



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA

ELÉCTRICA - CONTROL

CONTROL ADAPTABLE ROBUSTO DE ANESTESIA

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN INGENIERÍA

P R E S E N T A :

NAVARRO GUERRERO GERARDO

TUTOR:

DR. YU TANG XU

FACULTAD DE INGENIERÍA

MÉXICO, D.F. ENERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: DR. ARTEAGA PÉREZ MARCO ANTONIO

Secretario: DR. MAYA ORTIZ PAUL ROLANDO

Vocal: DR. TANG XU YU

1^{er}. Suplente: DR. ALVAREZ ICAZA LONGORÍA LUIS AGUSTÍN

1^{do}. Suplente: DR. FRIDMAN LEONID

Lugar o lugares donde se realizó la tesis:

CIUDAD UNIVERSITARIA, UNAM

TUTOR DE TESIS

DR. YU TANG XU

FIRMA

RESUMEN

Actualmente la administración de anestesia general depende de la intervención humana, apoyándose solo en la rápida y precisa respuesta del anesestesiólogo a las condiciones físicas y fisiológicas del paciente en el quirófano para mantener un estado adecuado de los tres componentes de la anestesia general: hipnosis, analgesia y relajación muscular.

El modelo empírico farmacocinético/farmacodinámico usado para representar la respuesta del paciente a la administración de anestésicos ha demostrado ser útil para estudiar el problema de control de hipnosis, pero éste modelo tiene una gran incertidumbre debido a que varía de paciente en paciente a causa de la edad, peso, altura, género, metabolismo, enfermedades preexistentes, por lo que se deben establecer modelos individualizados para cada paciente con la poca información disponible.

Basado en la cancelación de polos y ceros aproximados se propone un modelo simplificado no lineal de primer orden con parametrización lineal en los parámetros desconocidos, el cual nos permite diseñar un control adaptable sencillo para el control de hipnosis, basado en análisis de Lyapunov que es robusto ante variaciones inter e intra pacientes.

ABSTRACT

Currently the administration of general anesthesia depends on human intervention, relying only on the rapid and accurate response of the anesthesiologist to the physical and physiological conditions of the patient in the operating room, to maintain an adequate state of the three components of general anesthesia: hypnosis, analgesia and muscle relaxation. The empirical model pharmacokinetic / pharmacodynamic used to represent the patient's response to anesthetic administration has proven useful for studying the control problem of hypnosis, but this model has a large uncertainty because it varies from patient to patient because of the age, weight, height, gender, metabolism, preexisting disease, so it must be established for each patient individualized models with the limited information available. Based on the cancellation of poles and zeros approximate proposes a simplified first-order nonlinear model with a linear parameterization on the unknown parameters, which allows to design a simple adaptive controller based on Lyapunov analysis.

*A mis padres y hermano
por todo su apoyo y cariño*

*Al Dr. Yu Tang Xu por su apoyo
y tiempo otorgado a lo largo del
desarrollo de este trabajo.*

*Al CONACYT por el apoyo económico
brindado para realizar mis estudios
de maestría y el presente trabajo.*

Índice general

Índice de figuras	III
Índice de tablas	IV
1. Introducción	1
1.1. Estado del arte	2
1.2. Planteamiento del problema	4
1.3. Contribución	5
1.4. Organización de la tesis	6
2. Preliminares	7
2.1. Anestesia	7
2.2. Modelado	9
2.2.1. Modelo farmacocinético y farmacodinámico	11
2.3. Índice biespectral (BIS)	12
2.4. MRAC	16
2.4.1. Esquema MRAC directo	17
3. Modelo de orden reducido y diseño del control	20
3.1. Introducción	20
3.1.1. Modelo de tres compartimentos	20
3.2. Modelo Propuesto	23
3.3. Ley de control	25
3.4. Ley de Adaptación	26
4. Resultados	27
4.1. Identificación	28
4.2. Resultados en simulación	28
4.2.1. Pacientes	28
4.2.2. Cambio de parámetros intra-paciente	30
4.2.3. Cambio de parámetros inter-pacientes	32
5. Conclusiones	37
Bibliografía	39

A. Apéndice	44
A.1. Estabilidad de Lyapunov	44
A.1.1. Definiciones	44
A.1.2. Teorema	45
A.2. Lemma de Barbalat	45

Índice de figuras

1.1. Estructura Wiener	3
2.1. Componentes de la anestesia general	7
2.2. Descripción entrada-salida del proceso de anestesia	8
2.3. Relación del índice biespectral con criterios importantes de valoración clínicos durante la administración de anestésicos	14
2.4. Relación entre el estado clínicos del paciente y los valores del índice biespectral	15
2.5. Estructura general del esquema MRAC	16
3.1. Esquema de modelo del Paciente	21
3.2. Lugar de las raíces del modelo PK del paciente 1, los círculos representan a los ceros y las cruces a los polos	24
4.1. Esquema de control	27
4.2. Esquema de identificación	28
4.3. Respuesta de ambos modelos, el modelo PK/PD y el modelo no lineal ante una entrada escalón	29
4.4. Parámetros del modelo propuesto	29
4.5. Salida	32
4.6. Control	33
4.7. Concentración del compartimento central	33
4.8. Evolución de los parámetros del controlador	34
4.9. Error	34
4.10. BIS	35
4.11. Control	36
4.12. Error	36

Índice de tablas

4.1. Parámetros estimados de Schnider et al.	30
4.2. Parámetros farmacocinéticos (Schnider et al.).	31
4.3. Parámetros farmacodinámicos	31

Capítulo 1

Introducción

En la medicina moderna, el uso de anestesia general en los quirófanos es un proceso crítico e indispensable, tanto para el paciente como para los médicos. La aplicación adecuada y eficiente de la anestesia general es vital para mantener un nivel adecuado de hipnosis, analgesia y relajación muscular en el paciente, lo que facilita la labor del cirujano, evita complicaciones postoperatorias o incluso que el paciente despierte o sienta dolor durante una intervención quirúrgica.

Desde la perspectiva farmacológica (ciencia que estudia la distribución, eliminación y efecto de los fármacos), la anestesia se encarga de controlar la evolución en el tiempo del efecto de los fármacos en el cuerpo. Esto depende del sitio de administración y dosis de la droga, la distribución y la eliminación de la droga en el cuerpo, así como de la sensibilidad del paciente al fármaco. Diversos factores, anatómicos, fisiológicos y químicos influyen en estos procesos. Si se conocieran cuantitativamente todos los factores que afectan la distribución, eliminación y sensibilidad de la droga en un paciente, se podría predecir exactamente el efecto del fármaco en el paciente. Sin embargo, solo se conoce una pequeña parte de todos los aspectos que afectan la relación dosis-efecto.

