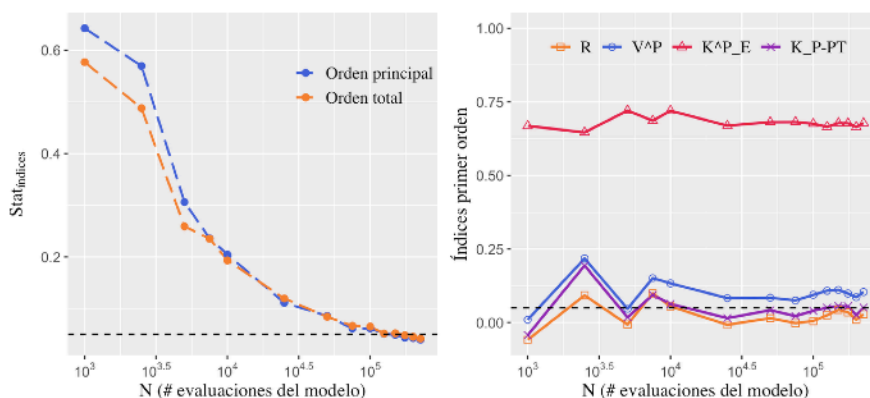


Figura 3.10. Convergencia de los índices de sensibilidad asociados al modelo PK propuesto por Abbiati, et al. (2016) para el remifentanilo: A la izquierda estimación de la métrica  $Stat_{indices}$  vs el número de evaluaciones del modelo. A la derecha índices de sensibilidad de primer orden vs el número de evaluaciones del modelo.

Los índices de sensibilidad de orden total y de primer orden en el tiempo son presentados en la figura 3.11. El parámetro más determinante en la variabilidad de la salida del modelo es la constante de eliminación plasma ( $K^P_E$ ) durante la mayor parte del tiempo evaluado, en segundo lugar está el parámetro volumen del compartimiento de plasma ( $V^P$ ), que al principio de la administración tiene una alta influencia y a medida que avanza el tiempo van disminuyendo los valores de sus índices. Otros dos parámetros con importancia en la salida del modelo son el coeficiente de transferencia de plasma a tejidos de baja perfusión ( $K_{P-PT}$ ) y la eficiencia de los riñones en la eliminación ( $Eff^R$ ), especialmente en la fase de eliminación cuando se ha detenido la administración. El coeficiente de eliminación en plasma que muestra el mayor aporte a la variabilidad de la salida del modelo representa en cierta medida el metabolismo del remifentanilo en sangre; como se ha descrito en secciones anteriores, la principal característica de este opioide es su perfil farmacocinético de acción corta a causa de su rápido metabolismo, experimentando una hidrólisis extendida en sangre. Por lo tanto los hallazgos en el análisis de sensibilidad tienen una interpretación congruente con la información teórica y experimental de la cinética reportada en la literatura de este analgésico (Van de velde & Carvalho, 2016).

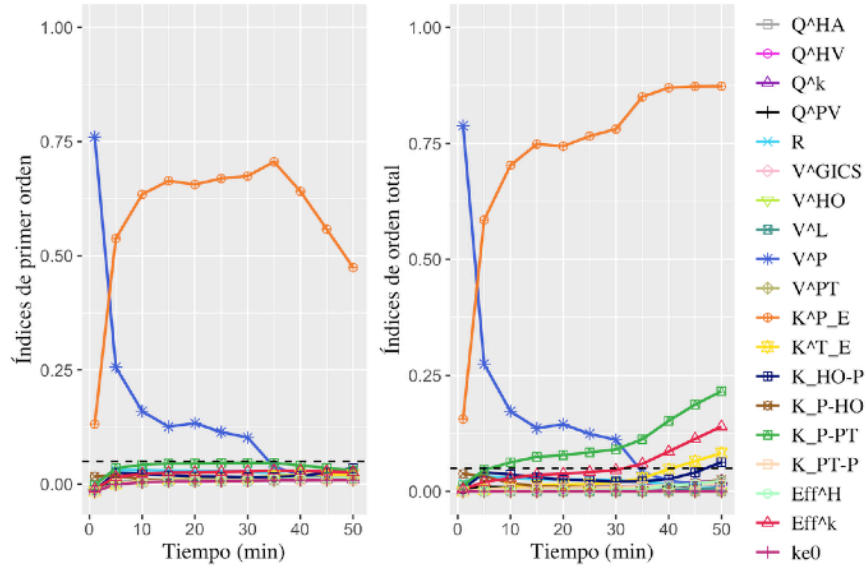


Figura 3.11. Índices de sensibilidad de orden total (derecha) y de primer orden (izquierda) en el tiempo para los parámetros del modelo PBPK del remifentanilo propuesto por Abbiati, et al. (2016).

La figura 3.12 muestra la comparación entre los índices de sensibilidad de primer orden y de orden total para cada uno de los parámetros más relevantes ( $K^P_E$ ,  $V^P$ ,  $K_{P-PT}$ ,  $Eff^K$ ). Para este modelo, a diferencia de los anteriores estudiados, hay evidencia de una interacción entre parámetros que contribuyen a la variabilidad de la salida, esto se observa en la diferencia entre índices, donde el índice de orden total es mayor (estadísticamente significativamente dado que los intervalos de confianza de la distribución de cada uno de los índices obtenidas por bootstrapping no se solapan) que el índice de primer orden; es decir, existen combinaciones entre parámetros que incluyen a  $K^P_E$ ,  $K_{P-PT}$  y  $Eff^K$ . Conocer en específico estas interacciones de subconjuntos de parámetros requiere de la estimación de los índices de sensibilidad de mayor orden (segundo, tercero, etc.), lo cual implica un costo computacional adicional.

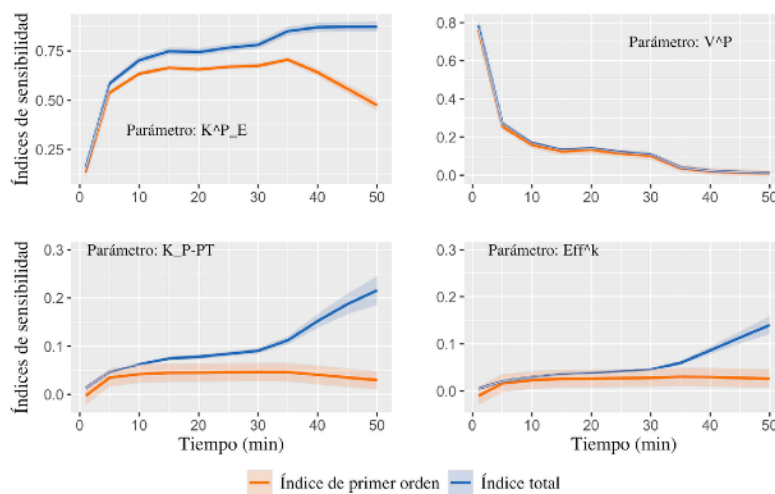


Figura 3.12. Índices de sensibilidad de orden total y de primer orden en el tiempo para los parámetros más relevantes en el modelo PBPK remifentanilo de Abbiati, et al. (2016).

### 3.1.5. GSA en modelos PD de interacción

Para el modelo PD de interacción que describe el efecto del índice BIS, la figura 3.13 (izquierda) muestra la estimación de  $Stat_{indices}$  para cada uno de los índices de sensibilidad contra el número de evaluaciones del modelo. Se observa que con un valor aproximado de  $10^{4.5}$  para el número de evaluaciones se logra sobrepasar el umbral de  $Stat_{indices}$ ; sin embargo, se aprecia una diferencia entre los índices de primer orden y de orden total. Al tomar un valor de  $10^{4.5}$  para el número de evaluaciones y considerando siete parámetros evaluados (se incluyen los parámetros  $k_{e0}$  de para cada modelo cinético, los cuales son la conexión entre la farmacocinética y la farmacodinámica) se obtiene que el tamaño de muestreo de los parámetros es de aproximadamente 4600 muestras. Por otra parte, la figura 3.13 (derecha) muestra la variación de los índices de primer orden según el número de evaluaciones, se observa que todos los tipos de estabilidad se obtienen desde un número de evaluaciones mayor a  $10^4$ .

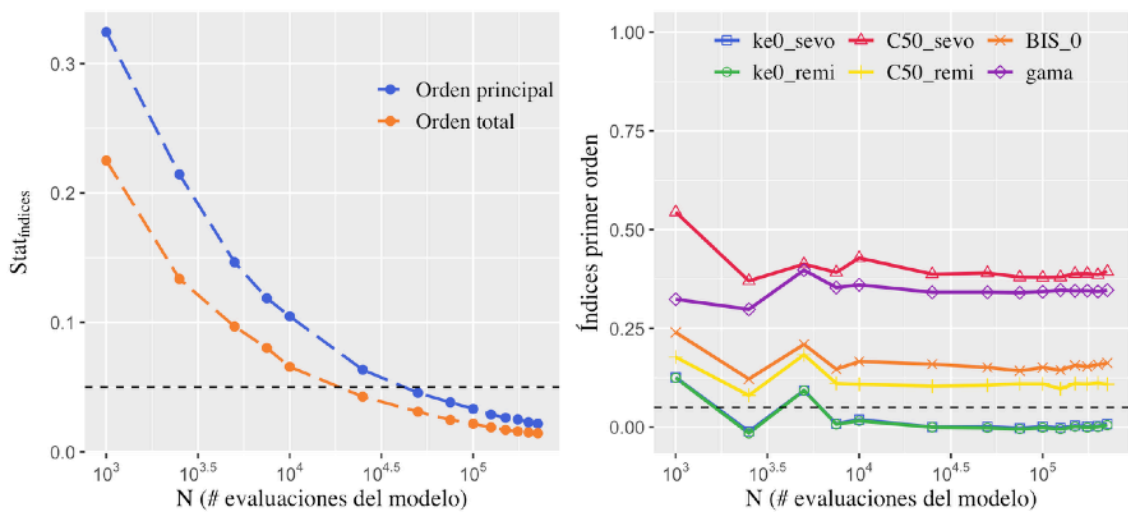


Figura 3.13. Convergencia de los índices de sensibilidad asociados al modelo PD de interacción propuesto por Heyse, et al. (2014) para el índice BIS: A la izquierda estimación de la métrica  $Stat_{indices}$  vs el número de evaluaciones del modelo. A la derecha índices de sensibilidad de primer orden vs el número de evaluaciones del modelo.

La figura 3.14 muestra los índices de sensibilidad de primer orden y de orden total en el tiempo, donde a excepción del parámetro  $ke0_{remi}$  (constante transferencia entre la concentración en plasma del remifentanilo y el compartimento sitio de efecto virtual), todos muestran importancia en la variabilidad de la salida del modelo. En especial los parámetros  $C50_{sevo}$  y  $BIS_0$  (condición inicial o referencia de la variable BIS) son los que mayor influencia tienen en la salida.

La figura 3.15 compara los índices de sensibilidad analizados en cuatro de los parámetros encontrados con relevancia. Aquí no se observa interacción entre parámetros que aporten a la variabilidad de la salida del modelo, ya que los índices de primer orden son iguales en magnitud a los índices de orden total.

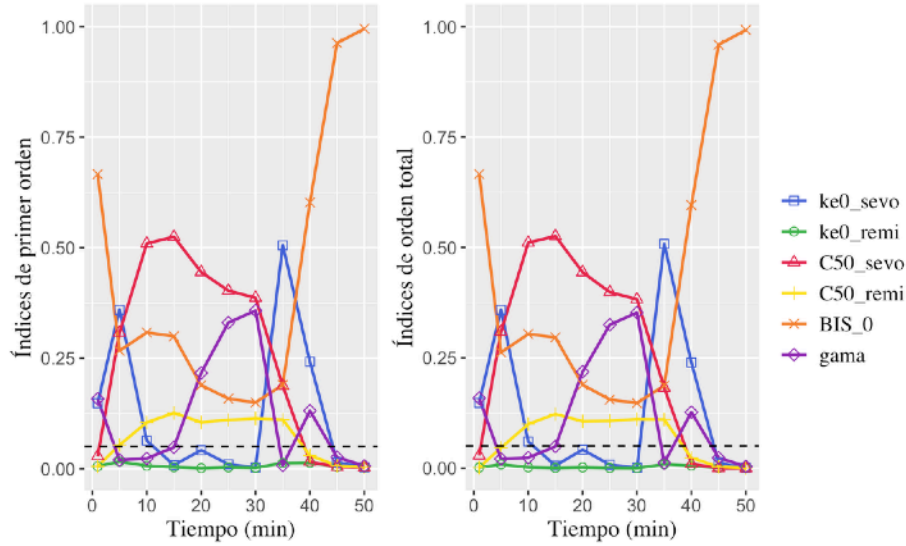


Figura 3.14. Índices de sensibilidad de orden total (derecha) y de primer orden (izquierda) en el tiempo para los parámetros del modelo PD de interacción del índice BIS propuesto por Heyse, et al. (2014).

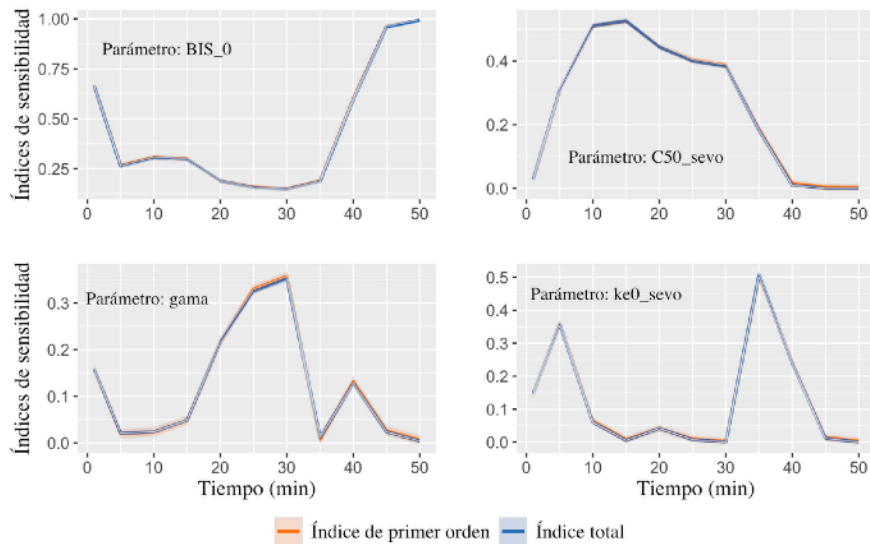


Figura 3.15. Índices de sensibilidad de orden total y de primer orden en el tiempo para los parámetros más relevantes en el modelo PD de interacción BIS de Heyse, et al. (2014).

De igual forma que en el caso anterior, a continuación se presentan los resultados del análisis de sensibilidad global para el modelo PD de interacción, con el efecto siendo el índice CVI. La figura 3.16 (izquierda) muestra el valor de  $Stat_{indices}$  de los índices de sensibilidad versus el número de evaluaciones, en este caso con un valor un poco menor a  $10^{4.75}$  se sobrepasa el umbral establecido de  $Stat_{indices}$ . Entre tanto, de la figura 6.16 (derecha) se observa que con un número de evaluaciones del modelo superior a  $10^4$  se logra estabilidad en todas sus definiciones.

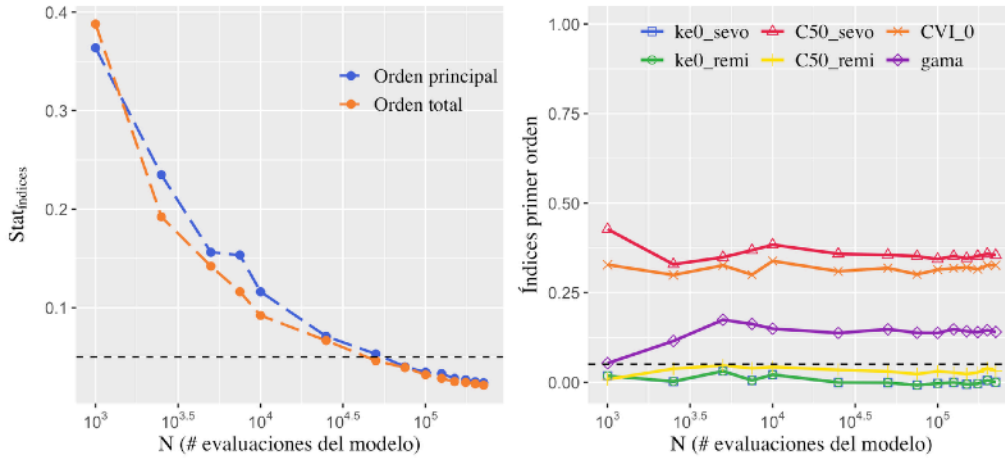


Figura 3.16. Convergencia de los índices de sensibilidad asociados al modelo PD de interacción propuesto por Heyse, et al. (2014) para el índice CVI: A la izquierda estimación de la métrica  $Stat_{indices}$  vs el número de evaluaciones del modelo. A la derecha índices de sensibilidad de primer orden vs el número de evaluaciones del modelo.

Los índices de sensibilidad de primer orden y de orden total en función del tiempo son presentados en la figura 3.17, para este caso solo los parámetros  $C50_{sevo}$ ,  $CVI_0$  y  $\gamma$ , muestran importancia en la varianza de la salida del modelo. Mientras tanto la figura 3.18 compara los índices de orden total con los índices de primer orden en cada uno de los parámetros que han evidenciado influencia en el modelo. Para estos tres parámetros sus índices de orden total es mayor (con una diferencia significativa dado que los intervalos de confianza de los índices estimados por bootstrapping no se solapan) que los índices de primer orden, como se observa en la figura 3.18, por tal razón existen combinaciones entre parámetros que conllevan una importancia en la variabilidad de la salida. La identificación de esta interacción, es decir el subconjunto o subconjuntos de los parámetros, puede ser realizada a través de la estimación de los índices de sensibilidad de orden superior asociados.

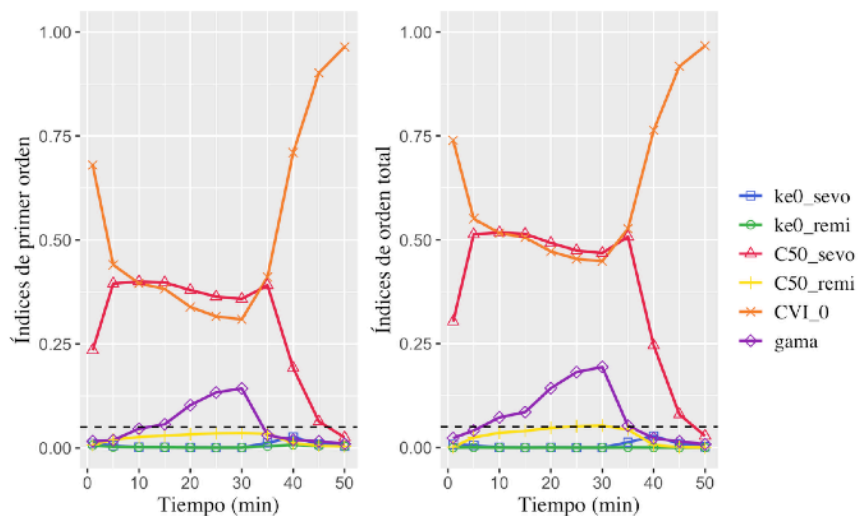


Figura 6.17. Índices de sensibilidad de orden total (derecha) y de primer orden (izquierda) en el tiempo para los parámetros del modelo PD de interacción del índice CVI propuesto por Heyse, et al. (2014).

Aunque los modelos PD de interacción para el índice BIS y el índice CVI tienen estructuras y comportamientos similares, además de un número igual de parámetros con sus respectivos significados, se obtuvieron resultados algo diferentes en el análisis de sensibilidad, tanto en la caracterización de los parámetros relevantes, como en la identificación de las interacciones entre parámetros. Una posible razón puede ser el fenómeno de sinergismo encontrado entre el sevoflurano y el remifentanilo al considerar como efecto el índice CVI.

