

Infusiones controladas por objetivo y sistemas de circuito cerrado: límites en expansión

Target-controlled infusions and closed-loop systems: expansion limits

Antonio Ismael Aparicio Morales^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6899-342X>

¹Complejo Científico Ortopédico Internacional “Frank País”. La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia. aiam@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: La administración manual en bolo ha evolucionado desde la infusión volumétrica basada en regímenes farmacológicos estandarizados, hasta los sistemas de infusión controlada por objetivo y los más sofisticados sistemas de circuito cerrado.

Objetivo: Describir los principios tecnológicos y aplicaciones clínicas extendidas de la infusión controlada por objetivo y los sistemas de circuito cerrado.

Métodos: Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, en bases de datos científicas como Cochrane Database of Systematic Reviews, Pubmed/Medline, EMBASE, Scopus, Web of Science, EBSCOhost, Science Direct, OVID y el buscador académico Google Scholar, en el mes de septiembre del año 2020.

Desarrollo: La disponibilidad y portabilidad de dispositivos electrónicos con capacidad de procesamiento avanzado a precios relativamente accesibles, el perfeccionamiento del aprendizaje automático e inteligencia artificial aplicado a las decisiones médicas, y las iteraciones tecnológicas complejas incorporadas en los sistemas de circuito abierto y cerrado, desarrollados originalmente en el campo de la Anestesiología, han posibilitado su expansión a otras especialidades y entornos clínicos tan disímiles como el tratamiento de la diabetes mellitus, administración de fármacos antineoplásicos, ventilación mecánica, control de las variables hemodinámicas y la terapia antimicrobiana en pacientes críticos.

Conclusiones: La infusión controlada por objetivo y los sistemas de circuito cerrado se han convertido en tecnologías maduras, seguras y viables, aplicadas clínicamente en múltiples naciones y escenarios, con un desempeño superior a los sistemas manuales tradicionales.

Palabras clave: anestesia total intravenosa; infusión controlada por objetivo; sistema de circuito cerrado.

ABSTRACT

Introduction: Manual bolus administration has evolved from volumetric infusion based on standardized pharmacological regimens to target-controlled infusion systems and the most sophisticated closed-loop systems.

Objective: To describe the technological principles and extended clinical applications of target-controlled infusion and closed-loop systems.

Methods: A nonsystematic review of the literature was carried out, during September 2020, in scientific databases such as *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Pubmed/Medline*, *EMBASE*, *Scopus*, *Web of Science*, *EBSCOhost*, *Science Direct*, *OVID* and the academic search engine *Google Scholar*.

Development: The availability and portability of electronic devices with advanced processing capacity at relatively affordable prices, the refinement of machine learning and artificial intelligence applied to medical decisions, as well as the complex technological iterations incorporated into open and closed-loop systems, originally developed in the field of anesthesiology, have enabled their expansion to other specialties and clinical settings so diverse as treatment of diabetes mellitus, administration of antineoplastic drugs, mechanical ventilation, control of hemodynamic variables and antimicrobial therapy in critical patients.

Conclusions: Target-controlled infusion and closed-loop systems have become mature, safe and viable technologies, applied clinically in multiple nations and settings, with superior performance compared to traditional manual systems.

Keywords: total intravenous anesthesia; target-controlled infusion; closed-loop system.

Recibido: 27/09/2020

Aprobado: 15/11/2020

Introducción

La administración de fármacos durante la anestesia intravenosa ha sido controlada manualmente por el anesthesiólogo. Las dosis se regulan basadas en las características demográficas del paciente, signos cualitativos (reflejos, movimientos) y cuantitativos (parámetros vitales o ventilatorios), ajustando un esquema de dosis-efecto, impreciso y asociado a múltiples efectos adversos.⁽¹⁾

La administración manual en bolo ha evolucionado desde la infusión volumétrica basada en regímenes farmacológicos estandarizados, hasta los sistemas de infusión controlada por objetivo (*Target-Controlled Infusions*, TCI) y los más sofisticados sistemas de circuito cerrado (*Closed-Loop Systems*, CLS).

Los sistemas TCI se han utilizado durante más de veinte años. Inicialmente, solo estaban disponibles prototipos personalizados, fabricados por equipos de investigación que utilizaban nombres y acrónimos dispares para describirlos. En 1996, un grupo de investigadores propuso una nomenclatura estándar, que incluía el término genérico "*target-controlled infusion*", lo cual coincidió con la aprobación regulatoria en Europa de la primera generación TCI, específicamente diseñada para la administración de Propofol (Diprivan®, AstraZeneca, Macclesfield, Reino Unido), y solo aceptaba jeringas de la marca Diprivan. Luego

de expirar la patente de Diprivan en Europa en 2003, fue introducida la segunda generación de equipos de infusión, llamados TCI libre (*open TCI*), debido a que podía utilizarse cualquier tipo de jeringa, se añaden otros fármacos (remifentanilo, sufentanilo) y varios modelos farmacocinéticos. Desde entonces, la tecnología TCI ha evolucionado desde una herramienta de investigación de grupos de expertos hasta la práctica clínica rutinaria de la anestesiología en más de 90 naciones, con estimaciones de su aplicación en más de 5 000 000 de pacientes anualmente y con ventas de dispositivos comerciales superiores a las 60 000 unidades.^(2,3)

Los sistemas TCI, también nombrados de infusión continua asistida por computador (*Computer Assisted Continuous Infusion*), lineales, o sistemas de circuito abierto (*Open-Loop Systems*), se basan en modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos poblacionales, para calcular un perfil de infusión adecuado y alcanzar la concentración plasmática o en el sitio efecto (por ejemplo: cerebro) de la droga de referencia establecida por el anesthesiólogo.^(1,4,5)

Los sistemas de circuito cerrado (*Closed-Loop Systems*, CLS), también llamados no lineales, o de control por retroalimentación (*Feedback Control Systems*), han sido implementados desde la década de 1950, cuando *Bickford* desarrolló un dispositivo que adecuaba de forma autónoma el mantenimiento de la anestesia según las señales electroencefalográficas.⁽⁶⁾ Realizan la titulación de fármacos hasta alcanzar y mantener un parámetro clínico o paraclínico establecido previamente. Algunos sistemas de circuito cerrado incluyen tecnología TCI en su diseño como parte de la estrategia de control.⁽⁴⁾

Actualmente, la amplia disponibilidad y portabilidad de dispositivos electrónicos con capacidad de procesamiento avanzado a precios accesibles, el perfeccionamiento del aprendizaje automático e inteligencia artificial aplicado a las decisiones médicas,^(7,8) y las iteraciones tecnológicas complejas incorporadas en los sistemas de circuito abierto y cerrado, desarrollados con origen en el campo de la Anestesiología,⁽⁹⁾ han posibilitado su expansión a otras especialidades y entornos clínicos tan disímiles como el tratamiento de la diabetes mellitus,^(10,11,12) administración de fármacos antineoplásicos,⁽¹³⁾ ventilación mecánica,⁽¹⁴⁾ control de las variables hemodinámicas^(15,16,17,18,19) y la terapia antimicrobiana en pacientes críticos.^(20,21,22,23,24)

La presente revisión narrativa tuvo el objetivo de describir los principios tecnológicos y aplicaciones clínicas extendidas de la infusión controlada por objetivo y los sistemas de circuito cerrado.