Comúnmente se usan modelos matemáticos para relacionar la dosis de la droga administrada con la concentración medida (modelo farmacocinético) y para relacionar la concentración medida con los efectos observados (modelo farmacodinámico). Después de que un modelo que describa la evolución del efecto del fármaco en un paciente ha sido desarrollado, se pueden incluir en el modelo aquellos efectos que hacen que el modelo de un paciente tenga desviaciones en la respuesta con respecto al modelo promedio, si éstos son estadísticamente justificables.

Sin embargo, aún existen problemas con el uso de estos modelos, en primer lugar, el objetivo primario de su uso en anestesia es mantener una concentración constante del fármaco en el plasma de la sangre, segundo, la medición directa de esta concentración aún no es posible, por lo que una continua infusión de anestesia asistida por computadora no es posible, tercero, estos modelos consideran los parámetros del agente anestésico constantes, lo cual puede llevar a errores debido a que pueden cambiar repentinamente bajo cambios en la fisiología del paciente.

Hoy en día los fármacos de acción rápida como el mivacurium, propofol y remifentanil son partes esenciales de la práctica moderna en anestesia. Estos necesitan un modo continuo de infusión en el torrente sanguíneo para su aplicación.

En la rutina diaria de trabajo el anesthesiólogo (control en lazo abierto) calcula la cantidad del fármaco necesario con la ayuda de regímenes de dosis dados por el proveedor de la droga, que en la mayoría de los casos están en función del peso corporal de paciente, y va ajustando la dosis manualmente de acuerdo a los signos físicos y fisiológicos observados.

El control manual de anestesia puede ser tedioso, impreciso, lento y a veces de mala calidad, dependiendo de las habilidades y criterios del anesthesiólogo. Por ello un sistema de control (en lazo cerrado) de anestesia ayuda a que las variables del proceso se mantengan en un nivel adecuado durante la cirugía, reducen el consumo de fármacos, ya que se aplican de manera eficiente, y reduce el error humano que siempre está presente.

1.1. Estado del arte

El problema de control en lazo de cerrado de administración de medicamentos en anestesia ha sido estudiado desde los años cincuenta (Bickford 1950). Desde entonces ha sido claro que el control de anestesia posee muchos desafíos, como características multivariantes (Petersen-Felix *et al.* 1995), diferentes dinámicas, dependientes de las sustancias suministradas (Curatolo *et al.* 1996), (Struys *et al.* 2003), problemas de estabilidad (Asbury 1997) y de desempeño en el algoritmo de control (Mainland *et al.* 2000), (Ting *et al.* 2004).

Dada la naturaleza compleja y de gran incertidumbre del sistema, no es sorprendente que modelos confiables para la administración de fármacos de alto rendimiento no estén disponibles.

Debido al alto nivel de incertidumbre del sistema, los controladores de ganancia fija y robustos pueden sacrificar innecesariamente el rendimiento del sistema, mientras que los

controles adaptables pueden tolerar niveles mucho mayores de incertidumbre y mejorar el desempeño (Ioannou y Sun 1996).

La interacción entre un fármaco y el organismo se divide en dos fases: farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD). La farmacocinética se describe como lo que el cuerpo hace a la droga mientras que la farmacodinámica como lo que la droga le hace al cuerpo (Schnider *et al.* 1998). En cuanto al nivel de anestesia o hipnosis (pérdida de conciencia), la respuesta del cuerpo a la administración de un fármaco hipnótico o anestésico es comúnmente modelada como un modelo Wiener (Figura 1.1) de orden superior, es decir una parte lineal invariante en el tiempo correspondiente a la parte farmacocinética, y una no linealidad estática correspondiente a la parte farmacodinámica (Bailey y Haddad 2005).

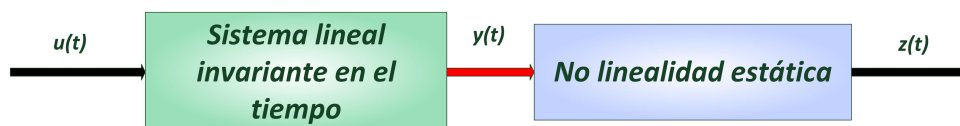


Figura 1.1: Estructura Wiener

La concentración del fármaco en el cuerpo humano no es medible en línea y el nivel de hipnosis no es medible, por lo que se debe optar por mediciones surrogadas como variables a controlar.

El índice biespectral (BIS) ha sido probado y validado como medición del componente hipnótico de la anestesia y ha sido usado en múltiples estudios como variable a controlar. Los valores de este índice varían de 0 - 100, donde el rango de 90 - 100 representa un paciente totalmente despierto, rangos de 60 - 70 y de 40 - 60 representan niveles ligeros y moderados de inconciencia, respectivamente, y valores por debajo de 40 se consideran niveles excesivos de hipnosis (Struys *et al.* 2003).

En cirugía, el nivel de hipnosis debe ser llevado a un valor terapéutico entre 40 - 60 en unos pocos minutos (de 3 a 5 aproximadamente) y mantenerse ahí. Valores altos del índice biespectral corresponden a un nivel bajo de hipnosis y la posibilidad de estar conciente durante el procedimiento quirúrgico (Myles *et al.* 2004). Valores por debajo de los 40 son no deseables

debido a que están correlacionados con complicaciones posoperatorias y con un aumento en la tasa de mortalidad después de un año (Monk *et al.* 2005).

La aplicación de sistemas de administración de fármacos en lazo cerrado es complejo y requiere de un balance perfecto en todos los sus componentes básicos (O'Hara *et al.* 1992):

- Una variable a controlar representativa del efecto terapéutico deseado
- Un valor de referencia clínicamente relevante para esta variable
- Un actuador (en este caso, una bomba de infusión)
- Un sistema (el paciente)
- Un algoritmo de control preciso, estable y robusto

En Huang *et al.* (1999) y Kenny y Mantzaridis (1999) se comprobó que el anestésico propofol tiene propiedades tales que, lo hacen apropiado en problemas de control de hipnosis. Muchos trabajos de investigación se han realizado utilizando al anestésico propofol como entrada del sistema y al índice bispectral como medida sustituta del nivel de hipnosis. En Kenny y Mantzaridis (1999), Morley *et al.* (2000), Sakai *et al.* (2000), Absalom *et al.* (2002), Liu *et al.* (2006), Puri *et al.* (2007), fueron considerados controladores de ganancia fija, mayormente PID. Controladores adaptables fueron desarrollados en Mortier *et al.* (1998), Haddad *et al.* (2003), Haddad *et al.* (2006). Para lidiar con retardos en el sistema se utilizaron controladores predictivos en Ionescu *et al.* (2008), Niño *et al.* (2009), Furutani *et al.* (2010). También se utilizó control por modos deslizantes en Castro *et al.* (2008) y control basado en redes neuronales en Haddad *et al.* (2007), Haddad *et al.* (2011).