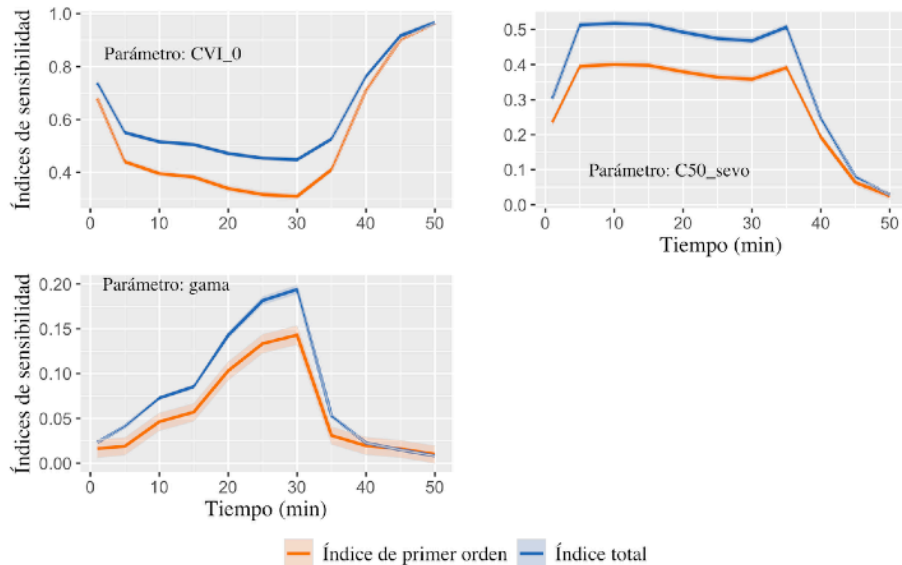


Figura 3.18. Índices de sensibilidad de orden total y de primer orden en el tiempo para los parámetros más relevantes en el modelo PD de interacción CVI de Heyse, et al. (2014).

Por último, la tabla 3.1 presenta un resumen de los resultados más relevantes del análisis de sensibilidad global realizado en cada uno de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos, donde se indica el número de evaluaciones del modelo necesario para asegurar la convergencia de los índices y los parámetros más relevantes en la incertidumbre de la salida de cada uno de los modelos

Tabla 3.1. Resumen de los principales resultados encontrados a través del análisis de sensibilidad global en los diversos modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos estudiados.

Modelo (# de parámetros)	Convergencia alcanzada para los índices de sensibilidad (N: Número de evaluaciones del modelo)	Parámetros con mayor relevancia en la variabilidad de la salida de los modelos
PK Sevoflurano (16) Yasuda, et al. (1991)	$N \approx 10^5$	$V_1$ - Volumen del compartimiento 1 (pulmones) $k_{21}$ - Constante de transferencia entre compartimientos de tejidos con alta irrigación sanguínea (2) y pulmones (1) $k_{31}$ - Constante de transferencia entre el compartimiento de tejidos muscular (3) y pulmones (1) $k_{20}$ - Constante de eliminación en el compartimiento 2



<b>PBPK Sevoflurano (18)</b> <i>Krieger, et al. (2014)</i>	$N \approx 10^5$	$Q$ - Gasto cardíaco $V_D$ - Volumen fisiológico de espacio muerto $Q_s$ - Flujo de sangre "shunt" $\lambda$ - Coeficiente partición gas - sangre
<b>PK Remifentanilo (7)</b> <i>Minto, et al. (1997)</i>	$N \approx 10^{4.75}$	$CL_1$ - Aclaramiento compartimiento 1 (central) $CL_3$ - Aclaramiento compartimiento 3
<b>PBPK Remifentanilo (19)</b> <i>Abbiati, et al. (2016)</i>	$N \approx 10^{5.2}$	$K_{PE}$ - Constante de eliminación plasma $VP$ - Volumen del compartimiento de plasma $K_{P-PT}$ - Coeficiente de transferencia de plasma a tejidos de baja perfusión $Eff^k$ - Eficiencia de los riñones en la eliminación  (Hay evidencia de interacciones entre parámetros que contribuyen a la variabilidad de la salida)
<b>PD interacción - BIS (6)</b> <i>Heyse, et al. (2014)</i>	$N \approx 10^{4.25}$	$C50_{sevo}$ - Concentración de sevoflurano que produce la mitad del efecto máximo $BIS_0$ - Nivel del efecto sin la presencia de fármacos $\gamma$ - Parámetro de sigmoicidad $k_{e0,sevo}$ - Constante para denotar el retraso de la acción del fármaco sevoflurano
<b>PD interacción - CVI (6)</b> <i>Heyse, et al. (2014)</i>	$N \approx 10^{4.4}$	$C50_{sevo}$ - Concentración de sevoflurano que produce la mitad del efecto máximo $CVI_0$ - Nivel del efecto sin la presencia de fármacos $\gamma$ - Parámetro de sigmoicidad  (Hay evidencia de interacciones entre parámetros que contribuyen a la variabilidad de la salida)

### 3.2. Conclusiones

En este capítulo se ha mostrado la implementación del análisis de sensibilidad global a través del método Sobol que es basado en la descomposición de la varianza de la salida de los modelos.

En primer lugar se ha mostrado la evaluación de la convergencia de los índices de sensibilidad, que permite determinar el tamaño de muestreo necesario en el espacio o rango de cada uno de los parámetros, lo que proporciona validez, confianza y congruencia en la estimación de los índices de sensibilidad de orden total y de primer orden. En general, en todos los modelos a medida que se aumenta el tamaño de muestreo de los parámetros los índices de sensibilidad asociados van encontrando estabilidad. En este tema se ha observado que el muestreo adecuado en cada uno de los modelos depende del número de parámetros que posea y de la estructura o complejidad del modelo en sí; y que además este es un paso necesario para garantizar solidez en la estimación de los índices

En los modelos PBPK del remifentanilo y del sevoflurano se ha logrado identificar y clasificar los parámetros más influyentes en las respuestas, los parámetros encontrados como relevantes son aquellos que en la literatura se reportan como factores determinantes de los procesos farmacocinéticos de cada uno



de los agentes. Por ejemplo, en el modelo PBPK del sevoflurano propuesto por Krieger, et al. (2014) se obtuvo que el gasto cardíaco, el volumen pulmonar, el volumen fisiológico de espacio muerto, el flujo shunt cardíaco y el coeficiente de partición gas-sangre, la mayoría de estos parámetros cardiorrespiratorios, son los que determinan en parte importante la varianza de la concentración espirada del agente inhalado. Entre tanto, en el modelo PBPK del remifentanilo desarrollado por Abbiati, et al. (2016) se evidenció que la constante de eliminación en plasma y el respectivo volumen de este condicionan la variabilidad de la concentración en sangre del opioide. Para los modelos PK comportamentales clásicos, así como para los modelos PD de interacción, es más difícil la interpretación de los resultados en un marco de los procesos farmacológicos, dado que las constantes de transferencia, los aclaramientos, los volúmenes de compartimientos y parámetros de sigmoicidad, en el caso de los modelos PD, no necesariamente representan o tienen un significado fisiológico.

Además, se ha observado que en el modelo PBPK de Abbiati para el remifentanilo y en el modelo de interacción PD para el índice CVI hay evidencia de interacciones o combinaciones entre parámetros con importancia en la variabilidad de la salida, tal interacción no puede ser identificada a través del análisis de sensibilidad local, sin embargo, para conocer los parámetros en particular que conforman tal combinación es necesario de la estimación de los índices de sensibilidad de orden superior, lo cual frecuentemente en las herramientas de implementación no se incluye por defecto a causa de su alto costo computacional.

Es relevante destacar que las salidas o estados de los modelos considerados son la concentración inhalada del sevoflurano, la concentración en plasma del remifentanilo, el índice BIS y el índice CVI. Si se toman como respuestas otros estados de los modelos, por ejemplo, la concentración en el sitio de acción, o la concentración en algún grupo de tejidos particulares, no necesariamente se obtendrían las valoraciones de los mismos índices de sensibilidad. Las variables aquí escogidas como respuestas son cruciales ya que el especialista durante la anestesia general las considera directa o indirectamente.

Los resultados encontrados proporcionan un entendimiento más específico de la estructura y del comportamiento de los diversos modelos PK y PD, que puede traducirse en diferentes aplicaciones como la generación de sujetos virtuales que representen la variabilidad del sistema encontrada en escenarios reales, así como la formación de poblaciones virtuales particulares con un alto interés clínico (adultos mayores, paciente en pediatría, pacientes con obesidad, etc.); también se halla la aplicación en controladores basados en modelos con parámetros adaptativos en sistemas de control en lazo cerrado o abierto, que permiten mejorar las respuestas y las acciones de los actuadores minimizando el error entre las variables de salida medidas y las predicciones realizadas por los controladores que incluyen los modelos farmacológicos.

## 4. Generación de población virtual y escenarios de simulación

En muchas aplicaciones y desarrollos dentro del área de la farmacometría es importante predecir no solo la respuesta media ante un régimen de dosificación sino también la distribución de las respuestas plausibles, obtenidas principalmente a causa de la variabilidad entre individuos (Rieger, et al., 2018). Predecir las probables respuestas dentro de unos límites definidos o según una distribución de probabilidad específica es posible a través de la generación de una población virtual. Una población virtual es aquella que está constituida por una agrupación de pacientes virtuales en la que cada uno de estos corresponde al conjunto de los parámetros del modelo asignados con valores particulares. La generación de poblaciones virtuales realistas y una exploración más profunda de la variabilidad de los parámetros debería conducir a una mayor confianza en las predicciones y una mejor cuantificación de la incertidumbre de los modelos farmacológicos, particularmente en el contexto de simulaciones y análisis de ensayos clínicos, siendo un marco intuitivo que es fácilmente comprensible. No obstante, a pesar de su uso generalizado y su evidente validez, son pocos los métodos publicados para generar pacientes virtuales y formar poblaciones virtuales (Allen, et al., 2016).

Simular los perfiles de respuesta de los modelos basados en valores aleatorios de los parámetros no está exento de dificultades, en modelos no lineales pueden hallarse regiones dentro del espacio de valores de los parámetros que llevan a perfiles o estados de las variables que no son adecuados o poco probables de ser encontrados en la realidad y que no necesariamente reflejarán la distribución verdadera de los datos a nivel de la población (Duffull & Gulati, 2020). El resultado es una variedad de predicciones del modelo que son todas respuestas posibles pero no proporcionan información sobre la probabilidad de observar ese resultado en un determinado experimento o ensayo clínico (Allen, et al., 2016). Por otro lado, dada la complejidad de los modelos farmacológicos y en ocasiones la escasez de datos experimentales relevantes, se puede encontrar que los parámetros de los modelos no están completamente determinados. La exploración del espacio de los parámetros no totalmente definidos sigue siendo un desafío, pero un enfoque para superar esta limitación es desarrollar pacientes y poblaciones virtuales alternativos que permitan la inspección de la incertidumbre paramétrica y reproduzcan la variabilidad entre pacientes en respuesta a diferentes escenarios y perturbaciones (Rieger, et al., 2018).

El desarrollo de poblaciones virtuales es un tema popular y emergente en el área de la tecnología médica, pueden ayudar en el diseño y la construcción de sistemas de control fisiológico en lazo cerrado, permitiendo evaluar distintos tipos de escenarios y eventos encontrados bajo condiciones reales, posibilita el diseño y evaluación de los controladores antes de avanzar a etapas posteriores que involucren la implementación de hardware y los ensayos clínicos, además de fortalecer el conocimiento en cuestiones de seguridad, rendimiento, exactitud, precisión, entre otros. Asimismo, usar una población virtual que

permita simular ensayos clínicos y poblaciones específicas es una estrategia común para validar modelos y ganar confianza en los resultados predichos. Además, permiten optimizar criterios de inclusión y exclusión en los ensayos clínicos (Duffull & Gulati, 2020), y su aplicación puede llevar a la reducción, refinamiento y sustitución parcial de experimentación en animales y humanos (Pezoulas, et al., 2020).

Idealmente una población virtual debe reflejar características a nivel del individuo y poblacional en concordancia con los datos reales de la población (datos experimentales). Una aproximación común para lograr lo anterior es simulando valores en los parámetros del modelo desde una función de densidad de probabilidad tal que sus frecuencias concuerden con datos observados e incluyendo información de las distribuciones esperadas en las variables respuesta (Duffull & Gulati, 2020). Al evaluar las metodologías para generar poblaciones virtuales es conveniente valorar aspectos como la eficiencia y el costo computacional, la diversidad entre sujetos virtuales y la concordancia o bondad de ajuste entre distribuciones de datos reales y de datos virtuales generados (Pezoulas, et al., 2020; Rieger, et al., 2018).

#### 4.1. Metodología para la generación de una población virtual desde modelos PBPK-PD

En esta sección se expone la metodología para la generación de una población virtual empleada para representar la variabilidad de los efectos farmacológicos durante la anestesia general, índice BIS e índice CVI, junto con la variabilidad de la concentración en plasma del remifentanilo y la concentración espirada del sevoflurano. La figura 4.1 representa el flujo de trabajo para tal fin, metodología basada en el trabajo publicado por Rieger, et al. (2018).

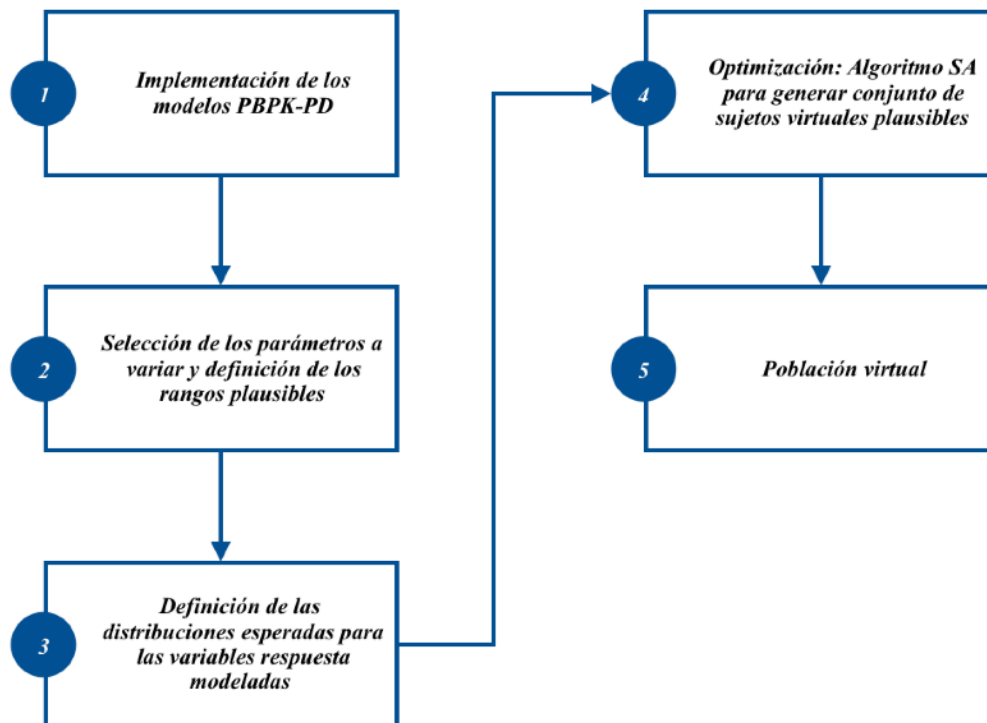


Figura 4.1. Diagrama de flujo para la generación de una población virtual a partir de los modelos PBPK-PD.

En primer lugar se ha decidido emplear los modelos PBPK, tanto para el remifentanilo como para el sevoflurano, junto con los modelos de interacción PD para los efectos farmacológicos de interés, integrados en la forma como se presentan en la figura 2.5. La selección de los modelos PBPK en lugar de los modelos PK de cada uno de los fármacos se basa en la mayor complejidad de los primeros, pues la farmacocinética basada en fisiología requiere de un mayor número de ecuaciones que representan el sistema, como se ha visto en las secciones anteriores. Con el fin de emplear los modelos PK posteriormente en el diseño de un controlador de un sistema autónomo de administración de anestesia, los modelos PBPK son utilizados para simular los sujetos virtuales y representar la planta del sistema de control.

En segundo lugar está la selección de los parámetros de los modelos que se incluirán en la optimización, es decir, aquellos que en cada modelo representen la mayor parte de la variabilidad de la salida, esta selección es realizada a partir de los resultados del análisis de sensibilidad global a través del método Sobol previamente reportados. Para el modelo PBPK del sevoflurano de Krieger, et al. (2012, 2014) se han seleccionado los parámetros: Volumen fisiológico de espacio muerto ( $V_D$ ), flujo de sangre shunt ( $Q_s$ ) y coeficiente de partición gas - sangre ( $\lambda$ ). Para el modelo PBPK del remifentanilo de Abbiati, et al. (2016) los parámetros incluidos corresponden a: Constante de eliminación de plasma ( $K_{E^P}$ ), coeficiente de transferencia de plasma a grupo de tejidos de baja perfusión ( $K_{P-PT}$ ) y eficiencia de riñones en eliminación ( $Eff^k$ ). Aunque parámetros como el gasto cardíaco ( $Q$ ) en el modelo PBPK de Krieger para el sevoflurano y el volumen del compartimiento de plasma ( $V^P$ ) en el modelo PBPK de Abbiati para el remifentanilo presentan una alta relevancia en la variabilidad de la salida de cada uno de los modelos, como se encontró en el análisis de sensibilidad global, estos vienen definidos por una ecuación en función de las características del sujeto que ayuda a manejar la incertidumbre y variabilidad, por tal razón no son incluidos para ser variados (optimizados) en el proceso de la generación de la población virtual. En los modelos de interacción PD de Heyse, et al. (2014) en cuanto a los efectos, el índice BIS y el índice CVI, se ha incluido cada uno de los cuatro parámetros asociados en cada uno de los modelos, estos son: en el índice BIS la concentración C50 del sevoflurano ( $C50_{S\_BIS}$ ), la concentración C50 del remifentanilo ( $C50_{R\_BIS}$ ), el parámetro gama ( $\gamma_{BIS}$ ) y el efecto inicial o referencia ( $BIS_0$ ). Y para el índice CVI, son la concentración C50 del sevoflurano ( $C50_{S\_CVI}$ ), la concentración C50 del remifentanilo ( $C50_{R\_CVI}$ ), el parámetro gama ( $\gamma_{CVI}$ ) y el efecto inicial o referencia ( $CVI_0$ ). Los rangos de valores para cada uno de los parámetros son presentados en las tablas 2.2, 2.4 y 2.5. En total son 14 parámetros los que se han seleccionado para variar y generar una población virtual que represente una variabilidad objetivo con determinadas características de las variables respuestas.

El siguiente paso es la definición de las distribuciones de probabilidad objetivo o esperadas de cada una de las variables respuesta, esta es la información empleada durante el proceso de optimización para generar el conjunto de parámetros (sujetos virtuales) que conformarán la población virtual. Las variables respuesta de interés que se han seleccionado corresponden al índice BIS, el índice CVI, la concentración espirada de sevoflurano (obtenida del modelo PBPK de Krieger) y la concentración en plasma del remifentanilo (obtenida desde el modelo PBPK de Abbiati). Para cada una de estas variables se ha asumido que en estado estable la dispersión o variabilidad dentro de un conjunto de individuos (población real) sigue una distribución de probabilidad normal. Específicamente, luego de la administración continua por 30 minutos de sevoflurano a 1.5 vol% y remifentanilo a una tasa de infusión de 17.5 ug/min se considera una distribución de probabilidad normal para el índice BIS con media de 50 y desviación estándar de 4.5, para el índice CVI una distribución normal con media y desviación estándar iguales a 6.0

y 1.98, respectivamente, en el caso de la concentración espirada del sevoflurano una media igual a 1.2 vol% y una desviación estándar igual a 0.05. Por último, para la concentración en plasma del remifentanilo una distribución de probabilidad normal con media de 8.5 ng/ml y una desviación estándar de 0.7. Estas distribuciones de probabilidad esperadas o distribuciones objetivo se han construido a partir de la revisión y reportes en la literatura (Cros, et al., 2000; Denman, et al., 2000; Mathews, et al., 2012; Nieuwenhuijs, et al., 2003; Sahinovic, et al., 2014). Las distribuciones de probabilidad para las cuatro respuestas o salidas de interés se construyen a partir de información teórica en la literatura, en un caso más apropiado esta información puede provenir de datos experimentales, lo que permitiría posiblemente tener otros tipos de distribuciones de probabilidad a considerar como referencia y a ser alcanzadas durante el proceso de optimización. Estas distribuciones asumidas son el objetivo o la meta que se debe alcanzar en la generación de la población virtual, el conjunto de individuos virtuales debe representar las distribuciones asumidas en cada una de las variables respuestas.