Métodos

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, en bases de datos científicas como Cochrane Database of Systematic Reviews, Pubmed/Medline, EMBASE, Scopus, Web of Science, EBSCOhost, Science Direct, OVID y el buscador académico Google Scholar, en el mes de septiembre del año 2020.

Se utilizaron como descriptores los consignados en las palabras clave del artículo, en los idiomas inglés y español, combinados con los operadores lógicos.

La búsqueda y selección de artículos se realizó de forma independiente, restringida a revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos, estudios aleatorizados, revisiones no sistemáticas y editoriales, cuyo período de publicación fuera, en lo posible, menor de 5 años. Se estructuró el contenido por acápite en el cual fue plasmada, además, la experiencia del autor.

Infusión controlada por objetivos (*Target-Controlled Infusion, TCI*)

Principios tecnológicos

En la práctica anestésica, las dosis en bolo son típicamente administradas en unidades de miligramos (mg), microgramos (mcg) o nanogramos (ng) ajustadas al peso del paciente. Si se utiliza una infusión continua, se añade el factor tiempo, y los esquemas se concilian a la unidad de medida utilizada, generando ritmos de perfusión estandarizados (mg/Kg/min; mg/Kg/h; mcg/Kg/min; mcg/Kg/h; ng/Kg/min; ng/Kg/h), que son homologados a un volumen horario (mL/h).

La tecnología TCI utiliza un enfoque diferente. En lugar de establecer una tasa o ritmo de infusión, el usuario regula una concentración objetivo para alcanzar un valor definido en un compartimento corporal o tejido diana; proceso intuitivo, debido a su similitud con el principio farmacológico análogo que rige la administración de los anestésicos inhalados, donde se analizan las concentraciones al final de la espiración (*end-tidal*), suponiendo que el órgano diana es el cerebro. Los sistemas TCI modelan la concentración plasmática (C_p) del fármaco, lo cual resulta interesante pues gradualmente la concentración del cerebro (C_e , concentración del sitio efecto) se equilibra con el plasma sanguíneo.⁽³⁾

La característica fundamental de la TCI es que integra el cálculo de las concentraciones del fármaco con el ritmo de infusión requerido para alcanzar la concentración objetivo. Debido a que las concentraciones tisulares de los anestésicos no pueden ser medidas en tiempo real en un quirófano ordinario, el procesador utiliza un modelo farmacocinético-farmacodinámico (Pk-Pd) poblacional incorporado en su software para estimar la C_p y C_e , y regular la tasa de infusión automáticamente, lo que permite al anestesiólogo realizar cambios rápidos y predecibles según los parámetros de referencia o la fase de la intervención quirúrgica.^(3,4,25)

Existen sistemas TCI autorizados por organismos regulatorios oficiales en al menos 96 naciones, Cuba entre ellas. Los dispositivos comerciales contemporáneos principales son manufacturados por las compañías Arcomed (Volumed μ VP 7000; Syramed μ SP 6000 ®), B.Braun (Infusomat Space, Perfusor Space ®), Bionet (PION TCI Pump ®), CareFusion (Alaris PK ®), Fresenius Kabi (Base Primea, Injectomat

TIVA®) y Guangxi Veryark Technology (Concert-I, Concert-II, Concert-CL, TCI III-B®).⁽²⁾

Además, existen otros sistemas TCI no autorizados por los organismos regulatorios, pero que han sido desarrollados por laboratorios de investigación académicos, que resultan de particular interés práctico, avalados por múltiples publicaciones, pues constituyen herramientas de software que pueden ser instaladas en computadoras personales, tabletas y móviles, compatibles con los sistemas operativos más utilizados. Entre los principales se encuentran CATIA, IVA-SIM y Bonn *platform* (Universidad de Bonn, Alemania), TIAC y Leiden *platform* (Universidad de Leiden, Países Bajos), CACI-I y CACI-II (Universidad de Alabama y Universidad de Duke, Estados Unidos), Unnamed (Hospital Real de Bristol, Reino Unido), MINA e *Infusion Toolbox* (Universidad Libre de Bruselas, Bélgica), Diprifusor (Universidad de Glasgow y AstraZeneca, Reino Unido), STANPUMP (Universidad de Stanford, Estados Unidos), PAMO (Hospital Nord, Francia), RUGLOOP (*Rijksuniversiteit Gent*, Países Bajos), STELPUMP (Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica), AnestFusor (Universidad de Chile, Chile) y Asan Pump (Universidad de Asan, Corea del Sur).^(2,3)

Utilidad extendida en Anestesiología y Reanimación

Los modelos Pk-Pd originalmente fueron desarrollados para optimizar la infusión de fármacos anestésicos, analgésicos opioides, y bloqueantes neuromusculares, estableciendo concentraciones dianas objetivas, consistentes para determinados rangos de profundidad anestésica, efectos hemodinámicos y fases de la intervención quirúrgica, entre otros parámetros.

Sin embargo, la posibilidad de controlar las variables farmacocinéticas en tiempo real y adecuar las concentraciones tisulares a determinados efectos clínicos, ha favorecido el desarrollo y generalización de modelos Pk-Pd heterogéneos, distantes de los fármacos “tradicionales”.

Grassin-Delyle y otros⁽²⁶⁾ desarrollaron un modelo farmacocinético bicompartimental para el ácido tranexámico en pacientes pediátricos intervenidos en cirugía cardíaca, en condiciones de normotermia, sin hemofiltración, cuya muestra consistió en 21 pacientes de entre 3 y 8 años de edad, con un rango de peso entre los 5 y 40 Kg. Luego de la simulación se estableció una C_p terapéutica objetivo de 20-30 $\mu\text{g/mL}$ (rango efectivo *in vitro* en la supresión de la actividad fibrinolítica y activación plaquetaria).