1.2. Planteamiento del problema

El principal objetivo del control de hipnosis en anestesia es mantener un nivel adecuado de inconciencia durante un procedimiento quirúrgico, mediante la dosificación de un fármaco vía intravenosa o inhalatoria. Una adecuada dosificación ayuda a reducir el tiempo de recuperación postoperatorio del paciente y ayudar a reducir los costos debido a la eficiente administración de la droga y la reducción del tiempo de estancia en el hospital. Una mala dosificación del fármaco puede aumentar el tiempo de recuperación de paciente debido a los

efectos tóxicos de una ligera sobredosis o llevar a un paro cardiorrespiratorio en caso de una fuerte sobredosis. Si la dosis es baja puede que el paciente permanezca consciente durante la operación, lo cual puede llevar a problemas psicológicos posteriores y demandas legales por mala praxis.

Para estudiar este problema se usan los modelos empíricos farmacocinéticos/farmacodinámicos los cuales ayudan a entender cómo se distribuye un fármaco en el cuerpo y que efecto tiene éste sobre el mismo. Estos modelos se obtienen a partir de estudios clínicos, en los cuales se fija una cierta estructura y se ajustan los parámetros de acuerdo a los datos experimentales. Al ser modelos empíricos tienen una gran incertidumbre, por lo que sus resultados no pueden ser extrapolados más allá de la población estudiada y además se sabe que el modelo varía de paciente en paciente.

Los problemas planteados en este trabajo son:

- A partir del modelo farmacocinético/farmacodinámico (con estructura Wiener) proponer un modelo de orden reducido que mantenga el comportamiento no lineal del modelo original
- Desarrollar un controlador adaptable basado en el modelo propuesto
- Validar los resultados mediante datos reales

1.3. Contribución

En este trabajo se propone un modelo no lineal de primer orden con una parametrización lineal en los parámetros desconocidos para el control de hipnosis en anestesia, basado en la cancelación de polos y ceros aproximados, el cual nos permite diseñar un controlador adaptable simple basado en análisis de Lyapunov.

Las principales contribuciones son:

- Desarrollo de un modelo simple para anestesia
- Desarrollo de un control adaptable basado en este modelo
- Validación por simulaciones

1.4. Organización de la tesis

El documento está organizado de la siguiente forma: el Capítulo 2 presenta los conceptos básicos para el desarrollo de este trabajo y comprende los conceptos generales sobre anestesia, modelado farmacocinético y farmacodinámico, índice biespectral, conceptos generales sobre identificación de sistemas y sobre control adaptable con modelo de referencia.

En el Capítulo 3 se presentan el desarrollo del modelo para anestesia propuesto y el diseño del control adaptable basado en análisis de Lyapunov.

El Capítulo 4 muestra los resultados en simulación del control adaptable diseñado basado en el modelo propuesto en el Capítulo 3 y finalmente el Capítulo 5 presenta las conclusiones y el trabajo futuro.

Capítulo 2

Preliminares

2.1. Anestesia

La anestesia general consiste en proporcionar al paciente un estado reversible de pérdida de conciencia (hipnosis), de analgesia y relajación muscular.

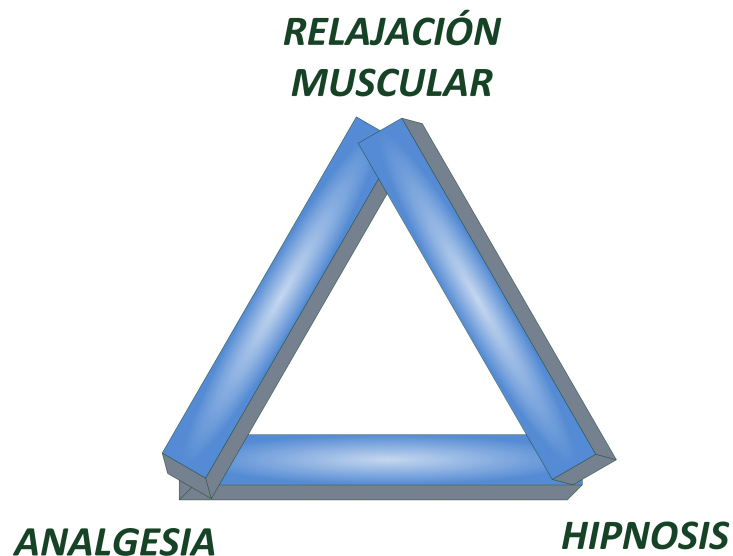


Figura 2.1: Componentes de la anestesia general

El propósito de la anestesia general es permitir que el paciente sea operado sin sufrir dolor, mediante la administración de fármacos anestésicos por vía intravenosa y/o inhalatoria, procurando la máxima seguridad, comodidad y vigilancia durante el acto quirúrgico. La descripción del proceso general con sus variables se muestra en la Figura 2.2. Como se puede

observar, las variables que se pueden manipular son los anestésicos, relajantes y sueros, las perturbaciones en el sistema son señales que pueden ocurrir en cualquier tiempo, tales como, estimulación quirúrgica, pérdida de sangre, etc. Las variables de salida se dividen en medibles y no medibles, y el interés principal en el control de anestesia está enfocado en las variables no medibles: hipnosis, analgesia y relajación muscular.

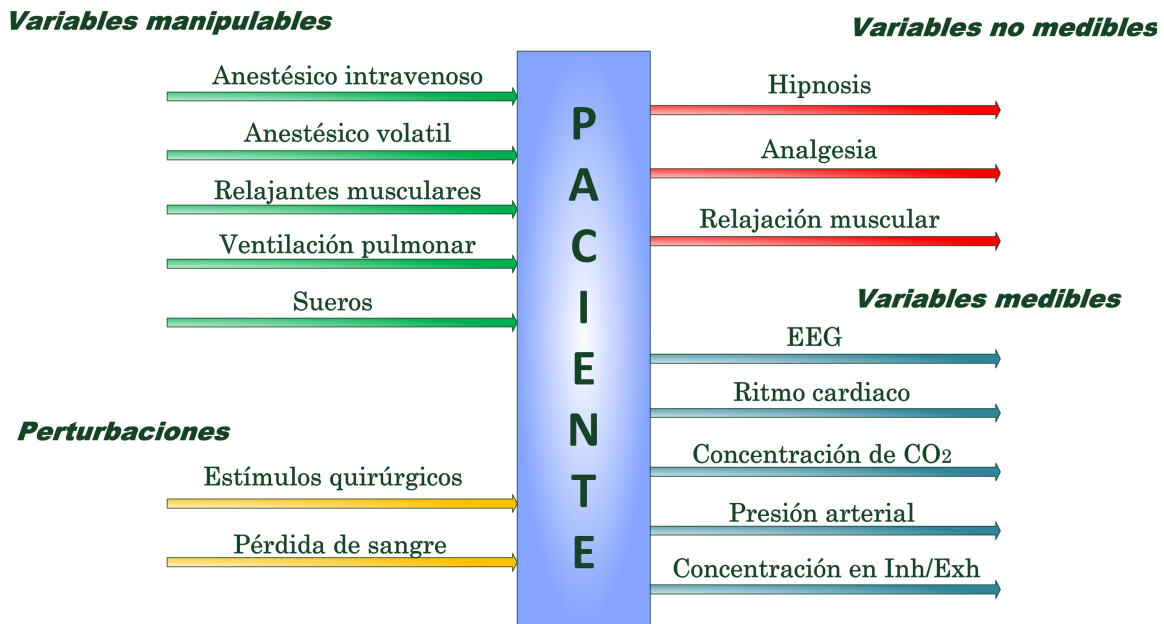


Figura 2.2: Descripción entrada-salida del proceso de anestesia

En la práctica, un anestesiólogo tiene que observar y controlar una gran cantidad de variables hemodinámicas y respiratorias así como signos clínicos que indican el estado de hipnosis y analgesia.