El cuarto paso es la fase de optimización en la que se generan los sujetos virtuales plausibles que posteriormente conformarán la población virtual. El proceso de optimización busca encontrar conjuntos de los parámetros de los modelos que permitan satisfacer o alcanzar las distribuciones de probabilidad objetivo anteriormente descritas de cada una de las variables respuesta. El algoritmo de optimización global empleado es el recocido simulado (Simulated annealing - SA), el cual es un algoritmo de búsqueda descrito y empleado desde hace varias décadas, típicamente usado en problemas de optimización multidimensional; la amplia aceptación de este se debe a sus características de fácil implementación, convergencia y su capacidad de no quedar atrapado en óptimos locales y alcanzar un óptimo global. El recocido simulado se denomina así debido a su paralelo con el proceso de recocido físico con sólidos como los metales, en el que el material se calienta y luego se deja enfriar muy lentamente, hasta alcanzar su configuración de red cristalina más regular posible (estado de energía mínimo de la red cristalina) y por lo tanto libre de defectos (Glover & Kochenberger, 2003). La analogía entre el recocido simulado y el recocido físico es tal que, en cada ciclo del proceso, la estructura del material equivaldría a la solución del problema de optimización, el valor de la energía en dicha estructura representaría el valor de la función objetivo en la solución y la temperatura del metal sería un parámetro de control; así, un estado físico con imperfecciones sería un óptimo local, mientras que un estado libre de defectos sería un óptimo global (Wilches & Da Costa, 2019). Información exhaustiva sobre el algoritmo de recocido simulado y su implementación puede encontrarse en Glover & Kochenberger (2003), Xiang, et al. (2013).

La idea durante el proceso de optimización es incluir la información de las distribuciones de probabilidad objetivo de cada una de las variables de interés mencionadas anteriormente, empleando la siguiente ecuación que representa la superficie de un elipsoide que abarcará los datos, centrada en los valores medios de las variables, el término a la izquierda es la distancia euclidiana estandarizada al cuadrado:

$$\sum_{i=1}^N \frac{(x_i - \mu_i)^2}{\sigma_i^2} = c^2 \quad (4.1)$$

Donde  $c$  controla el extremo de la superficie,  $\mu_i$  y  $\sigma_i$  son la media y la desviación estándar de la distribución de probabilidad objetivo de la  $i$ -ésima variable respuesta, respectivamente,  $x_i$  representa un punto (dato) de la  $i$ -ésima variable respuesta en estado estable, por lo tanto  $N = I$  hasta 4. Si se escoge  $x_i$  el punto más alejado de la media ( $\mu_i$ ) se puede calcular explícitamente el valor mínimo de  $c^2$  que permite

que los datos sean abarcados por la superficie. El propósito es generar diferentes regiones o elipsoides anidadas al escoger diferentes valores de  $c$ , y en cada región optimizar una cantidad establecida de pacientes virtuales. De esta forma la función de coste a minimizar es dada por la ecuación:

$$g(\mathbf{p}) = \max \left[ \sum_{i=1}^N \left( \frac{(x_i^*(\mathbf{p}) - \mu_i)^2}{\sigma_i^2} \right) - c_k^2, 0 \right] \quad (4.2)$$

Aquí  $x_i^*(\mathbf{p})$  es la respuesta de la  $i$ -ésima variable de interés para un conjunto de parámetros  $\mathbf{p}$ , y  $c_k$  define el límite de la superficie elipsoide que delimita un subconjunto de datos. La determinación de los valores de  $c_k$ , según la cantidad escogida de superficies anidadas, puede realizarse de forma empírica, junto con la cantidad de sujetos virtuales a generar en cada una de las superficies, Rieger et al. (2018) describe este procedimiento, asimismo presenta un método teórico para tal fin. Este método requiere elegir el número de elipsoides anidadas, cuanto mayor sea el número de elipsoides, más cercana será la distribución de la población virtual plausible a la de la población objetivo o referencia; sin embargo, un incremento en el número de superficies elipsoides aumenta el tiempo de cálculo y costo computacional. En este caso se han usado diez elipsoides (diez regiones anidadas) y una población virtual con cien individuos aproximadamente. Esta metodología para la generación de la población virtual se ha implementando en R v.3.6.3, y el algoritmo de recocido simulado usando la librería “GenSA” v.1.1.7 (Xiang, et al., 2013). Todas las simulaciones se han realizado en una MacBook Pro con un procesador Intel Core i5 de 2,4 GHz y 6 GB de RAM.

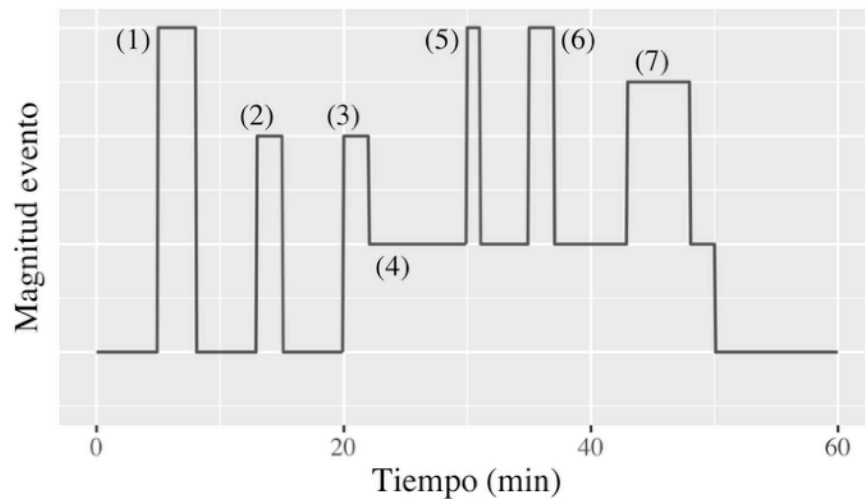
Finalmente se obtiene la población virtual que representa la variabilidad esperada en los cuatro estados o variables respuesta seleccionadas. Con el fin de visualizar las respuestas del índice BIS e índice CVI en el tiempo obtenidas en la población virtual, se ha incluido un perfil de dosificación así: Para el sevoflurano una concentración inhalada de 2.0 vol% por 30 minutos, seguido de 1.8 vol% por 20 minutos y finaliza con 1.7 vol% por 10 minutos. Para el remifentanilo un bolus 1.15 ug/kg/min, seguido de una infusión de 0.15 ug/kg/min por 20 minutos, luego un aumento en la infusión de 0.23 ug/kg/min durante 25 minutos y por último, de nuevo 0.15 ug/kg/min por 15 minutos. En ambos fármacos el total de tiempo de la administración consta de 60 minutos, que busca representar un procedimiento quirúrgico en el cual puedan incluirse y evaluarse otros componentes como se describe a continuación en el siguiente apartado.

#### 4.1.1. Simulación del ruido y eventos de estimulación quirúrgica

Con la idea de generar un escenario que se aproxime más a la realidad encontrada durante la anestesia general y a las condiciones de los variados procedimientos quirúrgicos, se han implementado una serie de alteraciones a las variables respuesta que representan los efectos farmacológicos, índice BIS e índice CVI. En primer lugar se ha considerado la inclusión de ruido y fluctuaciones a las variables (efectos PD), dicho ruido (denominado frecuentemente como artefactos) en las señales puede provenir de diferentes fuentes, como movimientos del paciente, interferencias de equipos biomédicos, no adecuada conexión de los electrodos, entre otros. La ecuación 4.3 describe la adición del ruido a las respuestas.

$$y_{PV} = y_{PV} \pm w_{ruido} \quad (4.3)$$

Donde  $y_{PV}$  es la respuesta, ya sea BIS o CVI, del paciente virtual, y  $w_{ruido}$  corresponde al ruido (señal de un proceso estocástico) con distribución normal de media cero y desviación estándar variable entre 1 y 3 que refleja la relación señal-ruido encontrada en la señal del BIS (Jeleazcov, et al., 2007; Struys, et al., 2004). Por otro lado se han incluido perturbaciones (estímulos nociceptivos) propias que se encuentran durante una intervención quirúrgica, como lo son la intubación, las incisiones quirúrgicas y los períodos de estimulación debido al procedimiento. Estos estímulos se ven reflejados en cambios abruptos de las variables simuladas, BIS y CVI. La figura 4.2 presenta y describe un perfil en el tiempo de diferentes eventos clínicos, esta información es obtenida con base en el trabajo realizado por Struys, et al. (2004). La inclusión del ruido y de la estimulación quirúrgica en las variables que representan los efectos farmacológicos es de vital importancia para el diseño y las pruebas de controladores destinados a la automatización de la anestesia, ya que aproximan a los posibles escenarios encontrados en la práctica clínica.



*Figura 4.2. Perfil en el tiempo que describe la trayectoria de estímulos durante una intervención quirúrgica: (1) Simula la estimulación debido a la intubación/laringoscopia, (2) representa una incisión quirúrgica, (3) estímulo abrupto seguido de (4) estimulación quirúrgica continua de baja intensidad, (5), (6) y (7) simulación de estimulaciones quirúrgicas de alta magnitud y duración variable.*

## 4.2. Implementación de la población virtual

Luego de aplicar la metodología descrita en la sección anterior para generar una población virtual, se presenta a continuación la discusión y el análisis de los resultados obtenidos. Primero se muestran las distribuciones encontradas para los 14 parámetros considerados durante la generación de los sujetos virtuales (figura 4.3). Para facilitar la visualización de los parámetros se han normalizado con sus mínimos y máximos para abarcar el intervalo entre 0 y 1. El algoritmo de Simulated Annealing requiere de valores semillas para los componentes a ser optimizados, es decir los parámetros, aquí se ha establecido dicho valor inicial de forma aleatoria a partir de una distribución uniforme dentro de los límites de cada uno. Para cada individuo generado que pertenece a la población virtual se individualizan cada uno de estos parámetros, obteniendo para cada parámetro una distribución. Se observa una variedad

de distribuciones obtenidas para los parámetros, en algunos, como por ejemplo los parámetros  $Eff^k$ ,  $C50_{R\_CVI}$ ,  $K_{P-PT}$ , se han encontrado valores con frecuencias similares entre los límites definidos, lo que aproximaría visualmente a una distribución uniforme. Por otro lado, hay parámetros cuyo muestreo encontrado tiende mayormente hacia uno de los extremos o límites, por ejemplo, en el volumen fisiológico de espacio muerto ( $V_D$ ) con rango entre 300 y 150 mL, se tiene que dentro de la población virtual este parámetro presenta una mayor frecuencia de muestreo hacia valores que se aproximan al límite superior. De forma similar, el parámetro constante de eliminación de plasma ( $K_E^P$ ) perteneciente al modelo PBPK para el remifentanilo, exhibe visualmente un comportamiento que tiende a una distribución gaussiana, en tanto que en la definición del modelo (Abbiati, et al., 2016) este parámetro es descrito en un rango entre 0 y 3  $\text{min}^{-1}$  con una distribución uniforme, además que el intervalo de valores en el cual está definido no es abarcado por completo. Las distribuciones encontradas brindan una idea, o pueden ser vistas como una guía, que ayuda a describir el comportamiento de los parámetros, en especial para aquellos que no están completamente definidos, escenario comúnmente encontrado en modelos complejos con una gran cantidad de parámetros y que en muchas ocasiones no pueden ser evaluados experimentalmente.

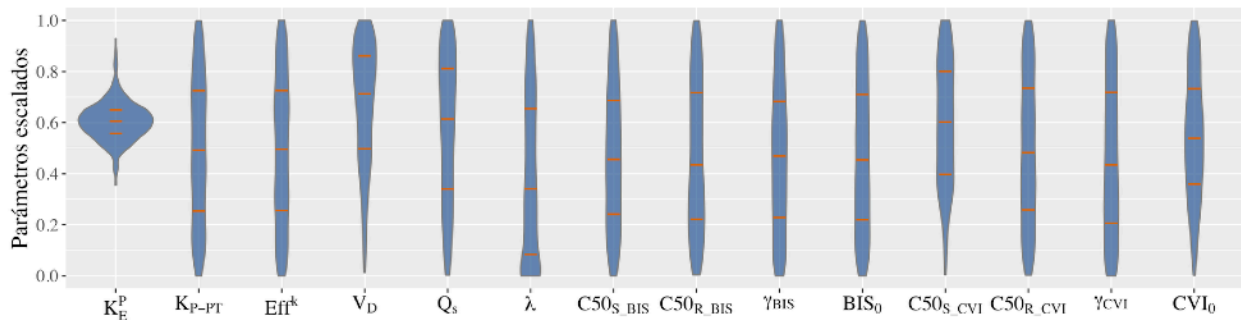


Figura 4.3. Diagramas de violín para los parámetros encontrados durante la generación de la población virtual a través de la técnica *Simulated Annealing*. Los parámetros fueron escalados entre 0 y 1. Las líneas horizontales color naranja corresponden a los cuartiles.

Como se ha mencionado en la sección 4.1, la idea es incluir distribuciones objetivo o referencia de cada uno de los estados de interés del modelo (variables respuesta), con el propósito de que la población virtual represente dichas distribuciones, en este caso se han construido a partir de la información disponible en la literatura para las distribuciones de probabilidad esperadas en estado estable de las variables: concentración espirada del sevoflurano, concentración en plasma del remifentanilo, índice BIS e índice CVI, dado un perfil de administración específico. La figura 4.4 compara las distribuciones objetivo de las variables respuesta y las distribuciones de probabilidad estimadas en la población virtual. Dicha comparación sirve como una medida del ajuste obtenido en la población virtual y describe la capacidad de esta para representar las características de una población real, en este caso particular, las distribuciones esperadas construidas a partir de la información reportada en diversos estudios (Cros, et al., 2000; Denman, et al., 2000; Mathews, et al., 2012; Nieuwenhuijs, et al., 2003; Sahinovic, et al., 2014). En esta figura las distribuciones en color naranja representan las distribuciones objetivo a alcanzar, mientras las distribuciones en color azul las obtenidas en la población virtual.



Para la variable de estado que corresponde a la concentración del remifentanilo se aprecia un muy buen ajuste, entre tanto, para las demás respuestas las distribuciones de probabilidad presentan cierta diferencia, en el caso de la concentración esperada del sevoflurano y el índice CVI se obtienen distribuciones ligeramente desplazadas a la izquierda con respecto a las distribuciones objetivo, mientras que para la variable repuesta índice BIS se presenta una distribución en la población virtual con menor variabilidad al compararse con la distribución objetivo de dicha variable. De forma general, las distribuciones obtenidas en la población virtual se acercan a las distribuciones objetivos, es decir, que los sujetos virtuales representan en buena medida las características estadísticas que se esperarían en una población real. Asimismo, la selección de un subconjunto de parámetros, aquellos que tienen el mayor aporte en la variabilidad de la salida de cada modelo, escogidos previamente a través del análisis de sensibilidad, son suficientes y adecuados para generar una población virtual representativa. Esta identificación y selección de parámetros cruciales ayuda a disminuir el costo computacional y el tiempo del proceso de generación de la población virtual.

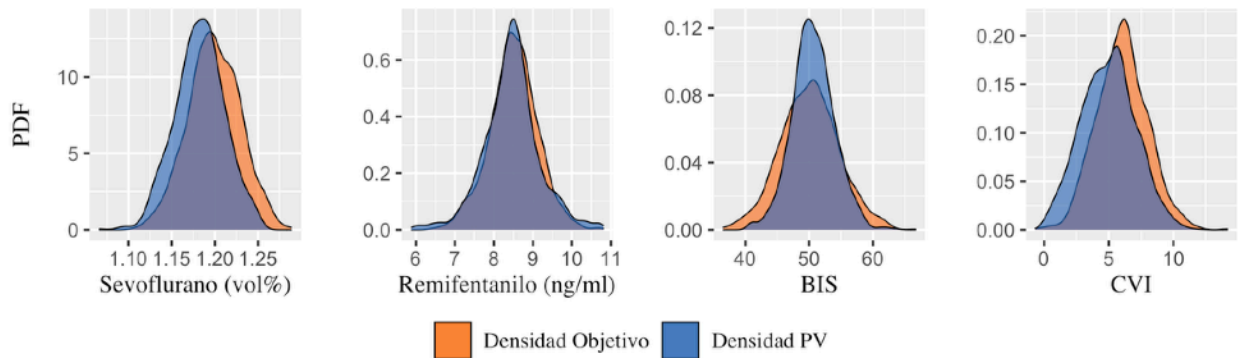
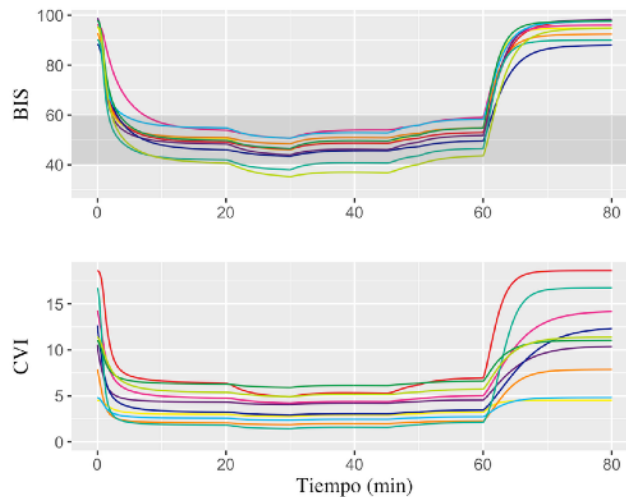


Figura 4.4. Funciones de densidad de probabilidad de referencia (objetivo) para cada una de las variables: concentración espirada de sevoflurano (vol%), concentración en plasma de remifentanilo (ng/ml), índice BIS e índice CVI. Comparadas con las distribuciones obtenidas de la población virtual (PV).

La población virtual aquí generada consta de cien individuos, con el fin de observar los resultados en el tiempo de las variables respuesta se ha simulado el perfil de dosificación que se presenta en la sección de 4.1 (metodología), dicho perfil está dentro de las dosis recomendadas para cada fármaco descritas en la literatura, y busca mantener un adecuado estado de la anestesia general. La simulación de la dosificación tiene una duración de 60 minutos, al final de los cuales se suspende la administración y comienza la fase de recuperación. En la figura 4.5 se muestra la respuesta en el tiempo de las variables farmacodinámicas, índice BIS (superior) e índice CVI (inferior), de diez sujetos escogidos aleatoriamente dentro la población virtual con el fin de facilitar la visualización. Para el índice BIS se resalta el intervalo entre 40 y 60 min, rango reportado para el mantenimiento de la anestesia general. Es de relevancia destacar que el procedimiento empleado en la generación de los sujetos virtuales es dado para describir la variabilidad en estado estable, en la figura esto se ve reflejado en la fase de mantenimiento de la anestesia, en donde para una misma entrada la respuesta de los efectos farmacodinámicos varía dentro de unos límites plausibles. El tiempo de retardo de la acción de los fármacos, variables BIS y CVI, durante la fase de inducción de la anestesia es determinado por la constante  $k_{e0}$ , que se define para cada uno de los fármacos en función de

las características del sujeto, en este trabajo no se consideró la optimización de este parámetro y se ha mantenido según su definición. Según las distribuciones de probabilidad objetivo, y la evidencia reportada en la literatura (Ellerkmann, et al., 2013; Mathews, et al., 2012; Sahinovic, et al., 2014), la variabilidad en estado estable del índice CVI es mayor a la encontrada en el índice BIS, además se muestra que una vez detenida la administración de los medicamentos se retorna al valor inicial de las variables, efectos de referencia.

La figura 4.6 presenta las respuestas de lo mismos individuos virtuales con una adición de ruido blanco (artefectos). El perfil de estas nuevas señales se aproxima más al encontrado en los procedimientos quirúrgicos reales, desde aquí las señales respuesta pueden ser vistas como la suma de dos componentes, la línea de tendencia o comportamiento dado por los modelos según las dosis de administración de los fármacos, y el componente estocástico debido al ruido en la señal a causa de diversas fuentes, como se ha mencionado con anterioridad. La figura 4.7 añade a la figura anterior un conjunto de eventos hallados normalmente en una cirugía, estos eventos son descritos en la figura 4.2 e incluyen la intubación, las incisiones quirúrgicas, estimulación continua de baja magnitud y estimulaciones abruptas de duración variable. En particular, se puede observar que para la maniobra de intubación, evento (1), llevada a cabo a partir de los cinco minutos luego de comenzar la administración de los fármacos, hay sujetos que no logran alcanzar un adecuado nivel de profundidad anestésica según el índice BIS, este escenario hace parte de la simulación de la variabilidad del sistema, y cualquier desarrollo de controladores en lazo cerrado para la automatización de la anestesia general debe ser capaz de manejarlo adecuadamente.