Meses después, el mismo autor junto a otros colaboradores publicaron otro modelo farmacocinético bicompartimental para el ácido tranexámico,⁽²⁷⁾ esta vez en pacientes adultos intervenidos en cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar, con una muestra de 61 pacientes con edades entre los 41 y 83 años, y un rango de peso entre 60 y 86 Kg. La simulación posterior estableció una C_p terapéutica objetivo de 150-190 $\mu\text{g/mL}$.

El entorno perioperatorio de la cirugía cardíaca y la derivación cardiopulmonar (DCP), han sido objeto de estudio para el desarrollo de otros modelos farmacocinéticos, como los perfilados para la heparina no fraccionada (HNF).

Jia y otros⁽²⁸⁾ analizaron 41 pacientes sometidos a DCP durante cirugía cardíaca, a los cuales se administraron diversos regímenes de infusión de HNF (bolo inicial de 375 UI/Kg), y se realizó el seguimiento de la anticoagulación mediante la actividad anti-FIIa plasmática. Los resultados sugieren que la HNF administrada durante la DCP sigue una distribución bicompartmental y una curva de eliminación de primer orden, con una vida media inicial aproximada de 90 min. La actividad media *plateau* anti-FIIa durante la DCP fue de 2-19 UI/mL, valores en el rango terapéutico efectivo de la HNF, aunque con una amplia variabilidad interindividual.

Como principal desventaja y sesgo potencial de este estudio, se encuentra el uso de la actividad anti-FIIa para el seguimiento del efecto antitrombótico de la HNF.

Delavenne y otros⁽²⁹⁾ en similares condiciones quirúrgicas, incluyeron 50 pacientes en su muestra, evaluando el efecto anticoagulante a través del Tiempo de Coagulación Activado (TCA) y la actividad anti-FXa. En el primer grupo, utilizaron un bolo inicial de HNF de 300 UI/Kg, seguido de la infusión a 55 UI/Kg/h; en el segundo grupo se administró un bolo inicial de 350 UI/Kg, seguido de bolos horarios de 5000 UI; con lo que se mantuvo un TCA superior a 400 s en todos los pacientes y la actividad anti-FXa media en 7.2 UI/mL.

Otro beneficio de la tecnología TCI se instaure en el campo de la anestesia obstétrica, concretamente, en la atención de pacientes con preeclampsia-eclampsia. Lihong y otros⁽³⁰⁾ desarrollaron un modelo Pk-Pd bicompartmental como alternativa a los esquemas habituales para la administración de sulfato de magnesio (MgSO₄) en pacientes preeclámpticas. Incluyeron en el cohorte 91 gestantes, que recibieron una dosis de carga de 4g de MgSO₄ durante 20 min, seguidos de una infusión continua de 2 g/h durante 24 h, evaluando la concentración sérica de creatinina y estableciendo 3 grupos según sus valores (0,5 mg/dL; 0,8 mg/dL; 1.2 mg/dL). Se consideró como rango terapéutico seguro una Cp de MgSO₄ de 2-3,5 mmol/L.

El sulfato de magnesio, quizás uno de los fármacos más versátiles de la medicina, cuenta además con aplicación basada en su efecto neuroprotector luego de episodios de perfusión crítica tras una Hemorragia Subaracnoidea (HSA). Kunze y otros⁽³¹⁾ analizaron 54 pacientes con HSA que recibieron infusiones de MgSO₄ con objetivos séricos de 2-2,5 mmol/L; los cuales mostraron con respecto al grupo de control una menor incidencia de déficit neurológico isquémico tardío, mínimos cambios patológicos en la tomografía computada y velocidad de flujo medio inferior en el Doppler transcraneal.

Incluso la Naloxona cuenta con un modelo Pk-Pd experimental, diseñado como herramienta diagnóstica para detectar la sensibilización central en pacientes con dolor crónico.⁽³²⁾

Una alternativa reciente a la TCI habitual, con clara evocación a los dispositivos de analgesia controlada por el paciente, la constituye la sedación con propofol mantenida por el paciente (*Patient-maintained propofol sedation*, PMPS), sistema híbrido que integra una perfusora TCI a un interruptor, con el cual el mismo

paciente puede incrementar progresivamente la Cp según lo requiera. El prototipo PMPS fue aprobado en Reino Unido en el 2019, para su utilización en cirugía artroplástica de miembro inferior con anestesia espinal.⁽³³⁾

TCI en las unidades de cuidados intensivos y departamento de emergencias

Las infecciones bacterianas constituyen una causa frecuente de complicaciones y muerte en pacientes críticos. Los antibióticos son frecuentemente utilizados en esta población, representando una intervención esencial que de ser instaurada de forma temprana, mejora los resultados y la evolución clínica.⁽³⁴⁾

En comparación con los bolos o las infusiones manuales, la TCI tiene la ventaja teórica de alcanzar una Cp de forma rápida sin exceder significativamente el objetivo preestablecido, cualidad que puede ser particularmente útil en la optimización de la terapia antimicrobiana, donde generalmente se utilizan normogramas de dosis estandarizadas basadas en las covariables del paciente.

Los pacientes críticos presentan desafíos farmacocinéticos y farmacodinámicos propios de su estado clínico, tales como la sepsis, *shock*, fluidoterapia considerable, uso de drogas inotrópicas y vasoactivas, lesiones específicas (quemaduras, pancreatitis, peritonitis), lesión renal o su contraparte, el aclaramiento renal aumentado, y la terapia de reemplazo renal, que les confieren una mayor variabilidad para el cálculo y la predicción precisa de las concentraciones de medicamentos, en comparación con los pacientes no críticos.^(35,36,37)

Colin y otros⁽²²⁾ realizaron un modelo farmacocinético para la Vancomicina, desarrollado *in silico*, utilizando bases de datos que incluían los registros de más de 10 000 pacientes críticos. Compararon la eficacia del sistema TCI y TCI adaptativo frente a la administración de Vancomicina según normogramas estandarizados. La simulación basada en tecnología TCI supera el mejor normograma de referencia (Cristallini) en variables como la probabilidad de alcanzar el objetivo diana en las primeras 24 h (54 % vs 47 %) y 48 h (72 % vs 59 %), respectivamente. Además, el método Cristallini expuso una probabilidad de alcanzar concentraciones plasmáticas superiores a los 30 mg/L (umbral de toxicidad) mayor al 65 % en las primeras horas de tratamiento, frente a los métodos TCI, que no rebasaron el 25 % de la muestra.

Jonckheere y otros⁽²⁴⁾ desarrollaron un modelo farmacocinético para el Cefepime, y lo aplicaron en 21 pacientes críticos, constituyendo la primera aplicación de tecnología TCI en pacientes reales. La administración de Cefepime tuvo una duración promedio de 4,5 días; siendo establecida una Cp objetivo de 16 mg/L, con una variación en las concentraciones de ± 30 % en el 50,3 % de las muestras realizadas; el error medio de desempeño (*Median performance error*, MdPE) fue del 21,1 %. El error medio de desempeño absoluto (*Median absolute performance error*, MdAPE) fue del 32%, con una divergencia del 3,72 %/h.