La mayoría de los fármacos usados no operan solamente en el efecto deseado, sino que alteran otros aspectos, por ejemplo, los efectos de la droga hipnótica propofol no solo afectan el nivel de hipnosis sino que también incrementan el nivel de analgesia. El mismo comportamiento tiene la droga remifentanil cuyo principal objetivo es incrementar el nivel de analgesia pero como efecto secundario también incrementa el nivel de hipnosis. Debido a este efecto cruzado entre estas drogas el anestesiólogo debe ajustar el nivel deseado de hipnosis y analgesia con diferentes cantidades de ambas drogas. Desde el punto de vista de ingeniería de control este problema es un problema de múltiples y entradas múltiples salidas (MIMO).

En la rutina diaria de trabajo, el anestesiólogo calcula la cantidad del fármaco necesario con la ayuda de regímenes de dosis dados por el proveedor de la droga, que en la mayoría de los casos están en función del peso corporal de paciente.

La anestesia general, produce fenómenos conductuales y fisiológicos reversibles (inconciencia, amnesia, analgesia) con estabilidad de los sistemas cardiovascular, respiratorio y termorregulador, también genera patrones inconfundibles en el electroencefalograma (EEG), siendo el más frecuente el aumento progresivo en la actividad de baja frecuencia y alta amplitud a medida que el nivel de la anestesia se profundiza (Brown *et al.* 2010).

La recuperación de la anestesia general es un proceso pasivo que depende de la cantidad de fármacos administrada; sus lugares de acción, su potencia y su farmacocinética; las características fisiológicas del paciente y el tipo y la duración de la cirugía (Brown *et al.* 2010).

La anestesia general se divide en tres fases (Kellicker 2010):

- Fase de inducción: consiste en administrar fármacos que provoquen la pérdida de la conciencia. Se administran anestésicos a través de una intravenosa o mediante un gas dentro de los pulmones.
- Fase intermedia o de mantenimiento: se administran fármacos de forma continua para mantener un estado terapéutico estable.
- Fase emergente o de recuperación: ésta es la última fase. Se dejan de administrar los fármacos para revertir lentamente los efectos de la anestesia y permitir que el paciente se despierte.

2.2. Modelado

Los modelos matemáticos en biología tienden a ser más complejos (que los modelos físicos, como los mecánicos y eléctricos), pero todos se basan en los mismos fundamentos utilizados para desarrollar modelos en las ciencias más físicamente orientadas. En la definición de un modelo matemático, es útil distinguir entre los diversos componentes del modelo. Los modelos se construyen a partir de datos obtenidos experimentalmente y el proceso mediante el cual se obtienen los datos para generar los modelos depende de las entradas del sistema, su dinámica y el o los dispositivos utilizados para medir la salida del sistema. Además de este proceso de obtención de datos también existen las fuentes de error que confunden las mediciones.

Un modelo se desarrolla por una serie de razones dependiendo del punto de vista u objetivo deseado. Científicamente, el modelado proporciona una forma sistemática de organizar datos y observaciones de un sistema, a nivel celular, de un tejido, de un órgano o animal completo (humano) y nos da la oportunidad de entender mejor y predecir los fenómenos fisiológicos (Epstein 1994).

Financieramente, las empresas utilizan el modelado como un camino para tomar mejores decisiones de negocios y ésto se ha demostrado que resulta en un ahorro sustancial en los costos sobre experimentos tradicionales (Van Buskirk 2000).

Más allá de caracterizar información, una vez desarrollado un modelo, el modelo puede utilizarse para responder la pregunta ¿Qué pasa si ...?, y a este proceso se le llama simulación. Existen varias diferencias importantes entre modelado y simulación, que en ocasiones son usados como sinónimos. Un modelo mira hacia atrás en el tiempo, dado un conjunto de salidas (datos), el modelo intenta encontrar un conjunto de parámetros que explique el proceso de generación de datos. La simulación mira hacia adelante en el tiempo, dado un conjunto de parámetros, la simulación nos dice que sucede cuando se varían las entradas.

La aplicación de las matemáticas a la biología, fisiología, farmacología y medicina no es nueva, pero su uso ha crecido a medida que el poder de procesamiento de las computadoras ha aumentado y que los científicos han comenzado a ver el poder de modelado para responder a preguntas de carácter científico. Los sistemas biológicos son inherentemente no lineales, potencialmente de dimensión infinita, con lazos de retroalimentación, posiblemente variación circadiana (variación rítmica fisiológica), extremadamente complejos.

Dado el limitado número de sujetos y de datos colectados en las pocas observaciones en estudios clínicos, es difícil pensar que un modelo verdadero con gran precisión pueda ser desarrollado o descubierto. Sería imposible desarrollar un modelo con tal grado de precisión que explique un sistema semejante ante la presencia de tantas variables no controlables que influyen los datos que el proceso genera. Sin embargo, puede ser posible que una aproximación razonable o simplificación pueda ser desarrollada. Debido a que el modelo verdadero nunca puede ser identificado, no puede haber un modelo correcto. George E. P. Box en 1976 declaró en una de las citas más famosas de la farmacocinética, que "todos los modelos están equivocados, pero algunos son útiles".

Los modelos pueden ser clasificados en diferentes categorías, usando la nomenclatura

de DiStefano y Landaw (1984), los modelos farmacocinéticos generalmente se clasifican en dos tipos: modelos de datos y modelos de sistemas. Los modelos de datos, usualmente se refieren a modelos empíricos los cuales requieren ciertas suposiciones acerca del mecanismo que genera los datos. Éstos son útiles cuando se conoce poco sobre el proceso físico que genera los datos, y mientras estos modelos pueden ser útiles en la predicción, sus resultados no deben extrapolarse.

Los modelos de sistemas (o mecánicos) se basan en principios físicos y fisiológicos, y usualmente toman la forma de ecuaciones diferenciales o ecuaciones en derivadas parciales.

Algunos modelos también pueden ser híbridos, mecánicos en lugares en donde se entiende la fisiología y farmacología del sistema y empírico en lugares en donde el proceso no está claro.