*Figura 4.5. Visualización de las respuestas farmacológicas simuladas durante la anestesia general, índice BIS (superior) e índice CVI (inferior). Selección aleatoria de 10 individuos generados dentro de la población virtual.*

Asimismo, la magnitud y el retraso en los cambios de cada una de las variables ante un estímulo son diferentes, por ejemplo, la variación de la magnitud en el índice BIS luego de un evento de estimulación no es tan buen descriptor en relación al componente de la analgesia como el cambio en la magnitud del índice CVI, dicho comportamiento se ve reflejado en la figura. Igualmente, la evidencia de cambios en los valores de ambas variables después de un estímulo quirúrgico, es decir el retraso en las variables respuesta, difiere considerablemente de acuerdo a la evidencia científica, el cambio en la magnitud del

índice BIS puede evidenciarse hasta después de unos cuantos minutos, entre tanto para el índice CVI el cambio en sus valores puede ser inmediatamente seguido de la aplicación del estímulo, lo que refleja en mejor medida el proceso subyacente del balance nocicepción/antinocicepción. Es importante enfatizar que en teoría la ventaja del índice CVI está en las variaciones cuando hay presencia de estimulación, y que dichos cambios son atenuados principalmente con un incremento de fármacos analgésicos, sin embargo, el valor del índice CVI en ausencia de estimulación quirúrgica no necesariamente brinda información completa del componente analgésico.

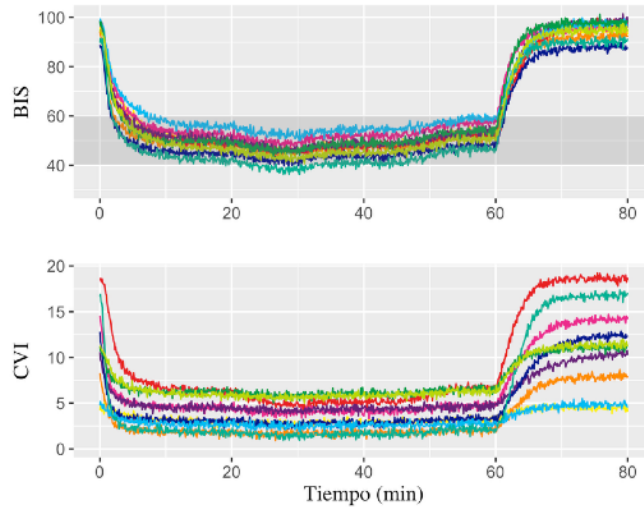


Figura 4.6. Visualización de las respuestas farmacológicas simuladas durante la anestesia general, índice BIS (superior) e índice CVI (inferior) con la adición de ruido. Selección aleatoria de 10 individuos generados dentro de la población virtual.

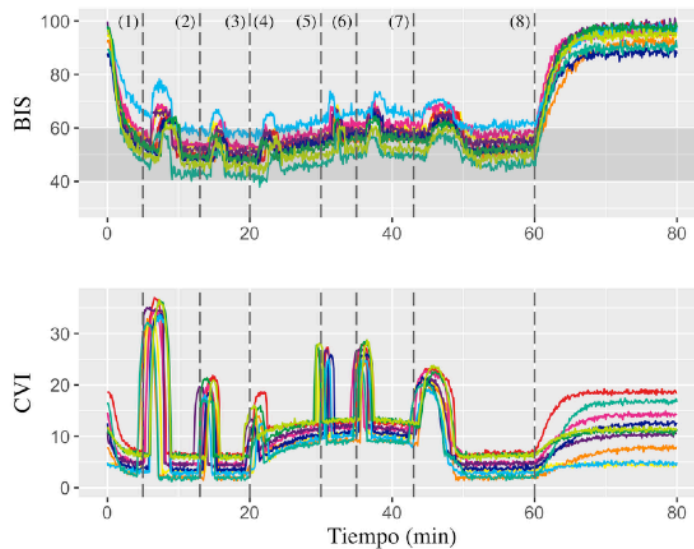


Figura 4.7. Visualización de las respuestas farmacológicas simuladas durante la anestesia general, índice BIS (superior) e índice CVI (inferior) con la adición de ruido y eventos de estimulación (1-8) descritos en la figura 4.2. Selección aleatoria de 10 individuos generados dentro de la población virtual.

### 4.3. Conclusiones

En este capítulo se ha implementado la generación de una población virtual para representar el comportamiento de los fenómenos farmacocinéticos y farmacodinámicos durante el proceso de la anestesia general empleando los medicamentos sevoflurano y remifentanilo, y considerando los efectos farmacológicos a partir de las variables derivadas y compuestas que son el índice BIS y el índice CVI, cada una siendo una medida de dos diferentes componentes de la anestesia general a dar seguimiento. La población virtual parte de la implementación de los modelos farmacocinéticos basados en la fisiología (PBPK) de cada uno de los agentes en conjunto con modelos de interacción farmacodinámica (PD).

La colección de sujetos virtuales aquí generada se aproxima de forma adecuada a las distribuciones planteadas como objetivos, empleando un algoritmo de optimización global (recocido simulado) y a través de la consideración de superficies anidadas que abarcan los datos de las distribuciones a diferentes niveles. No obstante, parámetros relevantes como el número de superficies anidadas, el número de sujetos virtuales a generar, y parámetros propios del algoritmo de optimización fueron mantenidos en sus valores recomendados o escogidos por comodidad. Una evaluación más exhaustiva puede incluir la variación de algunos de estos parámetros y explorar su efecto en el ajuste de la población virtual obtenida, incluso pueden ser evaluados otros tipos de algoritmos de optimización y considerar aspectos como el costo computacional y el tiempo de generación por sujeto virtual, la eficiencia, la convergencia, la independencia entre sujetos, entre otros factores.

Es importante destacar que en un escenario ideal se podría contar con datos experimentales que permitan estimar las distribuciones de probabilidad objetivo a alcanzar; además, explorar las relaciones entre las variables de estado que lleven a la determinación de posibles distribuciones multivariadas, por ejemplo, es conocida y descrita la importante correlación entre la concentración de un anestésico como el sevoflurano y el índice BIS, y por el contrario la baja correlación entre la concentración de un fármaco analgésico, como el remifentanilo, y el efecto del BIS. Disponer de tal información cuantificable a partir de datos experimentales permitiría estimar distribuciones de probabilidad multivariadas del sistema completo y posibilitar la optimización de poblaciones virtuales al incluir esta información no solo en estado estable, sino también en períodos transitorios.

La identificación de los parámetros más influyentes en la incertidumbre de la salida de los modelos es un paso previo que se ha realizado mediante el análisis de sensibilidad global, a partir del cual se escogieron 14 parámetros a incluir en el proceso de la creación de los sujetos virtuales y por consiguiente de la población virtual. La selección de estos parámetros mostró ser suficiente para obtener una población virtual que simula las condiciones esperadas en una población real. La delimitación de estos parámetros y la exclusión (conservación de sus valores por defecto) de los restantes mostró ser fundamental ya que facilita encontrar una solución óptima por parte del algoritmo, disminuye el tiempo y la demanda computacional durante el proceso de optimización.

Por otro lado, la distribución obtenida en cada parámetro dentro de la población simulada puede dar una visión del comportamiento del sistema, en particular se obtuvieron diversas distribuciones entre los parámetros que conllevaron a la constitución de la población virtual específica, en algunos casos mostrando regiones para las cuales es más probable encontrar los valores de los parámetros, regiones dentro de los límites en los cuales están definidos originalmente. Un tema por explorar puede ser la

consideración de otras poblaciones con características (estadísticas) diferentes, por ejemplo, en pediatría, adultos mayores, pacientes con obesidad, pacientes bajo diversas enfermedades respiratorias y metabólicas, entre otras, y comparar las distribuciones de los parámetros obtenidas en estas poblaciones de mayor interés. Lo anterior brindaría un conocimiento más específico de los modelos y su comportamiento, en especial en el análisis de modelos farmacológicos complejos y con una gran cantidad de parámetros que en muchas ocasiones no pueden ser evaluados experimentalmente.

Por último, se han añadido diferentes condiciones a las variables PD de salida del sistema, índice BIS e índice CVI. Una de ellas es el ruido estocástico incorporado a la tendencia de las señales, el cual es inherente a causa de diversas fuentes de perturbación. También se han incluido diversos eventos de estimulación hallados en una cirugía real. Los cambios en las variables PD de salida a causa de las estimulaciones se han implementado de acuerdo con los reportes en la literatura, considerando su magnitud y su retardo en la aparición. Estas condiciones agregadas ayudan a aproximar las respuestas de los modelos a las condiciones reales de la anestesia general. Posteriormente pueden ser empleadas en el diseño y la evaluación de controladores en sistemas de lazo cerrado para la administración de los fármacos, como se presenta en este trabajo en el capítulo 5

## 5. Sistema de control basado en modelos para la administración de fármacos anestésicos

El control predictivo basado en modelo (MPC) es una técnica robusta y óptima que emplea una representación del sistema dinámico que se quiere controlar para encontrar las acciones más adecuadas a realizar. Entre las principales características de la técnica MPC está su capacidad de manejar sistemas de múltiples entradas - múltiples salidas (MIMO), considera la interacción entre las diferentes entradas y salidas del sistema y permite el manejo de restricciones tanto lineales como no lineales en los estados, entradas y salidas (Camacho & Bordons, 2007). Por otro lado, las desventajas más relevantes incluyen un problema de optimización a resolver en tiempo real, lo cual implica un alto costo computacional y la implementación en sistemas embebidos puede llegar a ser complicada (Nascu, et al., 2015). Además, el manejo de sistemas complejos no lineales puede llevar a inestabilidad o no necesariamente a soluciones óptimas.

Los componentes fundamentales de un controlador MPC son el modelo del sistema real y una función objetivo a optimizar, estos interactúan para estimar las mejores acciones de control a ejecutar. En cada iteración el controlador MPC soluciona un problema de optimización sobre un horizonte de predicción mientras satisface las restricciones correspondientes y la dinámica del sistema definida por el modelo, la trayectoria con el menor valor en la función de coste corresponde a la solución óptima. En la iteración actual solo se aplican algunos de los primeros pasos de la solución óptima y se desestima el resto de la trayectoria. En la siguiente iteración el controlador obtiene las nuevas medidas del sistema (que pueden ser diferentes a las que el controlador ha predicho con anterioridad debido al ruido y perturbaciones aplicadas al sistema), a continuación el horizonte de predicción se desplaza hacia adelante un paso en el tiempo y el controlador repite el mismo ciclo de estimaciones para encontrar la solución óptima (Camacho & Bordons, 2007; Grüne & Pannek, 2017). La figura 5.1 presenta un esquema básico del funcionamiento del control MPC.

Para obtener un exitoso control de un sistema dinámico usando un controlador MPC es necesario seleccionar cuidadosamente y en detalle los parámetros de este, como lo son, principalmente, el tiempo de muestreo, horizonte de predicción, el horizonte de control y constantes de ponderación en cada uno de los términos de la función objetivo. Escoger apropiadamente los valores de estos parámetros es importante ya que ellos determinan en gran parte el desempeño del controlador y el costo computacional del proceso de optimización en tiempo real.

Debido a que el controlador MPC utiliza un modelo del sistema para las acciones de optimización y predicción, el conocimiento de los estados del sistema es esencial a fin de obtener un buen desempeño del control, pero es frecuente que no puedan ser directamente medida la totalidad de los estados, y en esta

situación se necesita que sean estimados. En teoría de control, un estimador (observador) de estados es un sistema que provee una cuantificación de un estado interno, no observable, desde las medidas de entrada y salida (que pueden incluir ruido) de un sistema real. En general, si el sistema es lineal y las entradas y salidas contienen ruido se puede emplear un filtro de Kalman, siendo una técnica bien conocida y ampliamente reportada en la literatura; si el sistema es no lineal y las entradas y salidas contienen ruido existen otras aproximaciones, como extensiones o modificaciones del filtro de Kalman extendido y la estimación por horizonte móvil (Polterauer, et al., 2015; Raković & Levine, 2019).

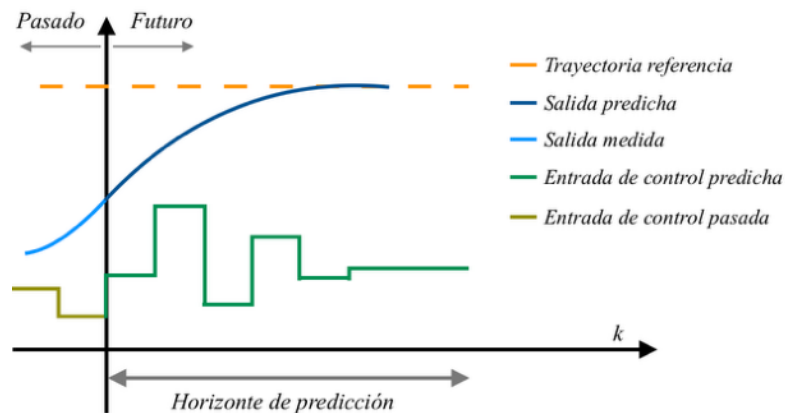


Figura 5.1. Diagrama básico del funcionamiento de un controlador basado en modelos (MPC).  
Modificado de (Model Predictive Control - MPC technology from ABB, 2021)

En particular, la estimación por horizonte móvil (MHE) es una técnica potente y flexible que puede ser vista como contraparte del control predictivo basado en modelos. En un estimador MHE los estados actuales del sistema son inferidos con base en una secuencia finita previa de las salidas, entradas y estados observables, mientras se incorpora información de la dinámica del sistema, por medio de un modelo. Igualmente es formulado como un problema de optimización dentro de una ventana de tiempo que se desplaza hacia adelante en cada iteración (Raković & Levine, 2019). La figura 5.2 ilustra el funcionamiento básico de esta técnica. Entre las ventajas de un estimador MHE están el manejo de modelos no lineales del sistema y la consideración de restricciones en los estados, entradas o salidas de una manera natural. Y al igual que en el control MPC, la principal desventaja es el proceso de optimización en tiempo real que puede llegar a ser de una alta complejidad.

Las aplicaciones de MPC en anestesia incluyen principalmente estudios de simulación, donde se expone la relevancia que ha tenido el modelado matemático en los últimos años como una herramienta previa para las pruebas y evaluaciones de los sistemas de control fisiológico en lazo cerrado, por ejemplo, en el estudio de simulación de Ionescu, et al. (2008) se evalúa la aplicación del control predictivo por modelo para la dosificación de fármacos durante la anestesia general, dando relevancia a las propiedades de robustez del controlador predictivo, evaluadas con respecto a la inter- e intra- variabilidad de los pacientes y considerando un modelo de única entrada (propofol) - única salida (BIS). En este trabajo se muestra la posible utilidad del controlador predictivo en un entorno de la vida real a través de simulaciones. Igualmente, Nascu, et al. (2015) describe varias estrategias para la automatización basada en modelos de la anestesia intravenosa empleando técnicas de control avanzadas, en particular, basado en un modelo

matemático compartimental detallado con información farmacocinética y farmacodinámica; el control se prueba en un conjunto de pacientes generados virtualmente para la regulación de la profundidad de la anestesia mediante el índice BIS utilizando propofol como anestésico administrado. En dicho trabajo las simulaciones muestran una respuesta rápida, idoneidad de las dosis y la robustez para inducir y mantener un valor del BIS deseado. Struys, et al. (2004), en un estudio de simulación, ha mostrado que la individualización del paciente, con un sistema de control en lazo cerrado basado en modelos adaptativos resulta en un mejor control de la variable de salida al compararla con los controladores estándares PID. Por último, Eskandari, et al. (2020) propone una solución a través del control por modelo para la implementación de un sistema en lazo cerrado que permita la administración conjunta de propofol y remifentánil, basado en una retroalimentación de un monitor de profundidad hipnótica, estudiado como un sistema de múltiples entradas - única salida (MISO), estableciendo objetivos desde el punto de vista clínico: (1) Dar al anestesiólogo el control sobre el balance analgesia-hipnosis, (2) reaccionar rápido en respuesta a perturbaciones y (3) mantener una respuesta que no es afectada por el ruido de la salida.

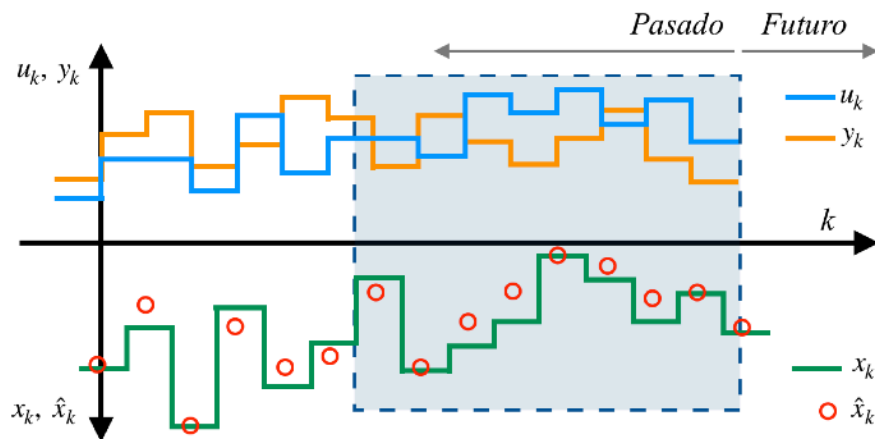


Figura 5.2. Diagrama básico del funcionamiento de un estimador de estados por horizonte móvil (MHE).  
Modificado de Polterauer, et al. (2015)

## 5.1. Metodología para el desarrollo del control en lazo cerrado

En esta sección se presenta la metodología propuesta para el diseño e implementación *In Silico* de un controlador MPC, en una primera aproximación de única entrada - única salida (SISO) para la administración del agente inhalado sevoflurano, considerando el índice BIS como la salida del sistema o variable control y la infusión del agente inhalado como la entrada o variable manipulada.

Las razones para aplicar el desarrollo del sistema de control en lazo cerrado desde una perspectiva de única entrada - única salida son las siguientes: El desarrollo del sistema de dos entradas y dos salidas requiere como paso previo la evaluación funcional de sistemas independientes de una entrada y una salida. Se considera que la propuesta de integración PK + PD y con el controlador, se logra demostrar al utilizar una entrada y una salida. La implementación de dos entradas y dos salidas constituirá una extensión futura de este trabajo debido a la brecha científica que existe en cuanto a la interacción de los



fármacos involucrados en el sistema de dos entradas y dos salidas, ya la información disponible acerca del índice CVI, aspecto que se abordan a continuación.

El índice CVI como métrica para la cuantificación de la analgesia durante la anestesia general ha sido propuesta desde hace un poco más de una década, sin embargo, no ha tenido una amplia difusión en el entorno clínico debido a importantes limitaciones, entre las principales se encuentra que no existe un valor o intervalo claro que determine el adecuado estado analgésico del paciente, que es influenciado de forma importante por fármacos relajantes musculares y, por último, que es mayormente influenciado por el fármaco inhalado, sin tener claramente entendido el aporte o influencia individual del fármaco opioide (analgésico).

Es importante considerar que el análisis y la cuantificación de la componente de la analgesia durante la anestesia general actualmente no está totalmente entendida y definida ya que es un proceso farmacológico y fisiológico complejo; a lo largo de los años muchos tipos de medidas e índices han sido propuesto para tal fin, sin embargo, mucho no han tenido éxito y las pruebas de investigación no muestran beneficios reales. En cuanto al modelado farmacodinámico, no se cuenta con un mejor escenario, los anestésicos inhalados (como el sevoflurano) y los opioides (como el remifentanilo) tienen efectos analgésicos por tal razón el modelado debe darse desde la interacción entre ambos fármacos, no obstante, dichos modelos farmacodinámicos de interacción son escasamente estudiados y reportados en la literatura, el modelo propuesto y desarrollado por Heyse et al., (2014) para el índice CVI es uno de los pocos modelos reportados que consideran la componente de la analgesia; incluso en este estudio se evalúa otro índice que también busca describir la componente analgésica (Surgical Pleth Index - SPI) no obstante para esta métrica no fue posible ajustar un modelo PD confiable y factible.

En resumen, hoy en día aún existe una brecha en el conocimiento de la analgesia como componente en la anestesia general y por consiguiente su respectivo modelado farmacológico, lo anterior limita de forma importante las propuestas y el desarrollo de sistema de control en lazo cerrado para el manejo íntegro de las componentes de la anestesia general

### **5.1.1. Esquema del control en sistema SISO para la administración del anestésico sevoflurano**

La figura 5.3. muestra el diagrama de bloques para el sistema de control según una aproximación SISO, los componentes más relevantes de este esquema son: (i) El controlador basado en modelos (MPC), este internamente incluye un elemento de optimización con una función de coste a minimizar que interactúa con un modelo PK-PD, la salida de este bloque es la infusión ideal, optimizada, ( $u$ ) del agente inhalado según los objetivos planteados de la variable control ( $y_{ref}$ ) y los eventos encontrados en la simulación del sistema (Ruido y perturbaciones).

(ii) Otro componente del esquema es el individuo virtual que representa a un paciente bajo anestesia general, este bloque es constituido por el modelo PBPK del agente inhalado y un modelo PD que permiten obtener como salida la variable control ( $y$ ), índice BIS, y la concentración espirada ( $x_{obs}$  como variable de estado observada) del agente inhalado que es entregada por la máquina de anestesia.