La sedación procedural es una habilidad esencial en los médicos de los servicios de emergencias, donde existe un uso amplio de hipnóticos, principalmente

propofol, el cual se administra mayormente en bolos a pesar de la disponibilidad de perfusoras TCI comerciales en naciones desarrolladas.⁽³⁸⁾

Burton y otros⁽³⁹⁾ realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados entre 1946 y 2019 sobre sedación procedural en emergencias, e identificaron publicaciones donde fuera comparada la TCI de propofol con otros regímenes de infusión manual. A pesar de constatar una menor incidencia de complicaciones respiratorias y cardiovasculares en los estudios basados en tecnología TCI, no fue posible determinar asociación significativa debido a la heterogeneidad de los diseños metodológicos utilizados, y las definiciones de las variables relacionadas con las complicaciones.

Sistemas de circuito cerrado (*Closed-Loop Systems, CLS*)

Principios tecnológicos

Los sistemas de circuito cerrado realizan la administración de fármacos de forma autónoma, basados en la retroalimentación de un efecto clínico (signos vitales) o paraclínico (señales electroencefalográficas, índices hipnóticos, concentraciones plasmáticas medidas) objetivamente mensurable,^(40,41) lo que reduce el sesgo fundamentado en la variación interindividual asociada a la infusión manual y los sistemas TCI,^(42,43,44) aunque paradójicamente plantea nuevos desafíos sobre su fiabilidad, pues la señal de retroalimentación puede verse afectada por las interferencias electromagnéticas u otros procesos, y ser discontinua e imprecisa.⁽⁴⁵⁾

Los CLS utilizados en anestesiología y cuidados críticos pueden diferenciarse según su objetivo terapéutico; así, los orientados a la administración de drogas anestésicas se denominan “circuito cerrado de anestesia” (*Closed-Loop Anesthesia, CLAN*),^(1,40,45,46,47) y los centrados en el control de variables hemodinámicas o ventilatorias se designan como “circuito cerrado fisiológico” (*Physiologic Closed-Loop Control, PCLC*).^(14,15,16,45,48,49,50,51,52,53)

Recientemente se han diseñado sistemas híbridos que integran simultáneamente el control de la hipnosis, analgesia, relajación muscular y estado hemodinámico, conocidos como “circuito cerrado fisiológico múltiple” (*Multiple Physiologic Closed-Loop Systems*);^(52,54,55) un dispositivo CLS específicamente orientado a la sedación de pacientes que reciben anestesia espinal;⁽⁵⁶⁾ e incluso un modelo experimental preclínico para la administración de doxorubicina.⁽¹³⁾

Básicamente, los CLS permiten al usuario establecer un objetivo terapéutico determinado (profundidad hipnótica, frecuencia cardíaca, tensión arterial, concentración plasmática medida en tiempo real, EtCO₂, EtO₂, entre otros.), el cual se mantiene automáticamente por el sistema a través de los mecanismos y controladores de retroalimentación incorporados en su software; que deben cumplir con tres leyes universales regulatorias, inspiradas en las leyes de la robótica postuladas por Isaac Asimov: no producir daño al paciente, ser transparente (disponer de una interfaz clara y fiable) y reducir la sobrecarga cognitiva del usuario.⁽⁵⁷⁾

El software controlador integrado en un CLS varía según los diversos dispositivos disponibles en el mercado. Aunque la descripción de las particularidades cibernéticas de cada modelo excede la finalidad de la presente investigación, de forma general pueden definirse ocho diferentes algoritmos de control implementados en el diseño de un CLS: Control Proporcional Integral Derivativo (*Proportional Integral Derivative Controller*), Control en Modo Deslizante (*Sliding Mode Control*), Control en Modo Deslizante Adaptativo Difuso (*Adaptive Fuzzy Sliding Mode Control*), Control de Modelo Predictivo (*Model Predictive Control*), Control de Retroceso (*Backstopping Control*), Control de Modelo Interno (*Internal Model Control*), Control Adaptativo (*Adaptive Control*) y el Control H_{∞} .⁽⁵⁸⁾

Sistemas de circuito cerrado en Anestesiología y Reanimación (CLAN)

Los dispositivos CLAN generalmente combinan un sistema TCI retroalimentado a través de índices hipnóticos, principalmente el índice biespectral (BIS),^(1,43,46,59,60,61,62,63,64) u ondas electroencefalográficas, las cuales constituyen señales de control más robustas y fidedignas para detectar patrones de salvas supresión.⁽⁴⁷⁾

Además, existen módulos CLAN para la administración de bloqueantes neuromusculares guiados por tren de cuatro estímulos,⁽⁶⁵⁾ e incluso para la titulación de anestésicos inhalatorios mediante el control de las concentraciones teleespiratorias.⁽⁶⁶⁾

Los CLS han demostrado una seguridad y fiabilidad superiores a los sistemas TCI o manuales en diferentes estudios aleatorizados prospectivos.^(43,46,59,60,65)

Pasin y otros⁽⁶⁷⁾ realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 12 ensayos clínicos aleatorizados (n: 1284), comparando la eficacia y desempeño clínico entre los CLAN guiados por BIS y los sistemas TCI o manuales. Los CLAN fueron asociados a una reducción significativa en la dosis de inducción de propofol [MD=0,37 (0,17-0,57); $p<0,001$; $I^2=74\%$] y el tiempo de recuperación [MD=1,62 (0,60-2,64); $p<0,001$; $I^2=47\%$]; el mantenimiento de la profundidad anestésica fue más estable con los CLAN [MD= -15,17 (-23,11 a -7,24); $p<0,001$; $I^2=83\%$]; y el MdAPE [MD=5,82 (3,17-8,46); $p<0,001$; $I^2=90\%$] e índice de fluctuación [*Wobble Index*; MD=0,92 (0,13-1,72); $p<0,005$; $I^2=45\%$] fueron significativamente menores en el grupo de estudio.