Los modelos de sistemas pueden ser clasificados en varias categorías basadas en las propiedades del sistema, tales como (Bonate 2011):

- Variantes en el tiempo o invariantes en el tiempo
- Determinísticos o estocásticos
- Estáticos o dinámicos
- De parámetros concentrados o parámetros distribuidos
- Lineales o no lineales
- Continuos o discretos

2.2.1. Modelo farmacocinético y farmacodinámico

La farmacocinética estudia la cinética de la absorción, distribución, y eliminación de los fármacos y sus correspondientes respuestas farmacológicas, terapéuticas o tóxicas en hombre y animales.

Algunas aplicaciones de los estudios farmacocinéticos son:

- Mediciones de biodisponibilidad
- Efectos de las condiciones fisiológicas y patológicas de la disposición y la absorción del fármaco
- Ajuste de dosis de medicamentos

- Correlación de la respuesta farmacológica con la dosis administrada
- Evaluación de la interacción entre fármacos
- Predicción clínica: usando parámetros farmacocinéticos para individualizar el régimen de dosis y así proporcionar un tratamiento farmacológico más eficiente

El concepto de compartimento es utilizado en farmacocinética cuando es necesario describir la evolución en el tiempo de la concentración del fármaco en el plasma de forma adecuada y precisa, que, a su vez, nos permite obtener estimaciones exactas de parámetros farmacocinéticos fundamentales como el volumen aparente de distribución y la constante de eliminación de la droga. El conocimiento de estos parámetros y una apropiada selección de la ecuación constituyen la base para calcular los regímenes de dosis (dosis e intervalo de dosis) que proporcionará la concentración plasmática deseada y la duración de acción del fármaco administrado.

La selección de un modelo de compartimento sólo depende de las características de distribución del fármaco después de su administración. La ecuación requiere caracterizar la evolución en el tiempo de la concentración en el plasma, sin embargo, depende del modelo de compartimento elegido y la vía de administración del fármaco. El modelo seleccionado debe ser tal que permita predicciones exactas en situaciones clínicas (Jambhekar y Breen 2009).

La farmacodinámica estudia el como los fármacos alteran las funciones fisiológicas, y su respuesta en animales puede ser terapéutica, tóxica o letal.

El análisis de los efectos de las drogas en los organismos suele ser paramétrico (descriptivo) y difícil de relacionar cuantitativamente a sus mecanismos subyacentes. La correlación entre concentración del fármaco y su efecto, para casi todas las drogas, es no lineal, usualmente en forma de S (sigmoide). La ecuación más usada para el análisis paramétrico/gráfico de los datos de concentración-efecto es la llamada ecuación de Hill (Forman 2011).

2.3. Índice biespectral (BIS)

El índice BIS es un parámetro de EEG (Electroencefalograma) procesado, validado y con amplia utilidad clínica demostrada. Se obtiene utilizando una combinación de medidas provenientes del procesamiento de la señal del EEG que incluyen análisis biespectral, análisis espectral de potencia y análisis del dominio temporal. Estas medidas se combinan mediante

un algoritmo para optimizar la correlación entre el EEG y los efectos clínicos de la anestesia, y se cuantifican mediante la escala del índice BIS. En 1996, el organismo FDA de los E.U. autorizó el índice BIS como ayuda para controlar los efectos de determinados agentes anestésicos. En 2003, la FDA autorizó una indicación adicional que especifica: “El uso de la monitorización BIS como guía en la administración de anestésicos puede asociarse a la reducción de la incidencia del despertar intraoperatorio con recuerdo en adultos durante la anestesia general y la sedación”. El uso de la monitorización BIS como guía en la administración de anestesia y la supervisión del estado del paciente es una decisión clínica. Es responsabilidad de cada médico tomar decisiones de práctica clínica en beneficio de los pacientes.

Actualmente, el índice BIS sigue siendo la forma más validada de monitorización de la consciencia o función cerebral utilizada en el contexto clínico de la administración de anestesia y sedación. Los valores del índice BIS son el resultado de dos innovaciones concretas: el análisis biespectral y el algoritmo BIS. El análisis biespectral es una metodología de procesamiento de señales que evalúa las relaciones entre los componentes de las señales y captura la sincronización en señales como el EEG. Al cuantificar la correlación entre todas las frecuencias de la señal, el análisis biespectral proporciona una faceta adicional del EEG de la actividad cerebral.

El algoritmo BIS se desarrolló para combinar las características del EEG (biespectrales y otras) que tenían una alta correlación con la sedación/hipnosis de los EEG en más de 5,000 adultos. Las cuatro características clave del EEG que caracterizaban el espectro completo de cambios inducidos por anestésicos eran: 1) el grado de activación de alta frecuencia (entre 14 y 30 Hz), 2) la cantidad de sincronización de baja frecuencia, 3) la presencia de períodos de EEG casi suprimido y 4) la presencia de períodos de supresión total (es decir, isoelectrónicos, “línea plana”) en el EEG. El algoritmo permite la combinación óptima de estas características del EEG para proporcionar un parámetro fiable del efecto anestésico y sedante a partir del EEG procesado. (Figura 2.3).

El índice BIS es un número entre 0 y 100 ajustado en relación con importantes criterios de valoración clínicos y estados del EEG durante la administración de agentes anestésicos (Figura 2.4). Los valores BIS cercanos a 100 representan un estado clínico “despierto” mientras que el valor 0 denota el máximo efecto posible en el EEG (es decir, un EEG isoelectrónico).

En las Figuras 2.3 y 2.4 (Kelley 2010) se muestra la relación existente entre el estado

clínico del paciente y los valores BIS. La escala se basa en los resultados de un estudio multicéntrico sobre el BIS en el que se administraron fármacos anestésicos específicos. Para los valores y rangos del BIS se supone que el EEG está libre de perturbaciones que puedan afectar a su rendimiento. La dosificación de anestésicos según la escala del BIS debe realizarse en función de los objetivos individuales establecidos para cada paciente. Estos objetivos y los valores BIS asociados pueden variar en el tiempo y en función del estado del paciente y del plan de tratamiento que se aplique.

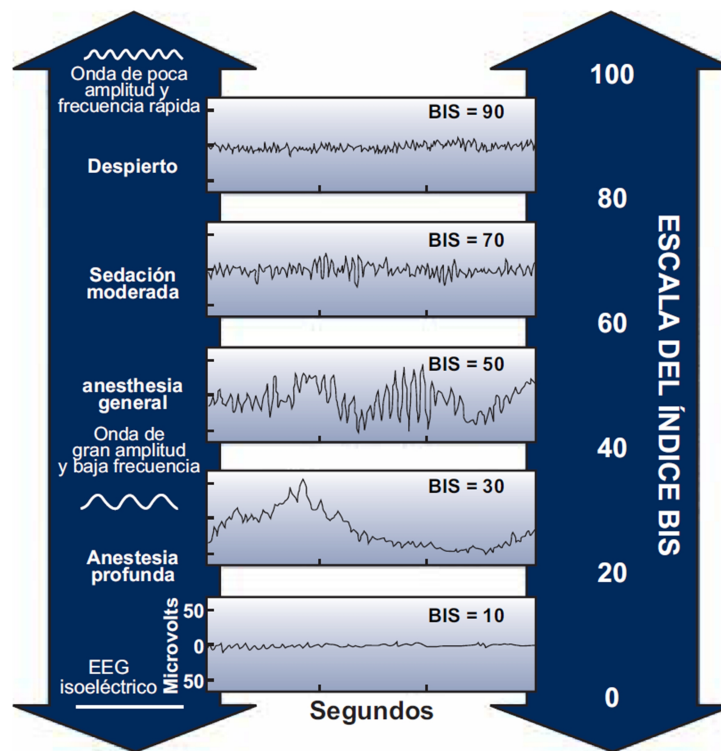


Figura 2.3: Relación del índice bispectral con criterios importantes de valoración clínicos durante la administración de anestésicos