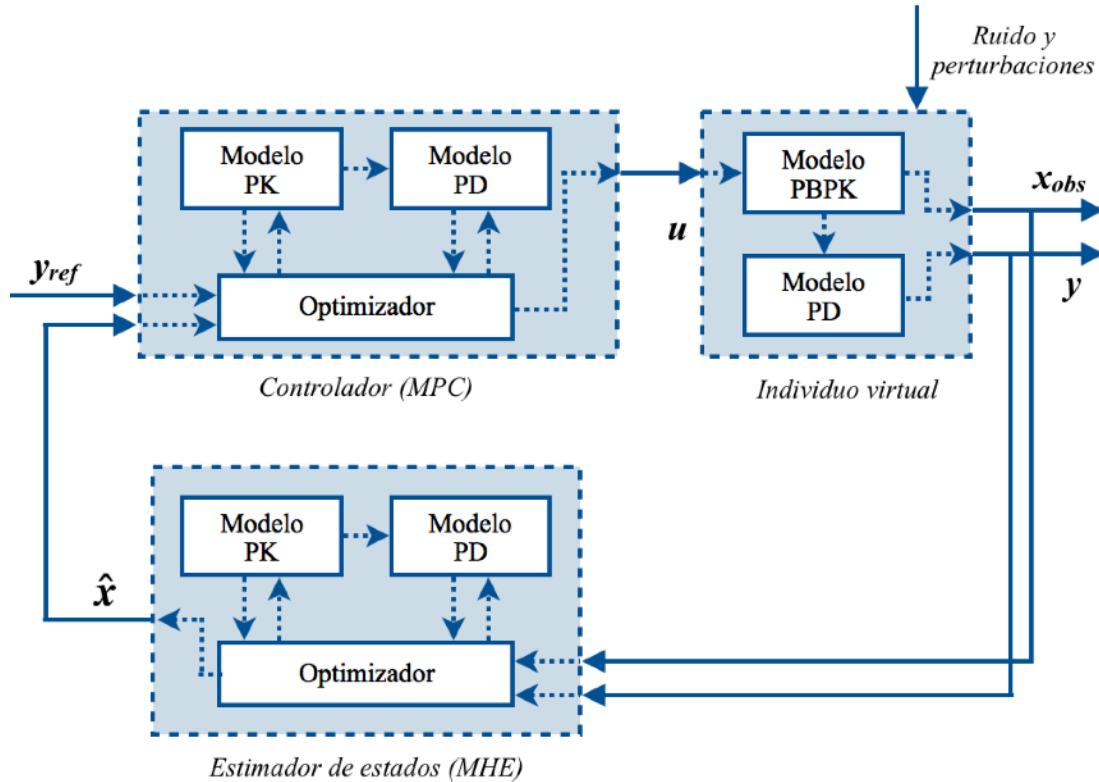


Figura 5.3. Diagrama de bloques del control en lazo cerrado *In Silico* para la administración del anestésico inhalado. Los elementos principales son: Un bloque que representa el controlador (MPC) del sistema (conformado por una función objetivo a optimizar y modelos PK y PD del fármaco inhalado), un bloque para el estimador de estados (MHE) del sistema (constituido de forma similar al controlador con una función objetivo a optimizar y modelos PK y PD del fármaco inhalado) y un bloque para representar un paciente virtual (conformado por modelos PBPK y PD del fármaco inhalado).

(iii) Por último, está el estimador de estados basado en horizonte móvil (MHE), con el fin de estimar los estados del modelo PK en el sistema de control que no pueden ser observados ( $\hat{x}$ ), es decir, concentraciones del anestésico en los comportamientos del modelo PK, la salida de este bloque es la entrada al bloque del controlador para cerrar el lazo. A continuación se describen en detalle el diseño y las características de cada uno de estos bloques del sistema.

#### 5.1.1.1. Modelado farmacocinético y farmacodinámico de la planta del sistema en lazo cerrado

Dado que la aproximación utilizada en este trabajo es totalmente *In Silico* se requiere de una representación de la planta del sistema, es decir, de un paciente real durante el procedimiento de la anestesia general, para tal fin se ha empleado la integración de un modelo PBPK del sevoflurano con un modelo PD de interacción para el índice BIS, como se ha descrito y estudiado en capítulos anteriores. Ya que este enfoque es de un sistema SISO para el sevoflurano - BIS, la concentración del remifentanilo en el modelo PD de interacción se mantiene igual a cero. La tabla 5.1 muestra las características

demográficas y los valores para los parámetros más influyentes de los modelos PBPK y PD de interacción, obtenidos previamente durante la generación de la población virtual. En total, y como una muestra de la probable variabilidad entre individuos, se han seleccionado 11 sujetos virtuales para probar y evaluar el controlador en lazo cerrado propuesto, de aquí se observa la relevancia de generar una población virtual plausible que represente de forma idónea los procesos farmacológicos de la anestesia. El controlador propuesto debe estar en la capacidad de mantener la salida (índice BIS) de cada uno de estos sujetos virtuales lo más cercana al valor de referencia escogido (BIS igual a 50), en especial durante los períodos de tiempo con estimulación quirúrgica.

*Tabla 5.1. Datos demográficos y variación en los parámetros de los modelos PBPK-PD de los sujetos virtuales empleados en la simulación de la planta del sistema de control.*

Sujeto virtual	Características individuo				Parámetros PBPK			Parámetros PD		
	Peso (kg)	Talla (cm)	Sexo (H/M)	Edad (años)	V <sub>D</sub> (ml)	Q <sub>s</sub> (ml/min)	$\lambda$	C <sub>50,sevo</sub> (vol%)	$\gamma$	BIS <sub>0</sub>
1	70.0	170	H	35	150.00	150.0	0.68	1.990	1.880	92.70
2	95.1	203	H	18	259.91	1096.6	0.684	2.183	1.703	89.50
3	74.8	175	H	40	243.66	987.6	0.591	1.764	2.152	91.97
4	80.3	180	H	63	290.60	752.3	0.658	2.186	2.201	88.68
5	56.7	163	H	73	210.12	670.5	0.656	2.083	1.748	92.18
6	77.0	170	H	30	249.23	193.0	0.662	1.740	1.794	97.37
7	88.0	178	M	25	150.23	142.5	0.668	1.802	2.011	97.84
8	50.5	159	M	38	215.31	309.92	0.679	2.118	1.614	88.83
9	102	188	M	41	183.29	114.6	0.705	1.733	1.824	93.86
10	75.1	160	M	50	198.78	136.9	0.692	2.122	2.146	97.90
11	73.5	180	H	25	250.25	432.2	0.589	1.788	2.109	89.97

Para probar el desempeño del controlador descrito en la sección siguiente, se han escogido diferentes medidas que cuantifican la dispersión y la precisión de las acciones del controlador en la salida de cada uno de los sujetos virtuales. Estas medidas son:

(i) Performance error (PE), ecuación 5.1, siendo  $y_{est}$  el índice BIS estimado durante todo el tiempo de control y  $y_{ref}$  el valor de BIS objetivo o referencia (50).

$$PE = \frac{y_{est} - y_{ref}}{y_{ref}} * 100 \quad (5.1)$$

(ii) Median performance error (MDPE), ecuación 5.2, es una medida de sesgo que describe si los valores medidos de la salida están de forma sistemática por encima o por debajo del valor de referencia.

$$MDPE = \text{median}\{PE_{ij}, j = 1 \dots N_i\} \quad (5.2)$$

(iii) Median absolute performance error (MDAPE), ecuación 5.3, es una medida de la inexactitud del método de control.

$$MDAPE = \text{median}\{|PE|_{ij}, j = 1 \dots N_i\} \quad (5.3)$$

(iv) Wobble index, ecuación 5.4, mide la variabilidad intra-individuo en los errores del desempeño.

$$Wobble = \text{median}\{|PE_{ij} - MDPE_i|, j = 1 \dots N_i\} \quad (5.4)$$

En las ecuaciones 5.2, 5.3 y 5.4,  $i$  representa el número del individuo virtual,  $j$  la medida dentro del período de observación, tiempo de control, y  $N$  el número total de mediciones durante el período de observación.

(v) Global score (GS), ecuación 5.5, refleja el rendimiento general del sistema en lazo cerrado, incluidas las fluctuación del índice BIS.

$$GS = \left( \frac{MDAPE + Wobble}{\% \text{ de tiempo para BIS entre 40 y 60}} \right) * 100 \quad (5.5)$$

De forma complementaria se estima el tiempo de inducción, definido como el tiempo necesario para llevar y mantener el índice BIS en el valor de referencia (igual a 50). Y el porcentaje de tiempo durante el cual el índice BIS se encuentra entre los valores de 40 y 60, rango reportado en la literatura como un adecuado nivel de hipnosis (Bibian, et al., 2005). Un excelente desempeño del sistema de control es caracterizado por un valor muy bajo en las métricas MDAPE, Wobble y GS; y un valor alto en el porcentaje de tiempo en el cual el índice BIS se mantiene en el rango 40 - 60. Todas estas medidas son comúnmente usadas para evaluar el desempeño de sistemas de control en lazo cerrado aplicados en anestesia (Liu, et al., 2011; Puri, et al., 2007; Puri, et al., 2016; Struys, et al., 2004).

### 5.1.1.2. Diseño del controlador predictivo basado en modelos (MPC)

El problema de optimización en el controlador MPC es definido por la ecuación 5.6, con  $k$  siendo el tiempo de muestreo, aquí escogido igual a 24 segundos y  $N$  el horizonte de predicción, establecido igual a 30 muestras (12 minutos). La función objetivo consta de tres sumatorias de términos cuadráticos ponderados dentro del horizonte de predicción. El primer término hace referencia a la diferencia entre el valor del índice BIS objetivo ( $y_{ref}$ ) y el estimado a partir del modelo PK-PD del controlador ( $y$ ), el segundo término minimiza los cambios en la variable manipulada, concentración del fármaco administrado, y por último, el término asociado a los cambios en los estados del modelo PK (compartimientos 1, 2, 3, etc.). Las restricciones del problema de optimización son la dinámica del sistema, ecuaciones diferenciales, representada como función  $F(.)$  que depende de los estados, la entrada y los parámetros del modelo. La relación no lineal  $h(.)$  entre la salida del sistema, índice BIS, y los

estados del modelo, esto es el modelo PD. Los límites de los estados del modelo PK, como límite inferior establecido igual a cero. Los límites de la variable manipulada, seleccionados entre 0 y 5 vol%, este último valor sería la máxima posible concentración administrada del anestésico, y finalmente, la restricción asociada a las condiciones iniciales de los estados dentro del horizonte de predicción. Las ponderaciones de cada uno de estos términos cuadráticos son dadas por las constantes  $w_y$  igual a 1,  $w_u$  igual a 6, y  $w_x$  igual a la matriz identidad de dimensiones  $7 \times 7$  (por el número de estados del modelo PK).

$$\min_{\substack{x_1, \dots, x_{N+1}, \\ u_1, \dots, u_N}} J = \sum_{k=1}^{N+1} w_y (y_k - y_{ref, k})^2 + \sum_{k=1}^N w_u \Delta u_k^2 + \sum_{k=1}^{N+1} w_x \Delta x_k^2 \quad (5.6)$$

s. a :

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= F(x_k, u_k, p) \\ y_k &= h(x_k, u_k, p) \\ x_{min} &\leq x_k \leq x_{max}, \quad \forall k \in [1, N+1] \\ u_{min} &\leq u_k \leq u_{max}, \quad \forall k \in [1, N] \\ x_1 &= x_0 \end{aligned}$$

Como ya se ha mencionado, la selección de parámetros como el tiempo de muestreo y el horizonte de predicción dependen en gran medida de la dinámica del sistema, los valores aquí establecidos están dentro de los valores teóricos probables, igualmente sucede para los límites de las variables de estado y de la variable manipulada (administración del anestésico). No obstante, es necesaria la evaluación de todos estos parámetros desde diferentes puntos de vista, como la visión dada por expertos clínicos y el ajuste estadístico en el proceso de optimización (Savoca & Manca, 2019). Un escenario similar sucede para las constantes de ponderación, la selección de estas constantes ha estado basada en un proceso de prueba y error considerando el balance entre los cambios abruptos de la variable manipulada ( $u$ ) y el tiempo de respuesta. Además, ya que el orden de magnitud para los valores del índice BIS es mayor que el orden de magnitud en los valores de las variables de estado y en los valores de la entrada, se tiene una mayor prioridad al primer término de la función de coste, es decir, a minimizar la diferencia cuadrática entre el valor del BIS calculado por el modelo PK-PD y el BIS de referencia. La comparación entre la prioridad de los términos de la función objetivo según los valores de las constantes de peso puede darse más fácilmente al escalar cada uno de los términos, lo cual suele realizarse durante el diseño del controlador, sin embargo dicho procedimiento de escado no se ha realizado en esta oportunidad.

La representación del sujeto virtual (planta del sistema) se implementa con un modelo PBPK del anestésico inhalado integrado con un modelo PD de interacción (inhalado - opioide) para el efecto de interés, manteniendo la concentración del fármaco opioide igual a cero. Esta última consideración es válida ya que el modelo de interacción PD describe adecuadamente el comportamiento del efecto farmacológico en ausencia de uno de los fármacos. Por otra parte, en el controlador MPC se implementa el modelo PK compartimental clásico para el agente inhalado sevoflurano que se constituye por un sistema de siete ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE), integrado con un modelo PD sigmoidal, o ecuación de Hill, reportado por Soehle et al. (2008). La ecuación 5.7 presenta este modelo.

$$BIS = BIS_0 - BIS_0 \left( \frac{C_{se}^\gamma}{C_{50}^\gamma + C_{se}^\gamma} \right) \quad (5.7)$$

Con  $BIS_0$  siendo el efecto inicial o referencia sin administración del fármaco y reportado con un valor medio igual 92.7,  $C_{50}$  la concentración del sevoflurano en el sitio de efecto que causa un cambio del 50% en el efecto, reportado con un valor medio de 1.13 vol%,  $\gamma$  pendiente o factor de sigmoicidad, con valor medio de 1.82 y  $C_{se}$  (vol%) siendo la concentración del fármaco en el sitio de efecto. El modelo PD seleccionado es representativo para la descripción de la relación concentración sevoflurano - índice BIS, aun así, no es el único y pueden encontrarse estudios similares con estimaciones diferentes en los valores de los parámetros (Ellerkmann, et al., 2004; Mourisse, et al., 2007; Olofsen, et al., 2002). Emplear diferentes modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos en el controlador y en el simulador del paciente permite crear un desajuste o diferencia que se espera observar en una intervención quirúrgica real.

### 5.1.1.3. Diseño del estimador de estados por horizonte móvil (MHE)

La técnica de estimación de estados por horizonte móvil emplea una ventana de tiempo finita de muestras pasadas que incluyen las salidas del sistema ( $y$ ), las entradas ( $u$ ) y los estados observables ( $x$ ), para predecir por completo los estados del sistema ( $\hat{x}$ ) en un tiempo siguiente, en especial aquellos estados que no pueden ser cuantificados; lo anterior es realizado mediante la optimización de una función de coste. La ventana de tiempo se desplaza en el tiempo y se repite el proceso (figura 5.2).

El sistema estudiado y que se busca controlar puede definirse por el par de ecuaciones presentadas en 5.8, donde el siguiente estado en el tiempo depende de  $F(\cdot)$ , el sistema dinámico de ecuaciones diferenciales con  $x$  estados (compartimientos),  $u$  entrada y  $p$  parámetros, además de la salida  $y$ , en este caso el índice BIS definido por la función  $h(\cdot)$ , que sería el modelo PD no lineal, que depende solo de un estado del sistema de ecuaciones diferenciales (concentración en el sitio de acción). Las variables  $z_k$  y  $v_k$  representan componentes de ruido que alteran las variables de estado y la salida del sistema.

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= F(x_k, u_k, p_k) + z_k, \\ y_k &= h(x_k, u_k, p_k) + v_k \end{aligned} \quad (5.8)$$

El problema de optimización en la estimación de estados por horizonte móvil es muy similar al desarrollado en el controlador MPC, la ecuación 5.9 define la función objetivo a minimizar. En primer lugar se observa que las restricciones de este problema son las mismas que para el controlador, resaltando la dinámica del proceso  $F(\cdot)$  y la función no lineal  $h(\cdot)$  para describir la salida del sistema. Los modelos PK y PD en el estimador de estados deben ser los mismos que se implementan en el controlador MPC. La función objetivo igualmente se compone de sumatorias de términos cuadráticos dentro de una ventana de tiempo  $N_{MHE}$ , esta ventana móvil que de cierta forma mira hacia el “pasado”, en contraste con el controlador MPC que lo hace hacia el “futuro”, tiene un tamaño de 10 muestras, lo cual, al contar con un

muestreo de 24 segundos se tiene un tamaño de  $N_{MHE}$  igual 4 minutos. Una vez más, la selección de este parámetro es determinante en el desempeño del estimador y depende en gran medida de la dinámica del sistema. El primer término de esta función de coste es la diferencia al cuadrado de la salida medida de la planta ( $y_{med}$ ), el índice BIS que se obtiene del sujeto virtual, y la salida calculada ( $y$ ) por el estimador de estados MHE. El segundo término es la diferencia entre el estado observado ( $x_{med}$ ), en este caso solo la concentración del anestésico espirada medida desde la máquina de anestesia, y el estado calculado por el estimador. Los dos últimos términos son equivalentes a los de la función objetivo del controlador MPC, que determinan los cambios en la variable manipulada o concentración administrada del anestésico y los cambios en los estados no observables (concentración del anestésico en los compartimientos 2, 3, ..., sitio de acción, etc.)

$$\min_{\substack{x_1, \dots, x_{N_{MHE}+1}, \\ u_1, \dots, u_{N_{MHE}}}} J = \sum_{k=1}^{N_{MHE}+1} w_y (y_k - y_{med, k})^2 + \sum_{k=1}^{N_{MHE}+1} w_{x,obs} (x_{obs, k} - x_{med, k})^2 + \sum_{k=1}^{N_{MHE}} w_u \Delta u_k^2 + \sum_{k=1}^{N_{MHE}+1} w_x \Delta x_k^2 \quad (5.9)$$

s. a :

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= F(x_k, u_k, p) \\ y_k &= h(x_k, u_k, p) \\ x_{min} &\leq x_k \leq x_{max}, \quad \forall k \in [1, N_{MHE} + 1] \\ u_{min} &\leq u_k \leq u_{max}, \quad \forall k \in [1, N_{MHE}] \end{aligned}$$

Los pesos en cada uno de los términos de la función objetivo se establecen con valores de:  $w_y = I$ ,  $w_{x,obs} = 4$ ,  $w_u = 2$ , y  $w_x$  matriz identidad de tamaño  $6 \times 6$  (seis estados del modelo, ya que el estado referente a la concentración espirada es observable). El método de selección para estos parámetros de ponderación, sus consideraciones, limitaciones y posibles alternativas son las mismas que se han comentado en el caso del controlador MPC.

Antes de implementar por completo el sistema de control en lazo cerrado con todos sus componentes principales (controlador MPC, estimador MHE, simulador individuos), es posible simular y probar el estimador de estados en un lazo abierto, tal como se ilustra en la figura 5.4, considerando una entrada, dosificación, particular dentro de los rangos clínicos aceptables.

#### 5.1.1.4. Software y códigos

Los análisis y simulaciones fueron implementados en Python v.3.8 con el framework de optimización numérica CasADi v.3.5.5 (Andersson, et al., 2018), empleando el método de Runge-Kutta para la

integración y solución del sistema de ecuaciones diferenciales y el solucionador Ipopt (Wächter & Biegler, 2006) para el problema de optimización no lineal.