Cabe señalar como principal sesgo de esta revisión sistemática, la orientación sobre la profundidad anestésica basada exclusivamente en el índice biespectral, a pesar de la limitación de los índices hipnóticos para representar efectivamente el estado de consciencia del paciente.^(68,69)

Sistemas de circuito cerrado fisiológicos (PCLC)

El control efectivo de la tensión arterial es crucial en las unidades quirúrgicas y de cuidados intensivos. La hipotensión derivada de procesos patológicos como la sepsis y el *shock* vasodilatador, hemorragia, insuficiencia cardiaca y la administración de agentes anestésicos, reducen la perfusión tisular. Su inadecuada corrección puede producir daño isquémico orgánico irreversible y

derivar en lesión renal aguda, lesión miocárdica o accidente vascular encefálico, entre otras complicaciones, incrementando la mortalidad perioperatoria.⁽¹⁶⁾

El primer PCLC fue descrito en 1979 para la administración de nitroprusiato de sodio durante una crisis hipertensiva;⁽⁷⁰⁾ posteriormente, nuevos sistemas fueron utilizados para el control de la hipertensión arterial postoperatoria en cirugía cardíaca.⁽⁷¹⁾

Los PCLC actuales se emplean generalmente para la administración de vasopresores durante episodios de hipotensión arterial^(18,19,72,73,74,75,76) y la fluidoterapia guiada por objetivos,^(15,18,49,77,78,79) significando un rol importante en la minimización de errores humanos, reducción de la sobrecarga cognitiva y mejoría en la calidad de la atención médica.⁽⁵¹⁾

Otro campo de investigación interesante se desarrolla con los PCLC adaptados para la terapia antimicrobiana, aunque hasta la fecha solo han sido implementados virtualmente a través de modelos *in silico*.^(20,21)

El control autónomo de la ventilación mecánica, con varias décadas de optimización e incorporación paulatina en los respiradores artificiales, vive un momento de esplendor, con el desarrollo de modos ventilatorios de circuito cerrado fisiológico avanzados, disponibles comercialmente e implementados en la clínica, basados en el intercambio de gases (SPOC ®, Fritz Stephan GmbH, Gackenbach, Alemania),⁽⁸⁰⁾ en la demanda ventilatoria del paciente (NAVA ®, Maquet Critical Care AB, Solna, Suecia),⁽⁸¹⁾ o modos integrales altamente automatizados como el INTELLiVENT® (Hamilton Medical AG, Bonaduz, Suiza).⁽⁸²⁾

Sistemas de circuito cerrado fisiológico múltiple (MPCLS)

Joosten y otros⁽⁵²⁾ publicaron el primer reporte sobre la implementación de un sistema de circuito cerrado fisiológico múltiple en 2016, en un paciente sometido a un *bypass* aórtico bifemoral. El circuito integró dos sistemas independientes basados en la monitorización de la profundidad hipnótica mediante índice biespectral (BIS Monitor ®, Covidien, Irlanda), índice de analgesia-nocicepción (*Analgesia Nociception Index* ®, ANI, PhysioDoloris Monitor, MDoloris Medical Systems SAS, Francia), tres de cuatro estímulos (TOF Watch ®, Alsevia Pharma, Francia) y las variables hemodinámicas invasivas (EV-1000 Monitor ®, Edwards Lifesciences, Estados Unidos), conectados a una computadora personal, que utilizaba el software de control *Infusion Toolbox* ® (Universidad Libre de Bruselas, Bélgica) para los anestésicos intravenosos, y la interfaz LIR (*Learning Intravenous Resuscitator* ®, Universidad Libre de Bruselas, Bélgica) para el control hemodinámico, aunque la infusión de remifentanilo fue modificada manualmente, debido a la ausencia de software de control para el ANI.

El paciente se mantuvo estable hemodinámicamente durante el período intraoperatorio y se recuperó sin complicaciones, sin requerir hemoderivados ni soporte vasoactivo ni inotrópico, aunque se constató sobreestimación en el balance hídrico (+ 3100 mL), sin incidencia significativa en la hemodilución (hematocito inicial 44% vs. postoperatorio 39 %).

Joosten y otros⁽⁵⁴⁾ implementaron el sistema descrito anteriormente (sin incluir el ANI) en un estudio piloto (n: 13), donde se constató estabilidad hipnótica superior al 85 % [IC 95 %; 19 %-75 %; sobreestimación (BIS>60) 1,2 %; infraestimación (BIS<40) 14 %] sin episodios de salvas supresión; balance hídrico positivo medio de 1101 mL (600-1553 mL); y estabilidad hemodinámica (TAM>70 mmHg en el 92 % de las mediciones realizadas), sin morbimortalidad relacionada en los 90 días posteriores a la cirugía.

Sistemas de circuito cerrado y diabetes mellitus

Los CLS diseñados para el control de la glucosa sérica en pacientes con diabetes mellitus tipo I, también conocidos como “páncreas artificial”, acoplan la monitorización continua de la glucemia a la infusión de insulina.⁽⁸³⁾

El primer sistema CLS híbrido de insulina fue incorporado a la práctica médica en 2017, basado en los resultados de un estudio de eficacia clínica, no aleatorizado.⁽⁸⁴⁾

Dos revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos sobre el uso ambulatorio de CLS de insulina, concluyeron que dichos dispositivos presentan una menor incidencia de episodios de hipoglicemia e hiperglicemia respecto a los esquemas de administración manual tradicionales;^(85,86) resultados equivalentes a los mostrados en dos ensayos clínicos multicéntricos recientes.^(10,11)

Sistemas de circuito cerrado versus sistemas manuales

Brogi y otros⁽⁸⁷⁾ realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 36 publicaciones sobre el desempeño clínico y seguridad de los CLS respecto a los sistemas manuales. En comparación, los CLS permitieron un mejor mantenimiento de la variable de control en el rango objetivo adecuado en los CLAN (IC 95 %; 11,7 %-23,1 %; $p<0,001$), en pacientes con Diabetes Mellitus (IC 95 %; 1,5%-30,9 %; $p<0,001$) y en pacientes sometidos a ventilación mecánica (IC 95 %; 1,5 %-23,1 %; $p<0,05$); constatando una reducción significativa de los episodios de infraestimación y sobreestimación de la variable de control.

Los sistemas de circuito abierto y cerrado se han convertido en tecnologías maduras, seguras y viables, aplicadas clínicamente en múltiples naciones y escenarios, con un desempeño superior a los sistemas manuales tradicionales.

La incorporación paulatina de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos con poblaciones más amplias e inclusivas, complementarios a la disponibilidad generalizada de dispositivos y software accesible, posibilitan la adopción de tecnologías autónomas y semiautónomas como alternativas robustas para la atención médica en entornos clínicos disímiles.