Cuando los valores BIS disminuyen por debajo de 70, la función de memoria se reduce significativamente y la probabilidad de recuerdo explícito desciende de forma considerable. Durante la sedación, se pueden observar valores BIS >70 en niveles de sedación aparentemente adecuados. Sin embargo, en dichos niveles, puede haber una probabilidad mayor de consciencia y posibilidad de recuerdo.

Cabe observar que el valor BIS proporciona una medición del estado del cerebro derivado

Rango del Índice BIS	100	Despierto • Responde a la voz normal
	80	Sedación leve o moderada • Puede responder a preguntas en voz alta o a pinchazos o sacudidas suaves
	60	Anestesia general • Baja probabilidad de recuerdo explícito • Falta de respuesta a los estímulos verbales
	40	Estado hipnótico profundo
	20	• Tasa de supresión
	0	EEG plano

Figura 2.4: Relación entre el estado clínicos del paciente y los valores del índice biespectral

del EEG, no la concentración de un fármaco determinado. Por ejemplo, los valores BIS disminuyen durante el sueño natural, así como durante la administración de un agente anestésico (Kelley 2010).

2.4. MRAC

El control adaptable por modelo de referencia (MRAC por sus siglas en inglés) es uno de los enfoques principales en el control adaptable. En la Figura 2.5 se muestra la estructura básica del MRAC. El modelo de referencia genera la trayectoria deseada, y_m , tal que la salida de la planta, y_p , la siga. El error de seguimiento $e = y_p - y_m$ representa la desviación de la salida de la planta con respecto a la trayectoria deseada.

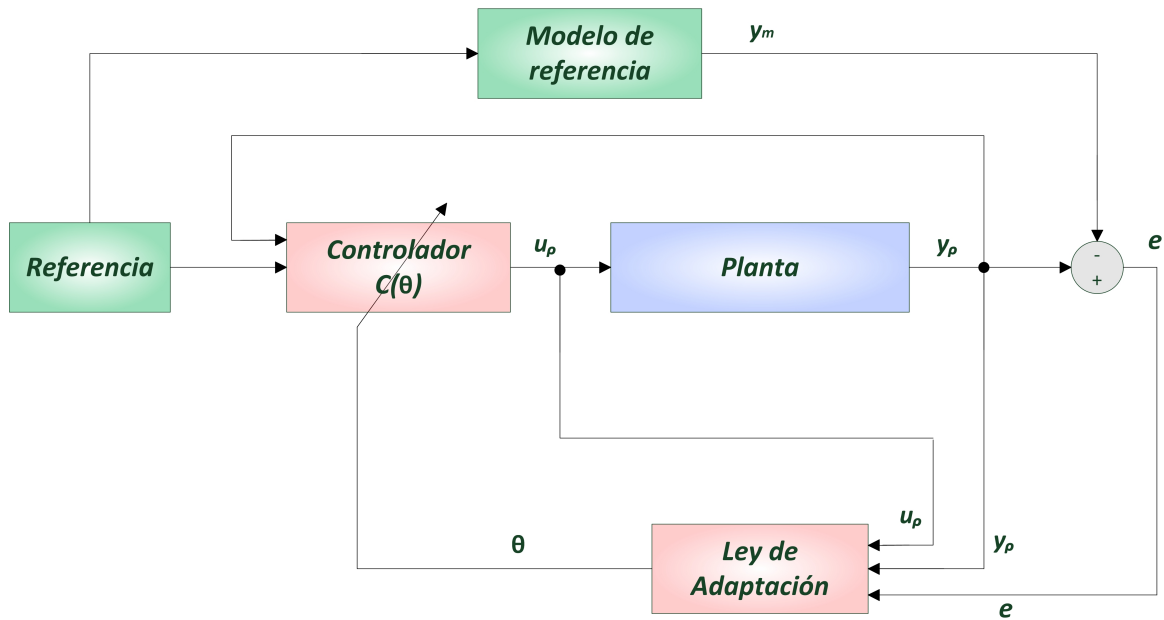


Figura 2.5: Estructura general del esquema MRAC

La planta en lazo cerrado se compone de una ley de control retroalimentada ordinaria que contiene a la planta y al controlador $C(\theta)$ y un mecanismo de ajuste (ley de adaptación) que genera la estimación de los parámetros del controlador $\theta(t)$ en línea. Los esquemas MRAC pueden ser caracterizados como directos o indirectos con leyes de adaptación normalizadas o no normalizadas. En el esquema MRAC directo, el vector de parámetros θ del controlador $C(\theta)$

es actualizado directamente por la ley de adaptación, mientras que en el esquema indirecto, el vector θ es calculado en cada tiempo t resolviendo alguna ecuación algebraica que relaciona a θ con los parámetros de la planta estimados en línea.

En ambos MRAC, directo e indirecto con leyes de adaptación normalizadas, la forma de $C(\theta)$, motivada por el caso de parámetros conocidos, se mantiene sin cambios. El controlador $C(\theta)$ se combina con la ley de adaptación (o una ley de adaptación y una ecuación algebraica en el caso indirecto) que se diseña de forma independiente. Este procedimiento permite usar una amplia clase de leyes de adaptación que incluye, gradiente, mínimos cuadrados y aquellas basadas en el enfoque de diseño de Lyapunov. Por otra parte, en el caso de esquemas MRAC con leyes de adaptación no normalizadas, $C(\theta)$ es modificada para obtener una ecuación de error la cual nos permite usar el enfoque de diseño de Lyapunov para generar la ley de adaptación. En este caso, el diseño de $C(\theta)$ y la ley de adaptación es más complicado, en ambos casos directo e indirecto, pero el análisis es más simple y se deriva al considerar una función (tipo) de Lyapunov.

2.4.1. Esquema MRAC directo

A continuación se muestra el procedimiento de diseño de un esquema MRAC simple para una clase de plantas no lineales.

Sea la planta

$$\dot{x} = af(x) + bg(x)u \quad (2.1)$$

donde a, b son escalares conocidos, $f(x), g(x)$ son funciones no lineales conocidas con $g(x) > c > 0 \forall x \in R^1$. El signo de b ($sgn(b)$) es conocido y $f(x)$ es acotada para todo x acotado. Se desea que x siga la trayectoria de x_m del modelo de referencia dado por

$$\dot{x}_m = -a_m x_m + b_m r \quad (2.2)$$

para cualquier entrada de referencia r acotada.