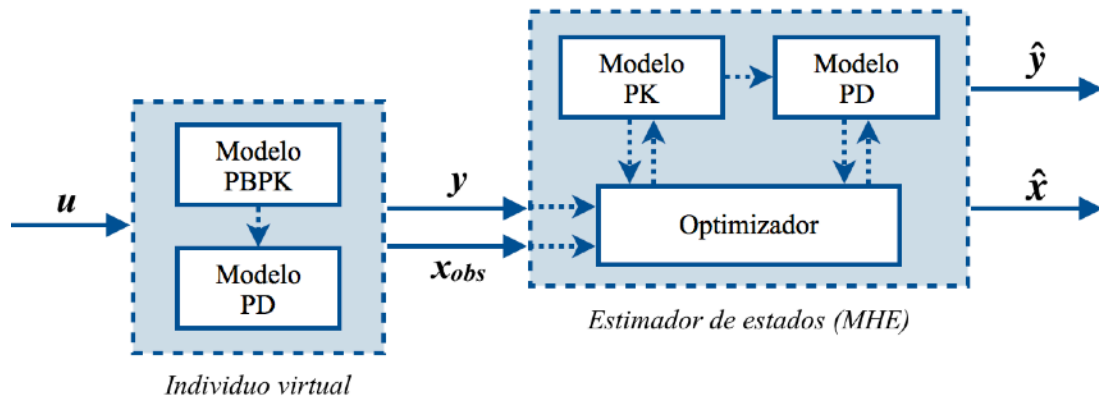


Figura 5.4. Diagrama de bloques para pruebas en el estimador de estados (MHE) en lazo abierto. Los componentes principales son: Un bloque para representar un paciente virtual (conformado por modelos PBPK y PD del fármaco inhalado) y un bloque para el estimador de estados del sistema (constituido con una función objetivo a optimizar y los modelos PK y PD del fármaco inhalado)

## 5.2. Implementación y simulación del control MPC en sistema SISO

En primer lugar se presenta el comportamiento del estimador de estados MHE en lazo abierto, según como se ilustra en la figura 5.4, para seguir la salida (índice BIS) de un sujeto virtual (representado por el modelo PBPK-PD). En la figura 5.5 (parte izquierda) la línea azul simboliza el índice BIS del sujeto virtual con el ruido gaussiano propio de la señal ante un perfil de dosificación que mantiene los valores del BIS próximos a 50, para este caso no se incluye ningún tipo de perturbación en la señal. Entre tanto, la línea naranja representa el BIS obtenido por el estimador de estados. En la Figura 5.5 derecha se tienen las mismas condiciones que el caso anteriormente mencionado pero incluyendo perturbaciones en la respuesta del BIS, éstas perturbaciones pueden ser interpretadas como estimulaciones (intubación, incisiones, etc.) al paciente; la línea gris a trazos describe la magnitud y la duración de dichas perturbaciones. En ambos casos se puede observar que la estimación obtenida por MHE sigue de forma adecuada la tendencia del índice BIS del sujeto virtual, pero resultando en una señal del BIS estimado más suavizado. Si bien solo se presenta el comportamiento para un sujeto virtual los resultados son análogos para el resto de los sujetos virtuales reportados en la tabla 5.1.

Una vez realizadas las pruebas con el estimador de estados MHE en lazo abierto, el siguiente paso es la implementación del sistema de control en lazo cerrado con todos los componentes, como se ilustra en la figura 5.3. En primer lugar se evalúa la fase de inducción, cuyo ideal es llevar en el menor tiempo posible el índice BIS al valor de referencia, evitando oscilaciones alrededor de este valor. Para el controlador propuesto, el tiempo promedio en la población virtual para llevar el índice BIS desde el valor inicial (sin administración del fármaco) hasta un valor igual a 50, es de  $2.05 \pm 0.51$  min., la figura 5.6 muestra el proceso de inducción en tres de los sujetos virtuales, con el fin de hacer clara la visualización. En el



quirófano durante un procedimiento quirúrgico real, el tiempo de inducción de la anestesia es de unos pocos minutos (Bibian, et al., 2005), y en otros estudios de simulación de sistemas en lazo cerrado el tiempo de inducción se acerca a los resultados acá obtenidos (Ionescu, et al., 2014; Savoca & Manca, 2019).

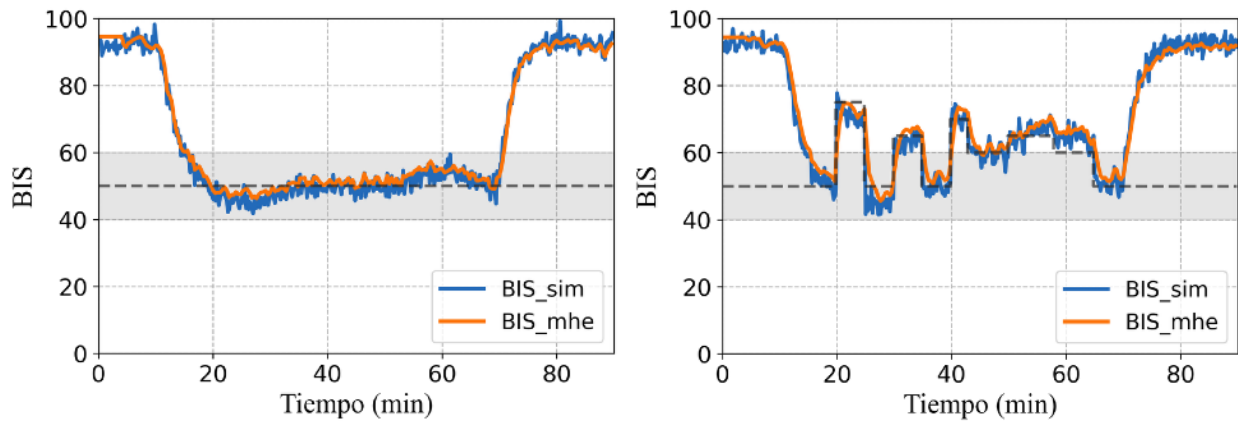


Figura 5.5. Simulación del estimador de estados (MHE) en lazo abierto durante 90 minutos. Línea azul (*BIS\_sim*) muestra el comportamiento del BIS obtenido como respuesta del modelo PBPK-PD ante un perfil de dosificación particular y la línea naranja (*BIS\_mhe*) la estimación obtenida con el estimador de estados. Izquierda: No se incluyen eventos de estimulación en la simulación. Derecha: Se incluyen eventos de estimulación sin ningún tipo de control. La línea gris a trazos representa dichas estimulaciones desde un nivel de referencia para el BIS igual a 50.

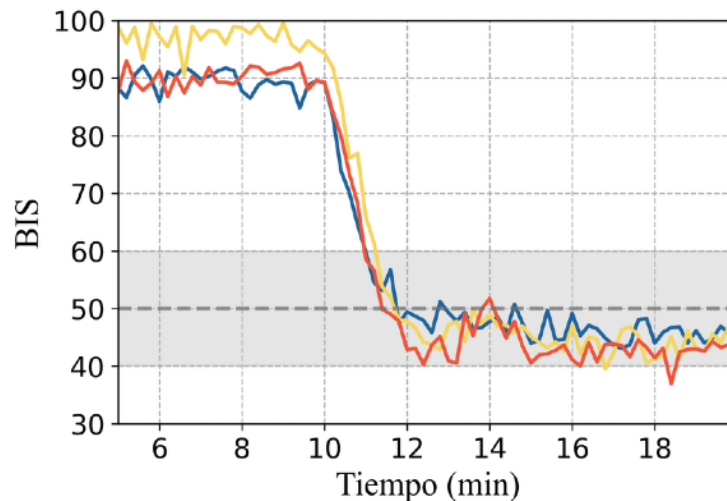
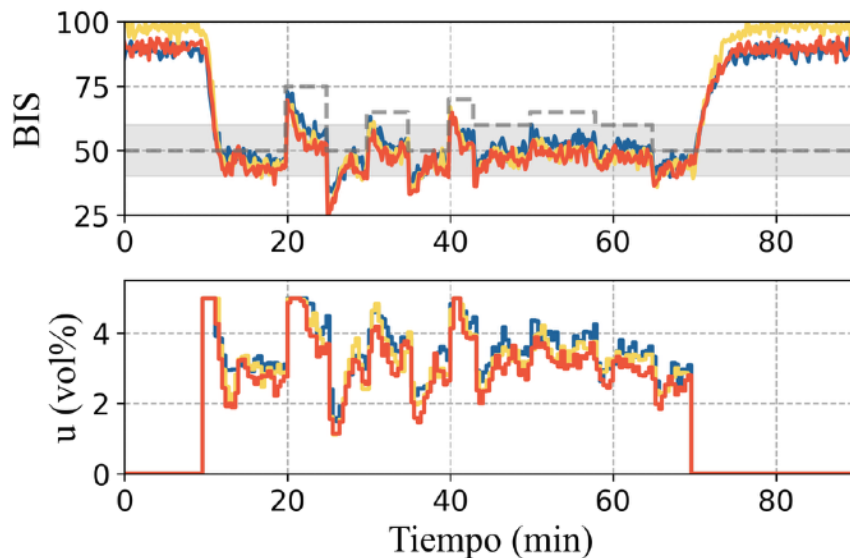


Figura 5.6. Simulación de la fase de inducción. A partir del minuto 10 se comienza la administración del fármaco inhalado con el control en lazo cerrado. La línea a trazos a un nivel del BIS igual a 50 representa la referencia establecida y el área gris entre 40 y 60 representa el rango recomendado para el BIS. Se presentan tres sujetos virtuales para facilitar la visualización.

La figura 5.7 muestra la simulación completa de un proceso quirúrgico donde el controlador MPC en lazo cerrado determina la administración del anestésico inhalado. En total se presentan 90 minutos de simulación de los cuales 60 corresponden al control en lazo cerrado. El accionar del controlador comienza en el minuto 10 y se detiene en el minuto 70, para dar inicio así a la fase de recuperación. Durante el período de control se incluyen diferentes tipos de perturbaciones con magnitud y tiempo de duración variables, con el objetivo de hacer la simulación más realista. En la figura 5.7 superior se presenta el índice BIS, variable control, para tres de los sujetos virtuales pertenecientes a la tabla 5.1. El área gris determina el rango entre 40 y 60 que representa teóricamente una región adecuada para la hipnosis durante la anestesia general, entre tanto la línea gris a trazos a un nivel del BIS igual a 50 incluye la magnitud y duración de las perturbaciones en la señal BIS. En la figura 5.7 inferior se tiene el perfil de administración del agente inhalado establecido por el controlador MPC, para cada uno de los tres sujetos virtuales. Se evidencia que luego de cada estímulo el controlador actúa de manera inmediata, aumentando la concentración del fármaco inhalado, para recuperar el nivel del BIS lo más próximo a la referencia deseada. Dado que se detiene de manera abrupta la estimulación hay presencia de sobredosificación, pero una vez más el controlador ajusta la concentración de entrada. De forma general, el índice BIS se mantiene dentro del rango idóneo, como posteriormente se comprueba cuantitativamente. En presencia de la estimulación la concentración administrada alcanza el límite superior establecido en las restricciones del problema, dicho límite puede ser flexibilizado de acuerdo al conocimiento de los expertos clínicos, así mismo con los demás parámetros y límites de funcionamiento de las variables en el controlador y en el estimador de estados. Otro aspecto que se observa es la consistencia entre el comportamiento del BIS y la dosificación obtenida desde el controlador.



*Figura 5.7. Simulación del proceso de anestesia general bajo el control en lazo cerrado, la acción del controlador comienza en el minutos 10 y finaliza en el minuto 70, en total se presentan 90 minutos de simulación para incluir la fase de recuperación. Arriba: Comportamiento del índice BIS (variable controlada) con la adición de ruido, la línea gris a trazos representa el perfil de estimulación al rededor del nivel de referencia (BIS igual a 50) y el área gris representa el rango recomendado para el BIS entre 40 y 60. Abajo: Comportamiento obtenido para la administración del fármaco inhalado ( $u$ ) (variable manipulada). Se presentan las respuestas de tres sujetos virtuales para facilitar la visualización.*

Por último, se tienen las estimaciones de las medidas de desempeño promedio dentro de los once sujetos virtuales evaluados. El porcentaje promedio de tiempo para el cual el BIS se mantiene entre 40 y 60 es de  $85.33 \pm 1.97$  %, idealmente esta estimación debería ser lo más alta posible (100%). El valor de MDPE promedio es de  $-3.806 \pm 2.873$ , lo cual indica que el sistema control tiende a llevar el índice BIS ligeramente por debajo de su valor de referencia. Para la medida MDAPE se tiene un valor igual a  $8.502 \pm 0.974$ , el índice Wobble promedio en la población es de  $7.395 \pm 0.562$  y la métrica GS promedio igual a  $18.649 \pm 1.478$ . Para un excelente desempeño del sistema en lazo cerrado estas tres últimas métricas deban ser lo más bajas posible. Dados estos resultados y los reportes de evaluación en otros sistemas de control en lazo cerrado (Ionescu, et al., 2008; Liu, et al., 2011; Puri, et al., 2016; Struys, et al., 2004; West, et al., 2013) los valores de las métricas son consistentes con el desempeño de un sistema de control fisiológico en lazo cerrado.

### 5.3. Conclusiones

En este capítulo se ha presentado el diseño y la implementación *In Silico* de un sistema de control en lazo cerrado para la administración de un anestésico inhalado, en específico el fármaco sevoflurano. Tal sistema de control se fundamenta en la combinación de un controlador basado en modelo (MPC) y un estimador de estados por horizonte móvil (MHE). En general el desempeño del control es adecuado de acuerdo a diferentes métricas estándar para tal fin, además los comportamientos de la variable control (BIS) y de la variable manipulada (concentración administrada del fármaco) se ajustan a la evidencia encontrada en otros estudios de control en anestesia disponibles en la literatura.

Al emplear diferentes modelos farmacológicos para la individualización del paciente virtual (planta del sistema), en este caso a través de los modelos PBPK y PD interacción, se añade el desajuste o discrepancia con los modelos usados en el controlador y el estimador, escenario que se encuentra en la experiencia real y en futuras etapas de desarrollo, demostrando ser una práctica adecuada y recomendable para fases iniciales de investigación en sistemas de control fisiológico en lazo cerrado.

Un tema importante en el diseño del sistema de control es la identificación de los parámetros que lleven al mejor rendimiento del controlador y del estimador, estos parámetros incluyen los pesos de ponderación en las funciones objetivo, las tasas de muestreo, el horizonte de predicción, la ventana de tiempo a considerar en el estimador de estados, entre otros. Idealmente debe aplicarse una metodología sistemática que permita explorar un amplio espacio de valores en cada uno de los parámetros y su interacción con otros.

Igualmente, es necesario ampliar la población virtual en la que se ha probado el sistema de control, esto incluye el número de individuos y la variabilidad de estos. Además, está por explorar la estructura de las funciones objetivo con relación a la inclusión de posibles parámetros variables dentro de los modelos PK y PD que implementan el controlador MPC y el estimador MHE, es decir, debido a la flexibilidad a la hora de proponer las funciones objetivos, y conociendo los parámetros que tienen mayor influencia en la salida de los modelos PK y PD, se pueden incluir como variables para ser optimizados y mejorar el rendimiento, la precisión y la estabilidad del sistema de control.

## 6. Conclusiones finales, investigaciones futuras y aportes científicos realizados

### 6.1. Conclusiones generales

En este trabajo de investigación se ha abordado el tema de control fisiológico en lazo cerrado con un enfoque en los modelos farmacológicos que representan diversos y complejos fenómenos fisiológicos cuando se administran fármacos, en específico para el proceso de la anestesia general. En primer lugar se han seleccionado distintas aproximaciones de los modelos farmacocinéticos, compartimentales clásicos (PK) y basados en la fisiología (PBPK), tanto para un anestésico inhalado como para un fármaco analgésico intravenoso que fundamentan la técnica de anestesia general balanceada. También se han escogido modelos farmacodinámicos (PD) de interacción para efectos clínicos relevantes asociados a las componentes de hipnosis y analgesia. El entendimiento y la implementación de estos modelos farmacológicos es fundamental para los análisis posteriores, ya que el planteamiento del proyecto es dado desde una visión *In Silico*.

La aproximación *In Silico* es un área que hoy en día cobra mayor relevancia con múltiples y aceptados beneficios, por ejemplo, en la reducción de costos económicos y tiempos de investigación; brinda seguridad en pruebas posteriores con seres vivos, animales y humanos, con gran potencial para resolver inquietudes de índole ético; y permitiendo evaluar escenarios que en la práctica son difíciles o imposibles de experimentar. En particular, para el desarrollo de dispositivos de control fisiológico en lazo cerrado las pruebas de simulación o *In Silico* son una etapa inicial imprescindible. No obstante, este tipo de aproximación debe cumplir diversas exigencias, estando el requerimiento principal que el escenario de simulación represente los fenómenos reales de una forma adecuada.

Los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos escogidos fueron evaluados en relación a la variabilidad, identificando los parámetros de estos que tienen una mayor influencia en la salida, el medio seleccionado para tal fin fue al análisis de sensibilidad global (GSA) a través del método Sobol, que se fundamenta en la descomposición de la varianza de la salida de los modelos y la cuantificación del aporte de los parámetros a esta varianza. Es importante resaltar el caso de los modelos farmacocinéticos basados en fisiología (PBPK), donde la identificación de los parámetros más influyentes es congruente con la evidencia teórica y experimental reportada en la literatura. Para el anestésico inhalado los parámetros asociados al sistema cardiorrespiratorio presentaron la mayor influencia, mientras que para el opioide los parámetros ligados al metabolismo del fármaco en sangre fueron los determinantes en la variabilidad de la salida del modelo. Para el caso de los demás modelos, PK clásicos y PD de interacción (que se basan en una extensión de la ecuación sigmoideal de Hill) es más difícil una interpretación desde un punto de vista

fisiológico; sin embargo, la identificación de los parámetros más decisivos en la salida sigue siendo válida y de gran utilidad.

El siguiente paso fue la generación de una población de individuos virtuales que representen la variabilidad intrínseca de los procesos fisiológicos generados durante el proceso de la anestesia general; si bien la metodología empleada para tal fin hace supuestos considerando un conocimiento teórico, se logró implementar de una forma eficiente y adecuada que puede ser extendida y aplicada con información experimental. La creación de la población virtual en los modelos PBPK-PD se obtuvo optimizando solo unos cuantos parámetros, los identificados como más influyentes en la sección previa del análisis de sensibilidad, dicha optimización estaba restringida a respetar la variabilidad esperada en diversas salidas de los modelos farmacológicos. Esta población virtual cumple un papel fundamental en el diseño y en las pruebas del sistema de control en lazo cerrado posteriormente propuesto, primordialmente representando la planta del sistema, es decir, el paciente bajo anestesia. Esta estrategia tiene una importante proyección en el desarrollo de sistemas de control en farmacometría pues permite realizar diseños antes de invertir tiempo y recursos en el registro de datos experimentales, lo cual usualmente limita la realización de interesantes estudios.

Por último, se ha propuesto, diseñado y simulado un sistema de control en lazo cerrado para la administración de los fármacos anestésicos. La aproximación para este sistema hace uso de un modelo PK-PD en el controlador y una rutina de optimización para determinar las mejores acciones de control a ejecutar, esto es, mantener un nivel adecuado de la hipnosis. El control incluye un estimador de estados (MHE) y un controlador (MPC) que se acoplan para cumplir con los objetivos del control. Un importante avance en este trabajo son las simulaciones en el sistema virtual afectado por el ruido y perturbaciones en la variables. Las pruebas de control para mantener la variable respuesta (índice BIS) lo más próxima al valor de referencia, dentro de los límites apropiados y para tomar acciones ante perturbaciones, muestran un buen desempeño y un prometedor punto de partida para el desarrollo más completo de un dispositivo de administración controlada de anestesia.

Si bien el trabajo aquí realizado se ha conducido desde una perspectiva In-Silico, diferentes recomendaciones y apreciaciones pueden ser tenidas en consideración para el ámbito clínico. Por ejemplo, el uso, las limitaciones y el alcance de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos está condicionado bajo la metodología empleada para su desarrollo, según los supuestos realizados, la población estudiada, los objetivos del modelado, entre otros. De aquí la importancia del modelado matemático de los fenómenos farmacológicos desde sus variadas perspectivas y la búsqueda de modelos más robustos y completos. De forma similar sucede con el sistema de control, la aplicación en el ámbito clínico requiere de un sistema que abarque diversos aspectos de forma sólida, como la seguridad para el paciente, el desempeño eficiente del control, la transparencia del funcionamiento para el personal médico. Todo lo anterior puede ser alcanzado a través del trabajo conjunto en investigación y desarrollo desde las áreas de la ingeniería y la medicina.