Referencias bibliográficas

1. Ilyas M, Khaqan A, Iqbal J, Riaz RA. Regulation of hypnosis in Propofol anesthesia administration based on non-linear control strategy. Rev Bras Anesthesiol. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjane.2015.08.011>

2. Absalom AR, Glen JB, Zwart GJC, Schnider TW, Struys MMRF. Target-controlled infusion: a mature technology. *Anesthesia & Analgesia*. 2016. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001009>
3. Struys MMRF, Smet TD, Glen JB, Vereecke HEM, Absalom AR, Schnider TW. The history of target-controlled infusion. *Anesthesia & Analgesia*. 2015;122:56-9. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001008>
4. Kuizenga MH, Vereecke HEM, Struys MMRF. Model-based drug administration: current status of target-controlled infusion and closed-loop control. *Curr Opin Anesthesiol*. 2016;29:475-81. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000356>
5. Schnider TW, Minto CF, Struys MMRF, Absalom AR. The safety of target-controlled infusions. *Anesthesia & Analgesia*. 2016;122(1):79-85. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001005>
6. Bickford RG. Automatic electroencephalographic control of general anesthesia. *EEG Clin Neurophysiol*. 1950;2(4):93-6. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(50\)90014-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(50)90014-9)
7. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1347-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1814259>
8. Pirracchio R, Cohen MJ, Malenica I, Cohen J, Chambaz A, Cannesson M, *et al*. Big data and targeted machine learning in action to assist medical decision in the ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38:377-84. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.09.008>
9. Alexander JC, Joshi GP. Anesthesiology, automation and artificial intelligence. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2017;3. <https://doi.org/10.1080/08998280.2017.1391036>
10. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Cengiz E, *et al*. A randomized trial of closed-loop control in children with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(9):836-45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004736>
11. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, *et al*. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *The Lancet*. 2018;9. <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736>
12. Ekhlaspour L, Forlenza GP, Chernavvsky D, Maahs DM, Wadwa RP, Deboer MD, *et al*. Closed loop control in adolescents and children during winter sports: Use of the Tandem Control-IQ AP system. *Pediatric Diabetes*. 2019;20:759-68. <https://doi.org/10.1111/pedi.12867>
13. Mage PL, Ferguson BS, Maliniak D, Ploense KL, Kippin TE, Soh HT. Closed-loop control of circulating drug levels in live animals. *Nature Biomedical Engineering*. 2017;10. <https://doi.org/10.1038/s41551-017-0070>
14. Platen Pv, Pomprapa A, Lachmann B, Leonhardt S. The dawn of physiological closed-loop ventilation. A review. *Critical Care*. 2020;24(121):11. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2810-1>

15. Hundeshagen G, Kramer GC, Marques NR, Salter MG, Koutrouvelis AK, Li H, *et al.* Closed-loop and decision-assist-guided fluid therapy of human hemorrhage. *Critical Care Medicine*. 2017;10. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002593>
16. Rinehart J, Lee S, Saugel B, Joosten A. Automated blood pressure control. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;12. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713083>
17. Carpenter GW, Myers HG, Sherer EA, Evans KA, O'neal DP. Closed-Loop intravenous drug administration using photoplethysmography. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*. 2018;6:8. <https://doi.org/10.1109/JTEHM.2018.2879090>
18. Libert N, Chenegros G, Harrois A, Baudry N, Cordurie G, Benosman R, *et al.* Performance of closed-loop resuscitation of haemorrhagic shock with fluid alone or in combination with norepinephrine: an experimental study. *Annals of Intensive Care*. 2018;8:10. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0436-0>
19. Rinehart J, Joosten A, Ma M, Calderon MD, Cannesson M. Closed-loop vasopressor control: in-silico study of robustness against pharmacodynamic variability. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2019;33:795-802. <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0234-0>
20. Herrero P, Rawson TM, Philip A, Moore LSP, Holmes AH, Georgiou P. Closed-loop control for precision antimicrobial delivery: an in silico proof-of-concept. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2017;7. <https://doi.org/10.1109/TBME.2017.2787423>
21. Rawson TM, O'Hare D, Herrero P, Sharma S, Moore LSP, Barra Ed, *et al.* Delivering precision antimicrobial therapy through closed-loop control systems. *J Antimicrob Chemother*. 2017;9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx458>
22. Colin PJ, Jonckheere S, Struys MMRF. Target-Controlled continuous infusion for antibiotic dosing: proof-of-principle in an in-silico vancomycin trial in intensive care unit patients. *Clin Pharmacokinet*. 2018;15:1435-47. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0643-8>
23. Colin P, Ferdinande K, Waele JJD. Target controlled infusion in the ICU: an opportunity to optimize antibiotic therapy. En: Vincent JL, editor. *Annual update in intensive care and emergency medicine 2019*. ed.: Springer Nature Switzerland AG; 2019. p. 497-506.
24. Jonckheere S, Neve ND, Verbeke J, Decker KD, Brandt I, Boel A, *et al.* Target-controlled infusion of cefepime in critically ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020;64(1):e01552-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01552-19>
25. Hannivoort LN, Absalom AR, Struys MMRF. The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical anaesthesia practice. *Curr Opin Anesthesiol*. 2020;33:483-9. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000881>
26. Grassin-Delyle S, Couturier R, Abe E, Alvarez JC, Devillier P, Urien S. A Practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2013;118(4):853-62. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e318283c83a>

27. Grassin-Delyle S, Tremey B, Abe E, Fischler M, Alvarez JC, Devillier P, *et al.* Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;111(6):916-24. <https://doi.org/10.1093/bja/aet255>
28. Jia Z, Tian G, Ren Y, Sun Z, Lu W, Hou X. Pharmacokinetic model of unfractionated heparin during and after cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13(45):11. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0404-5>
29. Delavenne X, Ollier E, Chollet S, Sandri F, Lanoisele J, Hodin S, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic model for unfractionated heparin dosing during cardiopulmonary bypass. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(5):705-12]. <https://doi.org/10.1093/bja/aex044>
30. Du L, Wenning L, Migoya E, Xu Y, Carvalho B, Brookfield K, *et al.* Population pharmacokinetic modeling to evaluate standard magnesium sulfate treatments and alternative dosing regimens for women with preeclampsia. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;12. <https://doi.org/10.1002/jcph.1328>
31. Kunze E, Lilla N, Stetter C, Ernestus R-I, Westermaier T. Magnesium protects in episodes of critical perfusion after aneurysmal SAH. *Translational Neuroscience*. 2018;9:98-105. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2018-0016>
32. Papathanasiou T, Springborg AD, Kongstad KT, Staerk D, Møller K, Taylor BK, *et al.* High-dose naloxone, an experimental tool uncovering latent sensitisation: pharmacokinetics in humans. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(2):e204-e14. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.007>
33. Sprinks J, Worcester F, Breedon P, Watts P, Hewson D, Bedford N. A prototype patient-maintained propofol sedation system using target controlled infusion for primary lower-limb arthroplasty. *Journal of Medical Systems*. 2019;43:8. <https://doi.org/10.1007/s10916-019-1377-3>
34. Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, *et al.* Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2017;7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.12.022>
35. Crass RL, Williams P, Roberts JA. The challenge of quantifying and managing pharmacokinetic variability of beta-lactams in the critically ill. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39:27-9. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.12.008>
36. Boidin C, Moshiri P, Dahyot-Fizelier C, Goutelle S, Lefeuvre S. Pharmacokinetic variability of beta-lactams in critically ill patients: A narrative review. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39:87-109. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.07.016>
37. Jamal JA, Roger C, Roberts JA. Understanding the impact of pathophysiological alterations during critical illness on drug pharmacokinetics.