Ley de control. Si a, b son conocidos, la ley de control

$$u = \frac{1}{g(x)} [k_1^* f(x) + k_2^* x + l^* r] \quad (2.3)$$

con

$$k_1^* = -\frac{a}{b}, \quad k_2^* = \frac{-a_m}{b}, \quad l^* = \frac{b_m}{b} \quad (2.4)$$

puede cumplir el objetivo de control. Para el caso en que a y b sean desconocidos, se propone una ley de control de la misma forma que (2.3) pero con ganancias ajustables, es decir, usando

$$u = \frac{1}{g(x)}[k_1 f(x) + k_2 x + lr] \quad (2.5)$$

donde k_1, k_2, l , son los estimados de las ganancias del controlador k_1^*, k_2^*, l^* las cuales son generadas por una ley de adaptación, respectivamente.

Ley de adaptación. Para diseñar la ley de adaptación primero se reescribe la planta en términos de las ganancias desconocidas del controlador k_1^*, k_2^*, l^* , es decir, sustituyendo $a = -bk_1^*$ y sumando y restando el término $b(k_1^* f(x) + k_2^* x + l^* r)$ en (2.1) y usando las ecuaciones $bl^* = b_m, bk_2^* = -a_m$, se tiene

$$\dot{x} = -a_m x + b_m r + b[-k_1^* f(x) - k_2^* x - l^* r + g(x)u] \quad (2.6)$$

Si

$$\begin{aligned} e &= x - x_m \\ \tilde{k}_1 &= k_1 - k_1^* \\ \tilde{k}_2 &= k_2 - k_2^* \\ \tilde{l} &= l - l^* \end{aligned} \quad (2.7)$$

son el error de seguimiento y los errores en los parámetros, se puede demostrar que el error de seguimiento satisface la ecuacion diferencial

$$\dot{e} = -a_m e + b(\tilde{k}_1 f(x) + \tilde{k}_2 x + \tilde{l} r) \quad (2.8)$$

Ahora para obtener las leyes de adaptación para los parámetros del controlados utilizamos el enfoque de Lyapunov.

Se asume que la estructura de la ley de adaptación está dada por

$$\begin{aligned} \dot{k}_1 &= f_1(e, x, r, u) \\ \dot{k}_2 &= f_2(e, x, r, u) \\ \dot{l} &= f_3(e, x, r, u) \end{aligned} \quad (2.9)$$

Considere la función

$$V(e, \tilde{k}_1, \tilde{k}_2, \tilde{l}) = \frac{e^2}{2} + \frac{\tilde{k}_1^2}{2\gamma_1} |b| + \frac{\tilde{k}_2^2}{2\gamma_2} |b| + \frac{\tilde{l}^2}{2\gamma_3} |b| \quad (2.10)$$

como función candidata de Lyapunov del sistema (2.8), (2.9) , donde $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3 > 0$.

La derivada temporal \dot{V} a lo largo de las trayectorias de (2.8), (2.9) está dada por

$$\dot{V} = -a_m e^2 + b\tilde{k}_1 e f(x) + b\tilde{k}_2 e x + \tilde{l} e r + \frac{|b|\tilde{k}_1}{\gamma_1} f_1 + \frac{|b|\tilde{k}_2}{\gamma_2} f_2 + \frac{|b|\tilde{l}}{\gamma_3} f_3 \quad (2.11)$$

Dado que $|b| = b \operatorname{sgn}(b)$, los términos indefinidos en (2.11) desaparecen si escogemos $f_1 = -\gamma_1 e f(x) \operatorname{sgn}(b)$, $f_2 = -\gamma_2 e x \operatorname{sgn}(b)$, $f_3 = -\gamma_3 e r \operatorname{sgn}(b)$. Entonces las leyes de adaptación están dadas por

$$\begin{aligned} \dot{k}_1 &= -\gamma_1 e f(x) \operatorname{sgn}(b) \\ \dot{k}_2 &= -\gamma_2 e x \operatorname{sgn}(b) \\ \dot{l} &= -\gamma_3 e r \operatorname{sgn}(b) \end{aligned} \quad (2.12)$$

donde $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3 > 0$ son las ganancias de adaptación.

Sustituyendo (2.12) en (2.11) se tiene que

$$\dot{V} = -a_m e^2 \leq 0 \quad (2.13)$$

Por lo tanto el punto de equilibrio $(e_e, \tilde{k}_{1e}, \tilde{k}_{2e}, \tilde{l}_e) = (0, 0, 0, 0)$ es estable en el sentido de Lyapunov y de acuerdo al lema de Barbalat (ver lema en el apéndice) se tiene que $\dot{e} \in L_\infty$ que junto con $e \in L_2$, lo que implica que $e \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$.

Capítulo 3

Modelo de orden reducido y diseño del control

3.1. Introducción

El efecto de los fármacos en los pacientes en el quirófano varía de acuerdo a la dosis, con el paciente y con el tiempo. Dosis diferentes resultan en diferentes concentraciones en varios tejidos del cuerpo, produciendo un efecto terapéutico y algunas veces efectos no deseados. La respuesta del fármaco sobre el cuerpo depende de su farmacocinética y su farmacodinámica. Estos procesos pueden ser afectados por varios factores, tales como enfermedades preexistentes, edad y genética de cada individuo. Las respuestas del paciente a los fármacos también pueden ser dinámicamente modificadas por factores tales como la temperatura, pH, circulación de iones y concentración de proteínas y la coadministración de otras drogas en la sala de operaciones (Forman 2011).

3.1.1. Modelo de tres compartimentos

Un modelo *mammillary* (topología, que consiste en un compartimento central con compartimentos periféricos conectados a él) de tres compartimentos con un compartimento de efecto se muestra en la Figura 3.1. En este modelo, el fármaco es administrado y eliminado a través del compartimento central. El compartimento central intercambia droga con los compartimentos periféricos a una velocidad proporcional a los gradientes de concentración entre ellos.