## 6.2. Investigaciones futuras

El estudio realizado en este trabajo de grado de maestría destaca diversas cuestiones del control en lazo cerrado de procesos fisiológicos, área de investigación con relevancia vigente e interesantes aplicaciones, en este sentido se proponen diferentes extensiones a ser desarrolladas:

- En relación con el modelado farmacológico se pudo apreciar la necesidad de una mayor cantidad y mejores modelos farmacodinámicos (PD) de interacción, en especial para componentes como la analgesia, esto implica el registro de datos experimentales bajo condiciones reales y la determinación de variables respuesta o efectos farmacológicos con relevancia clínica. Para los modelos farmacocinéticos (PK y PBPK) se encuentra el requisito de la evaluación en amplias poblaciones y diferentes condiciones de uso, lo que puede implicar un reajuste en la estimación de los parámetros de estos modelos e incluso modificaciones en su estructura.
- Explorar metodologías para la generación de poblaciones virtuales con mayor detalle, más realistas y más diversas, lo que implica el uso y el contraste con información experimental durante procedimientos reales. Así mismo esto envuelve la cuantificación de la incertidumbre y variabilidad de los modelos farmacológicos considerando las correlaciones entre los parámetros de estos modelos.
- La estrategia de desarrollo de un paciente virtual para estudio de anestésicos podría extrapolarse a otros ámbitos de la farmacometría complementando las bases de datos existentes y de esta forma facilitar la realización de estudios complementarios inclusive en casos en los que se quiera estudiar la interacción entre medicamentos.
- Respecto al control en lazo cerrado se considera la evaluación de la estabilidad en los componentes del sistema a través de métodos rigurosos considerando una amplia gama de escenarios encontrados en la práctica real. También esta la exploración en la estructura de las funciones objetivo de los controladores MPC y estimadores MHE, por ejemplo, incluyendo probablemente parámetros adaptativos de los modelos PK y PD que mejoren el rendimiento del sistema de control. Y por último, el desarrollo de un sistema en conexión con el controlador y el estimador que garantice un control robusto y seguro.

## 6.3. Aportes científicos realizados

De los capítulos 3 y 4 de este trabajo, referentes a la aplicación del análisis de sensibilidad global en los modelos farmacológicos de los anestésicos y a la generación de la población virtual para la representación de la variabilidad, se ha escrito el artículo científico que se encuentra sometido en el Journal of Pharmacokinetics & Pharmacodynamics:

Sánchez, F. & Hernández, A. M. “Global Sensitivity Analysis in Physiologically-Based Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Models of Inhaled and Opioids Anesthetics and Its Application to Generate Virtual Populations”.

Resumen:

The integration between physiologically-based pharmacokinetics (PBPK) models and pharmacodynamics (PD) models makes it possible to describe the absorption, distribution, metabolism and excretion processes of drugs, together with the concentration-response relationship, being a fundamental framework with wide applications in pharmacology. Nevertheless, the enormous complexity of PBPK models and the large number of parameters that define them leads to the need to study and understand how the uncertainty of the parameters affects the variability of the models output. To study this issue, this paper proposes a global sensitivity analysis (GSA) to identify the parameters that have the greatest influence on the response of the model. It has been selected as study cases the PBPK models of an inhaled anesthetic and an analgesic, along with two PD interaction models that describe two relevant clinical effects, hypnosis and analgesia during general anesthesia. The subset of the most relevant parameters found adequately with the GSA method has been optimized for the generation of a virtual population that represents the theoretical output variability of various model responses. The generated virtual population has the potential to be used for the design, development and evaluation of physiological closed-loop control systems.

En relación con el capítulo 5 sobre el sistema de control en lazo cerrado, se ha presentado un artículo en la conferencia científica “Global Medical Engineering and Physics Exchanges Pan American Health Care Exchanges” (GMEPE / PAHCE) 2022:

Sánchez, F. & Hernández, A. M. “Application of Model Predictive Control and Moving Horizon Estimation for the Development of Closed-Loop Inhaled Anesthetics Administration”.

Resumen:

This work presents the simultaneous application of the model predictive control (MPC) and the moving horizon estimation (MHE) for the development and simulation of a closed-loop control system that allows the administration of inhaled anesthetic (sevoflurane), considering the hypnotic depth, through the bispectral index (BIS), as a control variable. The controller and the state estimator implement a PK-PD model that represents the dynamics of the system. The control system is tested in a set of 11 virtual patients generated from a PBPK-PD model and individualized in accordance with demographic characteristics and variations in the values of the PD model parameters. The control strategy developed is characterized by a rapid response to disturbances and a short induction time without overshooting, an appropriate dosage and robustness to bring and maintain the BIS at the reference value. The above is evaluated by means of various quantitative metrics.

## Apéndice: Análisis de sensibilidad por el método Sobol

El método Sobol empleado en el análisis de sensibilidad global se basa en la descomposición de la varianza de la salida del modelo en sumas de varianzas asociadas a los parámetros, y de allí la estimación de diferentes índices. A continuación se describe de forma resumida el método reportado en Sobol' (2001) y analizado con detalle en Satelli, et al. (2008).

Considerar que el modelo de interés es descrito por una función integrable  $y = f(x)$ , con  $x = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)$  siendo el conjunto de parámetros del modelo, donde cada parámetro se encuentra definido en un intervalo finito, el cual puede ser asumido después de una normalización entre  $[0,1]$ , y además con todos los parámetros mutuamente excluyentes.

El modelo puede ser representado en la forma:

$$f(x) = f_0 + \sum_{i=1}^n f_i(x_i) + \sum_{i=1}^n \sum_{i \neq j}^n f_{ij}(x_i, x_j) + \dots + f_{1\dots n}(x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (A1)$$

La cual es denominada como representación factorial o de ANOVA si se satisface la condición:

$$\int f_{i_1, \dots, i_s}(x_{i_1}, \dots, x_{i_s}) dx_k = 0 \quad \text{para } k = i_1, \dots, i_s \quad (A2)$$

$f(x)$  contará con una media ( $f_0$ ) y una varianza ( $D$ ), dadas por:

$$f_0 = \int f(x) dx \quad (A3)$$

$$D = \int f(x)^2 dx - f_0^2 \quad (A4)$$

Los términos en A1 dada la condición A2 son construidos como integrales de  $f(x)$ :

$$f_i(x_i) = \int f(x) \prod_{k \neq i} dx_k - f_0 \quad (A5)$$

$$f_{ij}(x_i, x_j) = \int f(x) \prod_{k \neq i, j} dx_k - f_0 - f_i(x_i) - f_j(x_j) \quad (A6)$$

Y así sucesivamente.



Elevando al cuadrado a ambos lados de la ecuación A1 e integrando, se obtiene

$$D = \sum_{i=1}^k D_i + \sum_{i<j} D_{ij} + \sum_{i<j<l} D_{ijl} + \dots + D_{1,2,\dots,k} \quad (A7)$$

Donde  $D_{i_1\dots i_s} = \int f_{i_1\dots i_s}^2(x_{i_1}, \dots, x_{i_s}) dx_{i_1}, \dots, x_{i_s}$

Es la varianza de  $f_{i_1\dots i_s}(x_{i_1}, \dots, x_{i_s})$ , llamada varianza parcial correspondiente a un subconjunto de parámetros.

Los índices de sensibilidad de Sobol para un subconjunto de parámetros son entonces definidos como:

$$S_{i_1\dots i_s} = \frac{D_{i_1\dots i_s}}{D} \quad (A8)$$

Así,  $S_i = D_i/D$  provee la contribución de primer orden (índice de primer orden o principal) del  $i_{th}$  parámetro a la varianza de salida, y  $S_{ij} = D_{ij}/D$  contribución de segundo orden (índice de segundo orden) de la interacción entre los  $i_{th}$  y  $j_{th}$  parámetros, así sucesivamente con los demás subconjuntos de parámetros. Finalmente, el índice de sensibilidad de orden total, el cual está definido como la suma de todos los índices de sensibilidad:

$$S_{Ti} = S_i + S_{ij \neq i} + \dots + S_{1\dots i\dots s} \quad (A9)$$

Por ejemplo, para un modelo con tres parámetros  $(x_1, x_2, x_3)$ , se pueden construir los índices de sensibilidad de Sobol como:

Para  $x_1$ :

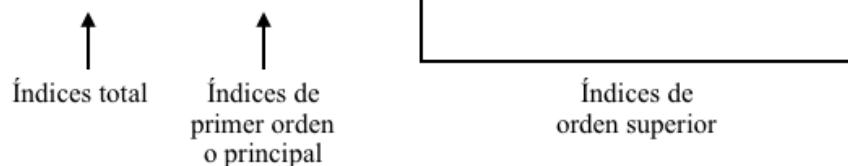
$$S_{T,1} = S_1 + S_{12} + S_{13} + S_{123}$$

$x_2$ :

$$S_{T,2} = S_2 + S_{21} + S_{23} + S_{123}$$

$x_3$ :

$$S_{T,3} = S_3 + S_{31} + S_{32} + S_{123}$$



Además se encuentran propiedades importantes:

$$S_{principal} \leq S_T \leq 1$$

$$S_1 + S_2 + S_3 + S_{12} + S_{13} + S_{23} + S_{123} = 1$$

Como ejemplo de casos extremos se tiene que

$S_{principal,i} = S_{T,i} = 0$  : Significa que la varianza de la salida del modelo no depende del parámetro  $i$ .

$S_{principal,i} = S_{T,i} = 1$  : Significa que la varianza de la salida del modelo solo depende del parámetro  $i$ .

A continuación se presenta un ejemplo de la estimación de los índices de sensibilidad en un modelo farmacocinético (PK) clásico de dos compartimientos, ilustrado en la figura A1 (izquierda) y regido por las ecuaciones A10 y A11, el modelo posee cinco parámetros que representan los volúmenes de los compartimientos y las constantes de transferencia. La figura A1 (derecha) muestra la respuesta, o perfil de concentración en el compartimiento uno, haciendo énfasis en dos indicadores relevantes empleados en el análisis farmacocinético, la concentración máxima ( $C_{max}$ ), la cual es la concentración máxima del fármaco alcanzada en un compartimiento luego de la administración de la dosis, y el tiempo en el cual ocurre la concentración máxima ( $T_{max}$ ), el primer estimador referido es usado en el actual ejemplo como variable respuesta del modelo con el fin de evaluar la influencia de los parámetros en su variabilidad.

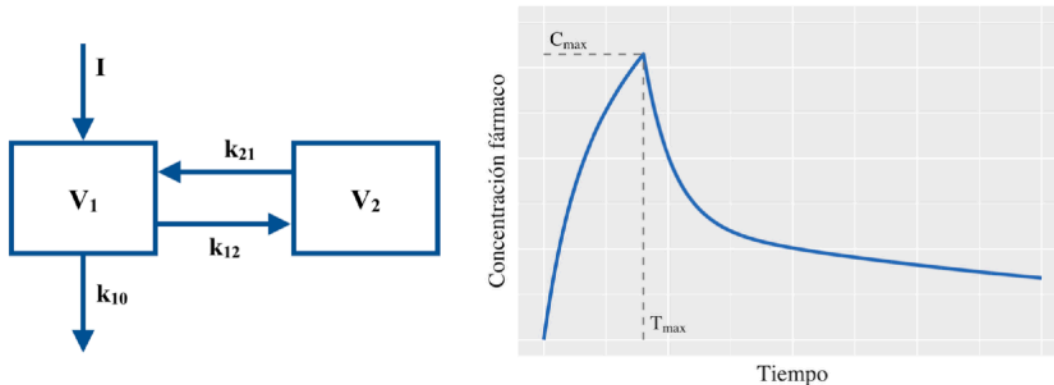


Figura A1. Izquierda: Esquema de modelo farmacocinético (PK) de dos compartimientos. Derecha: Perfil de concentración del fármaco en el compartimiento 1, resaltando dos parámetros farmacocinéticos relevantes,  $C_{max}$ : Concentración máxima en el compartimiento y  $T_{max}$ : Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima.

$$V_1 \frac{dC_1(t)}{dt} = I(t) + k_{21}V_2 C_2 - (k_{12} + k_{10})V_1 C_1 \quad (A10)$$

$$V_2 \frac{dC_2(t)}{dt} = k_{12}V_1 C_1 - k_{21}V_2 C_2 \quad (A11)$$

Los parámetros del modelos PK (ecuaciones A10 y A11) con sus valores de referencia corresponden a  $v_1$  (3.15),  $v_2$  (12.3),  $k_{10}$  (0.368),  $k_{12}$  (1.04),  $k_{21}$  (0.352). Para la estimación de los índices de sensibilidad Sobol de primer orden y de orden total se ha empleado la librería sensitivity v.1.23.1 (Iooss, et al., 2020), en R v.3.6.3, mediante el método “SobolEff”. Este método requiere de un número de evaluaciones del modelo igual a  $(p + I)*n$ , donde  $p$  es el número de parámetros del modelo y  $n$  corresponde al tamaño del muestreo de los parámetros. El intervalo o espacio de muestreo de cada uno de los parámetros en este ejemplo correspondiente a:  $v_1$  (2.76 - 3.54),  $v_2$  (9.78 - 14.8),  $k_{10}$  (0.103 - 0.633),  $k_{12}$  (0.766 - 1.31) y  $k_{21}$  (0.245 - 0.459).

Los resultados del análisis de sensibilidad son presentados en la figura A2, se obtienen los índices de sensibilidad de primer orden y de orden total para cada uno de los parámetros, donde el parámetro  $k_{10}$ , constante de eliminación, es el más relevante en la variabilidad de la salida del modelo (concentración máxima alcanzada), en segundo lugar, los parámetros  $k_{12}$  y  $v_1$  también tiene una influencia significativa en la respuesta, por otra parte, los parámetros con una baja y nula influencia corresponden a  $k_{21}$  y  $v_2$ , respectivamente. Además se aprecia que el índice de sensibilidad de primer orden es casi igual al valor del índice de orden total, de lo cual se infiere que no existe una combinación de parámetros en particular que contribuyan a la varianza de la salida del modelo. Se puede verificar que la suma de los los índices de primer orden de los parámetros es aproximadamente uno, dado que no hay evidencia de interacciones entre parámetros.

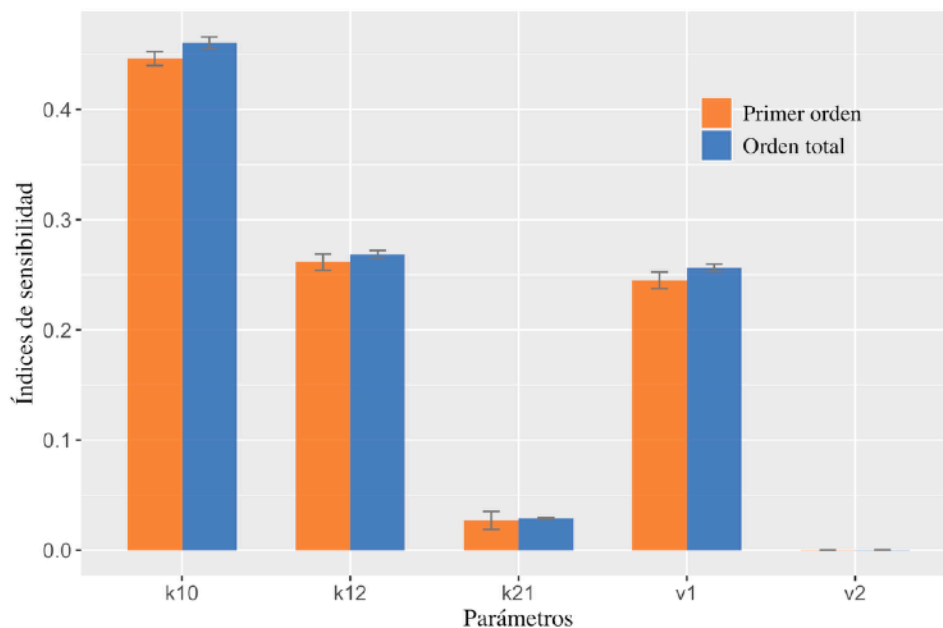


Figura A2. Índices de sensibilidad Sobol de primer orden y de orden total de los cinco parámetros del modelo farmacocinético. Cuanto mayores son los índices de sensibilidad, los parámetros son más relevantes para la respuesta estudiada del modelo.

## Referencias

- Abbiati, R. A., Lamberti, G., Grassi, M., Trotta, F., & Manca, D. (2016). Definition and validation of a patient-individualized physiologically-based pharmacokinetic model. *Computers & Chemical Engineering*, 84, 394–408. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2015.09.018>
- Absalom, A. R., De Keyser, R., & Struys, M. M. R. F. (2011). Closed loop anesthesia: Are we getting close to finding the holy grail? *Anesthesia and Analgesia*, 112(3), 516–518. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318203f5ad>
- Absalom, A. R., Glen, J. B., Zwart, G. J. C., Schnider, T. W., & Struys, M. M. R. F. (2016). Target-Controlled Infusion: A Mature Technology. *Anesthesia and Analgesia*, 122(1), 70–78. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001009>
- Absalom, A. R., & Mason, K. P. (2017). *Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions: A Comprehensive Global Anthology*. Cham, Switzerland: Springer.
- Allen, R., Rieger, T., & Musante, C. (2016). Efficient Generation and Selection of Virtual Populations in Quantitative Systems Pharmacology Models. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 5(3), 140–146. <https://doi.org/10.1002/psp4.12063>
- Anderson, B. J., & Bagshaw, O. (2019). Practicalities of Total Intravenous Anesthesia and Target-controlled Infusion in Children. *Anesthesiology*, 131(1), 164–185. [10.1097/aln.0000000000002657](https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002657)
- Andersson, J. A. E., Gillis, J., Horn, G., Rawlings, J. B., & Diehl, M. (2018). CasADi: a software framework for nonlinear optimization and optimal control. *Mathematical Programming Computation*, 11(1), 1–36. <https://doi.org/10.1007/s12532-018-0139-4>
- Bailey, J. M., & Haddad, W. M. (2005). Drug Dosing Control in Clinical Pharmacology. *IEEE Control Systems*, 25(2), 35–51. <https://doi.org/10.1109/MCS.2005.1411383>
- Bi, S. S., Deng, C. H., Zhou, T. Y., Guan, Z., Li, L., Li, H. Q., ... Lu, W. (2013). Remifentanyl-sevoflurane interaction models of circulatory response to laryngoscopy and circulatory depression. *British Journal of Anaesthesia*, 110(5), 729–740. <https://doi.org/10.1093/bja/aes504>
- Bibian, S., Ries, C. R., Huzmezan, M., & Dumont, G. (2005). Introduction to automated drug delivery in clinical anesthesia. *European Journal of Control*, 11(6), 535–557. <https://doi.org/10.3166/ejc.11.535-557>
- Brioni, J. D., Varughese, S., Ahmed, R., & Bein, B. (2017). A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. *Journal of Anesthesia*, 31(5), 764–778. <https://doi.org/10.1007/s00540-017-2375-6>

- Butterworth, J. F., Mackey, D. C., & Wasnick, J. D. (2013). Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. In Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.109819>
- Camacho, E. & Bordons, C. (2007). Model predictive control (2nd ed.). London: Springer-Verlag Ltd.
- Coleman, R. M., Tousignant-Laflamme, Y., Ouellet, P., Parenteau-Goudreault, É., Cogan, J., & Bourgault, P. (2015). The use of the BISPECTRAL index in the detection of pain in mechanically ventilated adults in the intensive care unit: A review of the literature. *Pain Research and Management*, 20(1). <https://doi.org/10.1155/2015/981419>
- Cortínez, L. I., & Anderson, B. J. (2018). Modeling the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sevoflurane using compartment models in children and adults. *Pediatric Anesthesia*, 28(10), 834–840. <https://doi.org/10.1111/pan.13465>
- Cortínez, L. I., Trocóniz, I. F., Fuentes, R., Gambús, P., Hsu, Y.-W., Altermatt, F., & Muñoz, H. R. (2008). The Influence of Age on the Dynamic Relationship Between End-Tidal Sevoflurane Concentrations and Bispectral Index. *Anesthesia & Analgesia*, 107(5), 1566–1572. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318181f013>
- Cros, A. M., Lopez, C., Kandel, T., & Sztark, F. (2000). Determination of sevoflurane alveolar concentration for tracheal intubation with remifentanyl, and no muscle relaxant. *Anaesthesia*, 55(10), 965–969. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2000.01538.x>
- De Hert, S., & Moerman, A. (2015). Sevoflurane. *F1000Research*, 4. [10.12688/f1000research.6288.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.6288.1)
- Delgado-Herrera, L., Ostroff, R. D., & Rogers, S. A. (2006). Sevoflurane: Approaching the Ideal Inhalational Anesthetic A Pharmacologic, Pharmacoeconomic, and Clinical Review. *CNS Drug Reviews*, 7(1), 48–120. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00190.x>
- Denman, W. T., Swanson, E. L., Rosow, D., Ezbicki, K., Connors, P. D., & Rosow, C. E. (2000). Pediatric Evaluation of the Bispectral Index (BIS) Monitor and Correlation of BIS with End-tidal Sevoflurane Concentration in Infants and Children. *Anesthesia & Analgesia*, 9(4), 872–877. <https://doi.org/10.1097/00000539-200004000-00018>
- Duffull, S., & Gulati, A. (2020). Potential Issues With Virtual Populations When Applied to Nonlinear Quantitative Systems Pharmacology Models. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 9(11), 613–616. <https://doi.org/10.1002/psp4.12559>
- Dumont, G. A., & Ansermino, J. M. (2013). Closed-loop control of anesthesia: A primer for anesthesiologists. *Anesthesia and Analgesia*, 117(5), 1130–1138. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182973687>