- Anaesth Crit Care Pain Med. 2018;37:515-7.
<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.10.006>
38. Burton FM, Lowe DJ, Millar J, Corfield AR, Sim MAB. A study protocol for a feasibility study: Propofol target-controlled infusion in emergency department sedation (ProTEDS). A multicentre feasibility study protocol. Pilot and Feasibility Studies. 2019;5(27):8. <https://doi.org/10.1186/s40814-019-0412-y>
39. Burton FM, Lowe DJ, Millar JE, Corfield AR, Watson MJ, Shaw M, *et al.* Effect of target-controlled propofol infusion to reduce the incidence of adverse events for procedural sedation in the emergency department: a systematic review. European Journal of Emergency Medicine. 2019;8. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000655>
40. Yousefi M, Heusden Kv, West N, Mitchell IM, Ansermino JM, Dumont GA. A formalized safety system for closed-loop anesthesia with pharmacokinetic and pharmacodynamic constraints. Control Engineering Practice. 2019;84:23-31. <https://doi.org/10.1016/j.conengprac.2018.11.009>
41. Tucker GT. Personalized Drug Dosage. Closing the Loop. Pharm Res. 2016;5. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-2076-0>
42. Cortegiani A, Pavan A, Azzeri F, Accurso G, Vitale F, Gregoretti C. Precision and bias of target-controlled prolonged propofol infusion for general anesthesia and sedation in neurosurgical patients. The Journal of Clinical Pharmacology. 2018;7. <https://doi.org/10.1002/jcph.1060>
43. Liu Y, Li M, Yang D, Zhang X, Wu A, Yao S, *et al.* Closed-Loop control better than open-loop control of propofol TCI guided by BIS: A randomized, controlled, multicenter clinical trial to evaluate the CONCERT-CL Closed- Loop System. PLoS ONE. 2015;10(4):12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123862>
44. Savoca A, Heusden Kv, Manca D, Ansermino JM, Dumont GA. The effect of cardiac output on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol during closed-loop induction of anesthesia. Computer Methods and Programs in Biomedicine. 2020;24. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105406>
45. Loeb RG, Cannesson M. Closed-Loop Anesthesia: Ready for Prime Time? Anesthesia & Analgesia. 2017;124(2):381-2. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001640>
46. Cotoia A, Mirabella L, Beck R, Matrella P, Assenzo V, Chazot T, *et al.* Effects of closed-loop intravenous anesthesia guided by bispectral index in adult patients on emergence delirium: a randomized controlled study. Minerva Anestesiologica. 2018;84(4):437-46. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.17.11915-2>
47. West N, Heusden Kv, Görges M, Brodie S, Rollinson A, Petersen CL, *et al.* Design and evaluation of a closed-loop anesthesia system with robust control and safety system. Anesthesia & Analgesia. 2017;12. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002663>
48. Parvinian B, Pathmanathan P, Daluwatte C, Yaghouby F, Gray iA, Weininger S, *et al.* Credibility evidence for computational patient models used in the

- development of physiological closed-loop controlled devices for critical care medicine. *Front Physiol.* 2019;10:18. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00220>
49. Coeckelenbergh S, Zaouter C, Alexander B, Cannesson M, Rinehart J, Duranteau J, *et al.* Automated systems for perioperative goal-directed hemodynamic therapy. *Journal of Anesthesia.* 2019;11. <https://doi.org/10.1007/s00540-019-02683-9>
50. Cannesson M. From invention to innovation: bringing perioperative physiological closed-loop systems to the bedside. *Anesthesia & Analgesia.* 2018;126(6):1812-3. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002459>
51. Parvinian B, Scully C, Wiyor H, Kumar A, Weininger S. Regulatory considerations for physiological closed-loop controlled medical devices used for automated critical care: food and drug administration workshop discussion topics. *Anesthesia & Analgesia.* 2017;10. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002329>
52. Joosten A, Delaporte A, Cannesson M, Rinehart J, Dewilde JP, Obbergh LV, *et al.* Fully automated anesthesia and fluid management using multiple physiologic closed-loop systems in a patient undergoing high-risk surgery. *Anesthesia & Analgesia.* 2016;7. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000405>
53. Gorges M, Ansermino JM. Augmented intelligence in pediatric anesthesia and pediatric critical care. *Curr Opin Anesthesiol.* 2020;33:404-10. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000845>
54. Joosten A, Jame V, Alexander B, Chazot T, Liu N, Cannesson M, *et al.* Feasibility of fully automated hypnosis, analgesia, and fluid management using 2 independent closed-loop systems during major vascular surgery: A Pilot Study. *Anesthesia & Analgesia.* 2018;5. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003433>
55. Zaouter C, Hemmerling TM, Lanchon R, Valoti E, Remy A, Leuillet S, *et al.* The feasibility of a completely automated total iv anesthesia drug delivery system for cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia.* 2016;9. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001152>
56. Zaouter C, Taddei R, Wehbe M, Arbeid E, Cyr S, Giunta F, *et al.* A novel system for automated propofol sedation: hybrid sedation system (HSS). *Journal of Clinical Monitoring and Computing.* 2017;31:309-17. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9858-0>
57. Kuck K, Johnson KB. The three laws of autonomous and closed-loop systems in anesthesia. *Anesthesia & Analgesia.* 2017;124(2):377-80. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001602>
58. Ilyas M, Butt MFU, Bilal M, Mahmood K, Khaqan A, Riaz RA. A review of modern control strategies for clinical evaluation of propofol anesthesia administration employing hypnosis level regulation. *BioMed Research International.* 2017;12. <https://doi.org/10.1155/2017/7432310>
59. Puri GD, Mathew PJ, Biswas I, Dutta A, Sood J, Gombar S, *et al.* A multicenter evaluation of a closed-loop anesthesia delivery system: a randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia.* 2016;122(1):106-14. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000769>

60. Mahajan V, Samra T, Puri GD. Anaesthetic depth control using closed loop anaesthesia delivery system vs. target controlled infusion in patients with moderate to severe left ventricular systolic dysfunction. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2017;8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.07.014>
61. Besch G, Vettoretti L, Claveau M, Boichut N, Mahr N, Bouhake Y, *et al.* Early post-operative cognitive dysfunction after closed-loop versus manual target controlled infusion of propofol and remifentanil in patients undergoing elective major non-cardiac surgery. Protocol of the randomized controlled single-blind POCD-ELA trial. *Medicine*. 2018;97(40):5. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000012558>
62. Squara P, Chazot T, Auboin G, Fischler M, Dreyfus JF, Guen ML, *et al.* Behavior of a dual closed-loop controller of propofol and remifentanil guided by the bispectral index for postoperative sedation of adult cardiac surgery patients: a preliminary open study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2020;34:779-86. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00360-6>
63. Neckebroek M, Boldingh J-WHL, Smet TD, Struys MMRF. Influence of remifentanil on the control performance of the bispectral index controlled bayesian-based closed-loop system for propofol administration. *Anesthesia & Analgesia*. 2020;130(6):1661-9. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004208>
64. Neckebroek M, Ionescu CM, Amsterdam Kv, Smet TD, Baets PD, Decruyenaere J, *et al.* A comparison of propofol-to-BIS post-operative intensive care sedation by means of target controlled infusion, Bayesian-based and predictive control methods: an observational, open-label pilot study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2019;33:675-86. <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0208-2>
65. Ma XD, Yan J, Dai BZ, Kong DQ, Du SY, Li BP. Comparative study: efficacy of closed-loop target controlled infusion of cisatracurium and other administration methods for spinal surgery of elderly patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017[acceso: 10/09/2020];21:606-11. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/606-611-Cisatracurium-via-CLTCI-in-the-elderly.pdf>
66. Singaravelu S, Barclay P. Automated control of end-tidal inhalation anaesthetic concentration using the GE Aisys Carestation. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;110:561-6. <https://doi.org/10.1093/bja/aes464>
67. Pasin L, Nardelli P, Pintaudi M, Greco M, Zambon M, Cabrini L, *et al.* Closed-loop delivery systems versus manually controlled administration of total iv anesthesia: A Meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;124(2):456-64. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001394>
68. Chan MTV, Hedrick TL, Egan TD, García PS, Koch S, Purdon PL, *et al.* American society for enhanced recovery and perioperative quality initiative joint consensus statement on the role of neuromonitoring in perioperative outcomes: electroencephalography. *Anesthesia & Analgesia*. 2020;130(5):1278-91. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004502>

69. Fahy BG, Chau DF. The technology of processed electroencephalogram monitoring devices for assessment of depth of anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;7. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002331>
70. Hammond JJ, Kirkendall WM, Calfee RV. Hypertensive crisis managed by computer controlled infusion of sodium nitroprusside: a model for the closed loop administration of short acting vasoactive agents. *Comput Biomed Res*. 1979;12(2):97-108. [https://doi.org/10.1016/0010-4809\(79\)90008-9](https://doi.org/10.1016/0010-4809(79)90008-9)
71. Bednarski P, Siclari F, Voigt A, Demertzis S, Lau G. Use of a computerized closed-loop sodium nitroprusside titration system for antihypertensive treatment after open heart surgery. *Critical Care Medicine*. 1990;18(10):1061-5. <https://doi.org/10.1097/00003246-199010000-00002>
72. Kee WDN, Tam YH, Khaw KS, Ng FF, Lee SWY. Closed-loop feedback computer-controlled phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: a randomized trial comparing automated boluses versus infusion. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;125(1):117-23. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001974>
73. Kee WDN, Khaw KS, Tam Y-H, Ng FF, Lee SW. Performance of a closed-loop feedback computer-controlled infusion system for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section: a randomized controlled comparison of norepinephrine versus phenylephrine. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2016;7. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9883-z>
74. Joosten A, Alexander B, Duranteau J, Taccone FS, Creteur J, Vincent J-L, *et al*. Feasibility of closed-loop titration of norepinephrine infusion in patients undergoing moderate- and high-risk surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(4):430-8. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.04.064>
75. Rinehart J, Ma M, Calderon MD, Cannesson M. Feasibility of automated titration of vasopressor infusions using a novel closed-loop controller. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2017;7. <https://doi.org/10.1007/s10877-017-9981-6>
76. Marques NR, Whitehead WE, Kallu UR, Kinsky MP, Funston JS, Wassar T, *et al*. Physician-directed versus computerized closed-loop control of blood pressure using phenylephrine in a swine model. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;125(1):110-6. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001961>
77. Uemura K, Kawada T, Zheng C, Li M, Sugimachi M. Computer-controlled closed-loop drug infusion system for automated hemodynamic resuscitation in endotoxin induced shock. *BMC Anesthesiology*. 2017;17(145):13. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0437-9>
78. Marques NR, Ford BJ, Khan MN, Kinsky M, Deyo DJ, Mileski WJ, *et al*. Automated closed-loop resuscitation of multiple hemorrhages: a comparison between fuzzy logic and decision table controllers in a sheep model. *Disaster and Military Medicine*. 2017;3(1):10. <https://doi.org/10.1186/s40696-016-0029-0>
79. Joosten A, Delaporte A, Ickx B, Touihri K, Stany I, Barvais L, *et al*. Crystalloid versus colloid for intraoperative goal directed fluid therapy using a closed-loop

system. A randomized, double-blinded, controlled trial in major abdominal surgery. *Anesthesiology*. 2017;12.

<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001936>

80. Gajdos M, Waitz M, Mendler MR, Braun W, Hummler H. Effects of a new device for automated closed loop control of inspired oxygen concentration on fluctuations of arterial and different regional organ tissue oxygen saturations in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2019[acceso: 11/09/2020];104:F360-5. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2018-314769>

81. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, Roeseler J, Sottiaux T, Laterre PF. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensiv Care Med*. 2011;37:263-71. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2052-9>

82. Arnal JM, Garnero A, Novotni D, Corno G, Donati SY, Demory D. Closed loop ventilation mode in intensive care unit: a randomized controlled clinical trial comparing the numbers of manual ventilator setting changes. *Minerva Anestesiologica*. 2018;84:58-67. <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.17.11963-2>

83. Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetología*. 2016;59:1795-805. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4022-4>

84. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA*. 2016;316:1407-08. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11708>

85. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:501-12. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30167-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30167-5)

86. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;361:1310. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1310>

87. Brogi E, Cyr S, Kazan R, Giunta F, Hemmerling TM. Clinical performance and safety of closed-loop systems: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;124(2):446-55. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001372>

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.