- Dumont, G. A., Martinez, A., & Ansermino, J. M. (2009). Robust control of depth of anesthesia. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, 23(5), 435–454. <https://doi.org/10.1002/acs.1087>
- Ellerkmann, R. K., Grass, A., Hoeft, A., & Soehle, M. (2013). The Response of the Composite Variability Index to a Standardized Noxious Stimulus During Propofol-Remifentanil Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 116(3), 580–588. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31827ced18>
- Ellerkmann, R. K., Liermann, V.-M., Alves, T. M., Wenningmann, I., Kreuer, S., Wilhelm, W., Roepcke, H., Hoeft, A., & Bruhn, J. (2004). Spectral Entropy and Bispectral Index as Measures of the Electroencephalographic Effects of Sevoflurane. *Anesthesiology*, 101(6), 1275–1282. <https://doi.org/10.1097/00000542-200412000-00006>
- Ellwein, L. M., Tran, H. T., Zapata, C., Novak, V., & Olufsen, M. S. (2008). Sensitivity Analysis and Model Assessment: Mathematical Models for Arterial Blood Flow and Blood Pressure. *Cardiovascular Engineering*, 8(2), 94–108. <https://doi.org/10.1007/s10558-007-9047-3>
- Eskandari, N., van Heusden, K., & Dumont, G. A. (2020). Extended habituating model predictive control of propofol and remifentanil anesthesia. *Biomedical Signal Processing and Control*. 55(1), p. 101656. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2019.101656>
- Gambus, P., & Hendrickx, J.(2020). *Personalized anaesthesia: Targeting physiological systems for optimal effect*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press.
- Gentilini, A., Rossoni-Gerosa, M., Frei, C. W., Wymann, R., Morari, M., Zbinden, A. M., & Schnider, T. W. (2001). Modeling and closed-loop control of hypnosis by means of bispectral index (BIS) with isoflurane. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 48(8), 874–889. <https://doi.org/10.1109/10.936364>
- Ghimenti, S., Di Francesco, F., Onor, M., Stiegel, M. A., Trivella, M. G., Comite, C., ... Pleil, J. D. (2013). Post-operative elimination of sevoflurane anesthetic and hexafluoroisopropanol metabolite in exhaled breath: pharmacokinetic models for assessing liver function. *Journal of Breath Research*, 7(3), 036001. [10.1088/1752-7155/7/3/036001](https://doi.org/10.1088/1752-7155/7/3/036001)
- Glover, F., & Kochenberger, G. A. (2003). *Handbook of metaheuristics*. New York: Kluwer Academic Publishers.
- Greco, W. R., Bravo, G., & Parsons, J. C. (1995). The search for synergy: a critical review from a response surface perspective. *Pharmacological Reviews*, 47(2), 331–385.
- Greco, W. R., Park, H. S., & Rustum, Y. M. (1990). Application of a New Approach for the Quantitation of Drug Synergism to the Combination of cis-Diamminedichloroplatinum and 1-beta-d-Arabinofuranosylecytosine. *Cancer Research*, 50(17), 5318–5327.

- Grüne, L. & Pannek, J. (2017). *Nonlinear model predictive control. Theory and Algorithms* (2nd ed.). Switzerland: Springer International Publishing.
- Hemmerling, T. M., Arbeit, E., Wehbe, M., Cyr, S., Taddei, R., Zaouter, C., & Reilly, C. S. (2013). Evaluation of a novel closed-loop total intravenous anaesthesia drug delivery system: A randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, 110(6), 1031–1039. <https://doi.org/10.1093/bja/aet001>
- Heyse, B., Proost, J. H., Hannivoort, L. N., Eleveld, D. J., Luginbühl, M., Struys, M. M. R. F., & Vereecke, H. E. M. (2014). A Response Surface Model Approach for Continuous Measures of Hypnotic and Analgesic Effect during Sevoflurane–Remifentanyl Interaction. *Anesthesiology*, 120(6), 1390–1399. <https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000180>
- Hsieh, N.-H., Reisfeld, B., Bois, F. Y., & Chiu, W. A. (2018). Applying a Global Sensitivity Analysis Workflow to Improve the Computational Efficiencies in Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00588>
- Ionescu, C. M., Keyser, R. De, Torrico, B. C., Smet, T. De, Struys, M. M. R. F., & Normey-Rico, J. E. (2008). Robust predictive control strategy applied for propofol dosing using BIS as a controlled variable during anesthesia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 55(9), 2161–2170. <https://doi.org/10.1109/TBME.2008.923142>
- Ionescu, C. M., Nascu, I., & De Keyser, R. (2014). Lessons learned from closed loops in engineering: towards a multivariable approach regulating depth of anaesthesia. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 28(6), 537–546. <https://doi.org/10.1007/s10877-013-9535-5>
- Iooss, B., Da Veiga, S., Janon, A., ... Weber, F. (2020). sensitivity: Global Sensitivity Analysis of Model Outputs. R package version 1.23.1. <https://CRAN.R-project.org/package=sensitivity>
- Jeleazcov, C., Schmidt, J., Schmitz, B., Becke, K., & Albrecht, S. (2007). EEG variables as measures of arousal during propofol anaesthesia for general surgery in children: rational selection and age dependence. *British Journal of Anaesthesia*, 99(6), 845–854. <https://doi.org/10.1093/bja/aem275>
- Khodaei, M. J., Candelino, N., Mehrvarz, A., & Jalili, N. (2020). Physiological Closed-Loop Control (PCLC) Systems: Review of a Modern Frontier in Automation. *IEEE Access*, 8, pp. 23965–24005. <https://doi.org/10.1109/access.2020.2968440>
- Kreuer, S., Bruhn, J., Walter, E., Larsen, R., Apfel, C. C., Grundmann, U., Biedler, A., & Wilhelm, W. (2008). Comparative Pharmacodynamic Modeling Using Bispectral and Narcotrend-Index With and Without a Pharmacodynamic Plateau During Sevoflurane Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 106(4), 1171–1181. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181684227>
- Kreuer, S., Bruhn, J., Wilhelm, W., Grundmann, U., Rensing, H., & Ziegeler, S. (2009). Comparative pharmacodynamic modeling of desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 23(5), 299–305. <https://doi.org/10.1007/s10877-009-9196-6>

- Krieger, A., Panoskaltsis, N., Mantalaris, A., Georgiadis, M. C., & Pistikopoulos, E. N. (2012). Analysis of an individualized physiologically based model for anesthesia control. *IFAC Proceedings Volumes*, 45(18), 385–390. <https://doi.org/10.3182/20120829-3-hu-2029.00080>
- Krieger, A., Panoskaltsis, N., Mantalaris, A., Georgiadis, M. C., & Pistikopoulos, E. N. (2014). Modeling and analysis of individualized pharmacokinetics and pharmacodynamics for volatile anesthesia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 61(1), 25–34. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2274816>
- Kubincová, J., Szabóová, A., Podolec, P., Blaško, J., Soják, L., Górová, R., ... Kubinec, R. (2012). Determination of sevoflurane and its metabolite hexafluoroisopropanol by direct injection of human plasma into gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1219, 173-176. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.10.054>
- Kuck, K., & Johnson, K. B. (2017). The three laws of autonomous and closed-loop systems in anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 124(2), 377–380. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001602>
- Liu, N., Chazot, T., Hamada, S., Landais, A., Boichut, N., Dussaussoy, C., ... Fischler, M. (2011). Closed-loop coadministration of propofol and remifentanyl guided by bispectral index: A randomized multicenter study. *Anesthesia and Analgesia*, 112(3), 546–557. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318205680b>
- Manca, D. (2018). *Quantitative systems pharmacology: Models and model-based systems with Applications* (1st ed.). Amsterdam: Elsevier.
- Mathews, D. M., Clark, L., Johansen, J., Matute, E., & Seshagiri, C. V. (2012). Increases in Electroencephalogram and Electromyogram Variability Are Associated with an Increased Incidence of Intraoperative Somatic Response. *Anesthesia & Analgesia*, 114(4), 759–770. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3182455ac2>
- Miller, R. D., Cohen, N. H., Eriksson, L. I., Fleisher, L. A., Wiener-Kronish, J. P., & Young, W. L. (2015). *Miller's anesthesia*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.
- Minto, C. F., Schnider, T. W., Egan, T. D., Youngs, E., Lemmens, H. J. M., Gambus, P. L., ... Shafer, S. L. (1997). Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl I. Model development. *Anesthesiology*, 86(1), 10–23. <https://doi.org/10.1097/00000542-199701000-00004>
- Minto, C. F., Schnider, T. W., Short, T. G., Gregg, K. M., Gentilini, A., & Shafer, S. L. (2000). Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology*, 92(6), 1603–1616. <https://doi.org/10.1097/00000542-200006000-00017>
- Model Predictive Control - MPC technology from ABB. (2021, November 29). Control Systems. <https://new.abb.com/control-systems/features/model-predictive-control-mpc>



- Mourisse, J., Lerou, J., Struys, M., Zwarts, M., & Booij, L. (2007). Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans: 2. BIS and tetanic stimulus-induced withdrawal reflex. *British Journal of Anaesthesia*, 98(6), 746–755. <https://doi.org/10.1093/bja/aem105>
- Naşcu, I., Krieger, A., Ionescu, C. M., & Pistikopoulos, E. N. (2015). Advanced model-based control studies for the induction and maintenance of intravenous anaesthesia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 62(3), 832–841. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2365726>
- Nieuwenhuijs, D. J. F., Olofsen, E., Romberg, R. R., Sarton, E., Ward, D., Engbers, F., Vuyk, J., Mooren, R., Teppema, L. J., & Dahan, A. (2003). Response Surface Modeling of Remifentanil–Propofol Interaction on Cardiorespiratory Control and Bispectral Index. *Anesthesiology*, 98(2), 312–322. <https://doi.org/10.1097/00000542-200302000-00008>
- Olofsen, E., & Dahan, A. (1999). The Dynamic Relationship between End-tidal Sevoflurane and Isoflurane Concentrations and Bispectral Index and Spectral Edge Frequency of the Electroencephalogram. *Anesthesiology*, 90(5), 1345–1353. <https://doi.org/10.1097/00000542-199905000-00019>
- Olofsen, E., Sleight, J. W., & Dahan, A. (2002). The Influence of Remifentanil on the Dynamic Relationship between Sevoflurane and Surrogate Anesthetic Effect Measures Derived from the EEG. *Anesthesiology*, 96(3), 555–564. <https://doi.org/10.1097/00000542-200203000-00009>
- Padula, F., Ionescu, C., Latronico, N., Paltenghi, M., Visioli, A., & Vivacqua, G. (2017). Optimized PID control of depth of hypnosis in anesthesia. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 144(1), 21–35. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.03.013>
- Panzer, O., Moitra, V., & Sladen, R. N. (2011). Pharmacology of Sedative-Analgesic Agents: Dexmedetomidine, Remifentanil, Ketamine, Volatile Anesthetics, and the Role of Peripheral Mu Antagonists. *Anesthesiology Clinics*, 29(4), 587–605. [10.1016/j.anclin.2011.09.002](https://doi.org/10.1016/j.anclin.2011.09.002)
- Parvinian, B., Scully, C., Wiyor, H., Kumar, A., & Weininger, S. (2018). Regulatory considerations for physiological closed-loop controlled medical devices used for automated critical care: Food and drug administration workshop discussion topics. *Anesthesia and Analgesia*, 126(6), 1916–1925. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002329>
- Pasin, L., Nardelli, P., Pintaudi, M., Greco, M., Zambon, M., Cabrini, L., & Zangrillo, A. (2017). Closed-loop delivery systems versus manually controlled administration of total IV Anesthesia: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesia and Analgesia*, 124(2), 456–464. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001394>
- Pezoulas, V. C., Grigoriadis, G. I., Tachos, N. S., Barlocco, F., Olivotto, I., & Fotiadis, D. I. (2020). Generation of virtual patient data for in-silico cardiomyopathies drug development using tree ensembles: a comparative study. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in*

Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2020, 5343–5346. <https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9176567>

- Polterauer, P., Kirchsteiger, H., & del Re, L. (2015). State observation with guaranteed confidence regions through sign perturbed sums. In 2015 54th IEEE Conference on Decision and Control (CDC). 2015 54th IEEE Conference on Decision and Control (CDC). IEEE. <https://doi.org/10.1109/cdc.2015.7403107>
- Punjasawadwong, Y., Phongchiewboon, A., & Bunchungmongkol, N. (2014). Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. In Cochrane Database of Systematic Reviews. Wiley. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003843.pub3>
- Puri, G. D., Kumar, B., & Aveek, J. (2007). Closed-Loop Anaesthesia Delivery System (CLADSTM) using Bispectral Index: A Performance Assessment Study. *Anaesthesia and Intensive Care*, 35(3), 357–362. <https://doi.org/10.1177/0310057x0703500306>
- Puri, G. D., Mathew, P. J., Biswas, I., Dutta, A., Sood, J., Gombar, S., ... Singh, G. (2016). A Multicenter Evaluation of a Closed-Loop Anesthesia Delivery System: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesia and Analgesia*, 122(1), 106–114. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000769>
- Raković, S. V. & Levine, W. S. (2019). *Handbook of Model Predictive Control* (1st ed.). Switzerland: Springer International Publishing.
- Rieger, T. R., Allen, R. J., Bystricky, L., Chen, Y., Colopy, G. W., Cui, Y., Gonzalez, A., Liu, Y., White, R. D., Everett, R. A., Banks, H. T., & Musante, C. J. (2018). Improving the generation and selection of virtual populations in quantitative systems pharmacology models. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 139, 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.06.002>
- Rinehart, J., Liu, N., Alexander, B., & Cannesson, M. (2012). Closed-loop systems in anesthesia: Is there a potential for closed-loop fluid management and hemodynamic optimization? *Anesthesia and Analgesia*, 114(1), 130–143. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318230e9e0>
- Sahinovic, M. M., Eleveld, D. J., Kalmar, A. F., Heeremans, E. H., De Smet, T., Ir, Seshagiri, C. V., Absalom, A. R., Vereecke, H. E. M., & Struys, M. M. R. F. (2014). Accuracy of the Composite Variability Index as a Measure of the Balance Between Nociception and Antinociception During Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 119(2), 288–301. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000000274>
- Saltelli, A. A., Ratto, M., Andres, T., Campolongo, F., Cariboni, J., Gatelli, D., ... Tarantola, S. (2008). *Global sensitivity analysis: The primer*. England: John Wiley
- Sarrazin, F., Pianosi, F., & Wagener, T. (2016). Global Sensitivity Analysis of environmental models: Convergence and validation. *Environmental Modelling & Software*, 79, 135–152. <https://doi.org/10.1016/j.envsoft.2016.02.005>

- Savoca, A., & Manca, D. (2019). A physiologically-based approach to model-predictive control of anesthesia and analgesia. *Biomedical Signal Processing and Control*, 53, 101553. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2019.04.030>
- Shoushtarian, M., Sahinovic, M. M., Absalom, A. R., Kalmar, A. F., Vereecke, H. E. M., Liley, D. T. J., & Struys, M. M. R. F. (2016). Comparisons of Electroencephalographically Derived Measures of Hypnosis and Antinociception in Response to Standardized Stimuli During Target-Controlled Propofol-Remifentanyl Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 122(2), 382–392. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000001029>
- Sobol', I. M. (2001). Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their Monte Carlo estimates. *Mathematics and Computers in Simulation*, 55(1–3), 271–280. [https://doi.org/10.1016/s0378-4754\(00\)00270-6](https://doi.org/10.1016/s0378-4754(00)00270-6)
- Soehle, M., Ellerkmann, R. K., Grube, M., Kuech, M., Wirz, S., Hoeft, A., & Bruhn, J. (2008). Comparison between Bispectral Index and Patient State Index as Measures of the Electroencephalographic Effects of Sevoflurane. *Anesthesiology*, 109(5), 799–805. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181895fd0>
- Soetaert, K., Petzoldt, T., & Setzer, R. W. (2010). Solving Differential Equations in R: Package deSolve. *Journal of Statistical Software*, 33(9), 1–25. <https://doi.org/10.18637/jss.v033.i09>
- Struys, M. M. R. F., De Smet, T., Glen, J. B., Vereecke, H. E. M., Absalom, A. R., & Schnider, T. W. (2016). The History of Target-Controlled Infusion. *Anesthesia and Analgesia*, 122(1), 56–69. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001008>
- Struys, M. M. R. F., De Smet, T., Greenwald, S., Absalom, A. R., Bingé, S., & Mortier, E. P. (2004). Performance Evaluation of Two Published Closed-loop Control Systems Using Bispectral Index Monitoring. *Anesthesiology*, 100(3), 640–647. <https://doi.org/10.1097/00000542-200403000-00026>
- Struys, M. M. R. F., De Smet, T., Versichelen, L. F. M., Van De Velde, S., Van Den Broecke, R., & Mortier, E. P. (2001). Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus “standard practice” controlled administration. *Anesthesiology*, 95(1), 6–17. <https://doi.org/10.1097/00000542-200107000-00007>
- Struys, M. M. R. F., Sahinovic, M., Lichtenbelt, B. J., Vereecke, H. E. M., & Absalom, A. R. (2011). Optimizing intravenous drug administration by applying pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts. *British Journal of Anaesthesia*, 107(1), 38–47. <https://doi.org/10.1093/bja/aer108>
- Upton, R. N., Foster, D. J. R., & Abuhelwa, A. Y. (2016). An introduction to physiologically-based pharmacokinetic models. *Pediatric Anesthesia*, 26(11), 1036 – 1046. <https://doi.org/10.1111/pan.12995>
- Van de Velde, M., & Carvalho, B. (2016). Remifentanyl for labor analgesia: an evidence-based narrative review. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 25, 66–74. [10.1016/j.ijoa.2015.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2015.12.004)

- Van Den Berg, J. P., Vereecke, H. E. M., Proost, J. H., Eleveld, D. J., Wietasch, J. K. G., Absalom, A. R., & Struys, M. M. R. F. (2017). Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in anaesthesia. A review of current knowledge and how it can be used to optimize anaesthetic drug administration. *British Journal of Anaesthesia*, 118(1), 44–57. <https://doi.org/10.1093/bja/aew312>
- Van Heusden, K., Dumont, G. A., Soltesz, K., Petersen, C. L., Umedaly, A., West, N., & Ansermino, J. M. (2014). Design and clinical evaluation of robust PID control of propofol anesthesia in children. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 22(2), 491–501. <https://doi.org/10.1109/TCST.2013.2260543>
- Wächter, A., & Biegler, L. T. (2006). On the implementation of an interior-point filter line-search algorithm for large-scale nonlinear programming. *Mathematical Programming*, 106(1), 25–57. <https://doi.org/10.1007/s10107-004-0559-y>
- West, N., Dumont, G. A., van Heusden, K., Petersen, C. L., Khosravi, S., Soltesz, K., Umedaly, A., Reimer, E., & Ansermino, J. M. (2013). Robust closed-loop control of induction and maintenance of propofol anesthesia in children. *Pediatric Anesthesia*, 23(8), 712–719. <https://doi.org/10.1111/pan.12183>
- Wilches Visbal, J. H., & Da Costa, A. M. (2019). Algoritmo de recocido simulado generalizado para Matlab. *Ingeniería y Ciencia*, 15(30), 117–140. <https://doi.org/10.17230/ingciencia.15.30.6>
- Xiang, Y., Gubian, S., Suomela, B., & Hoeng, J. (2013). Generalized Simulated Annealing for Global Optimization: The GenSA Package. *The R Journal*, 5(1), 13. <https://doi.org/10.32614/rj-2013-002>
- Yasuda, N., Lockhart, S. H., Eger, E. I., II, Weiskopf, R. B., Liu, J., Laster, M., Taheri, S., & Peterson, N. A. (1991). Comparison of Kinetics of Sevoflurane and Isoflurane in Humans. *Anesthesia & Analgesia*, 72(3), 316-324. <https://doi.org/10.1213/00000539-199103000-00007>
- Yasuda, N., Targ, A.G., & Eger, E.I. (1989). Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesthesia and analgesia*, 69(3), 370-373.
- Zhang, X., Trame, M., Lesko, L., & Schmidt, S. (2015). Sobol Sensitivity Analysis: A Tool to Guide the Development and Evaluation of Systems Pharmacology Models. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 4(2), 69–79. <https://doi.org/10.1002/psp4.6>
- Zi, Z. (2011). Sensitivity analysis approaches applied to systems biology models. *IET Systems Biology*, 5(6), 336–346. <https://doi.org/10.1049/iet-syb.2011.0015>