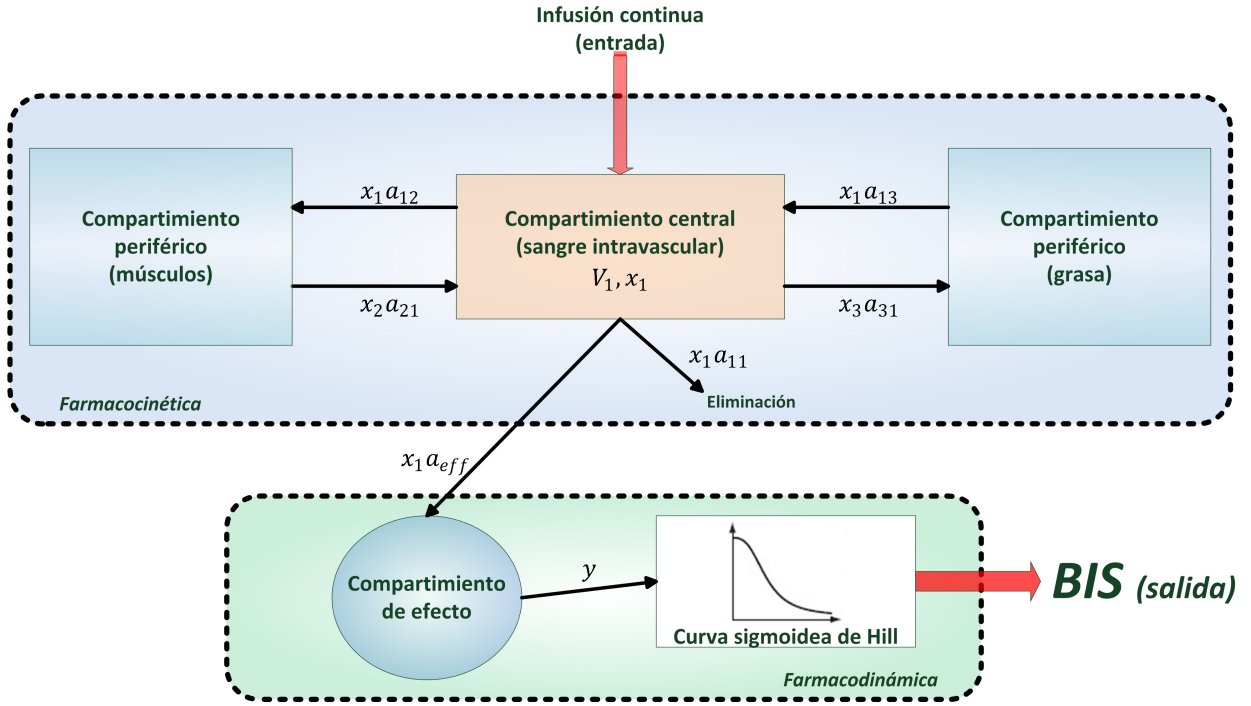


Figura 3.1: Esquema de modelo del Paciente

El modelo PK está dado por:

$$\dot{x}(t) = \begin{bmatrix} -(a_{11} + a_{21} + a_{31}) & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & -a_{12} & 0 \\ a_{31} & 0 & -a_{13} \end{bmatrix} x(t) + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u(t) \quad (3.1)$$

donde x_1 representa la concentración del fármaco en el compartimento central (sangre intravascular), x_2 y x_3 representan la concentración del fármaco en los compartimentos periféricos, respectivamente, a_{12} , a_{13} , a_{21} , a_{31} son las constantes de flujo entre compartimentos, a_{11} es la tasa de eliminación del fármaco a través del metabolismo y $u(t)$ es la tasa de infusión del anestésico (propofol) en el compartimento central.

Todos los modelos PK/PD han sido derivados de estudios farmacológicos de población donde los investigadores tratan de identificar y cuantificar cómo algunas variables como el peso, edad, género y altura influyen la relación dosis-concentración del fármaco. La precisión de la concentración estimada por estos modelos está limitada por la variabilidad inter-paciente,

por lo que la aplicación de estos modelos está limitada a la población estudiada. Extrapolaciones afuera de la población estudiada reduce en gran medida la precisión de estos modelos (Schnider y Minto 2011).

La concentración del compartimento de efecto no puede ser medida directamente, debido a que no es una concentración real, sino que es una concentración virtual dentro de un compartimento virtual. Si la concentración del compartimento central es mantenida a un nivel constante, entonces el modelo asume que la concentración del compartimento del efecto es igual a la concentración del compartimento central, es decir, si se mide la concentración del fármaco en la sangre, entonces la concentración del compartimento del efecto (cerebro) está en equilibrio con la concentración en la sangre en estado estacionario. El concepto de compartimento del efecto es introducido como correlación entre la concentración del compartimento central y la concentración en el sistema nervioso central (Schnider *et al.* 1998).

La concentración del compartimento del efecto está relacionada con la concentración en el compartimento central por el modelo de primer orden dado por:

$$\dot{y}(t) = a_{eff}(x_1(t) - y(t)), \quad y(0) = x_1(0), \quad t \geq 0 \quad (3.2)$$

donde a_{eff} es una constante de tiempo desconocida, $x_1(t)$ es la concentración en el compartimento central y $y(t)$ es la concentración en el compartimento del efecto.

El índice biespectral puede ser relacionado con la concentración del compartimento del efecto por la relación estática no lineal, pero variante en el tiempo, también llamada curva sigmoide de Hill (Bailey y Haddad 2005):

$$BIS(t) = E_0 - E_{max} \frac{y^\gamma(t)}{y^\gamma(t) + EC_{50}^\gamma} \quad (3.3)$$

donde E_0 denota el valor base (consciente, sin fármaco) y por convención típicamente se le da el valor de 100, E_{max} denota el efecto máximo alcanzado por la infusión del fármaco, EC_{50} es la concentración de fármaco a mitad del efecto máximo y representa la sensibilidad del paciente a la droga, y γ determina el grado de no linealidad en (3.3).

3.2. Modelo Propuesto

El modelo PK/PD ha sido de utilidad para desarrollar diversos tipos de controladores, sin embargo el modelo tiene la desventaja de tener once parámetros (ocho de la farmacocinética y tres de la farmacodinámica) con gran incertidumbre. También tiene una pobre excitación debido a su señal de entrada (dosis del fármaco administrado) la cual no es suficientemente rica en frecuencia y amplitud para excitar todos los modos del sistema, lo que hace particularmente difícil hacer alguna identificación en línea de todos los parámetros para cada paciente.

En la Figura 3.2 se muestra el lugar de las raíces de un modelo PK correspondiente al paciente uno, cuyos parámetros se muestran en las Tablas 4.1, 4.2, 4.3 del Capítulo 4, en esta figura se muestra la disposición de polos y ceros del sistema por lo que se puede ver que el modelo de tres compartimentos tiene dos ceros cercanos a dos de los polos, con lo cual existe una cancelación de los efectos de estos sobre la respuesta del sistema. Entonces el tercer polo es el que es tomado en cuenta en el modelo propuesto y el efecto de los otros polos son considerados como dinámicas no modeladas.

Básandonos en el efecto de cancelación de polos y ceros aproximados proponemos un modelo no lineal de primer orden con una parametrización lineal de dos parámetros.

El modelo propuesto para la parte PK del modelo del paciente está dado por:

$$\dot{y} = -ay + bu \quad (3.4)$$

donde y es la concentración del compartimento central (no medible en línea), u es la tasa de infusión de la droga y a , b son parámetros desconocidos.

Por convención se tiene que $E_0 = E_{max}$, aunque en la práctica como se verá más adelante no necesariamente son iguales, tenemos de (3.3)

$$z = BIS = E_0 \left(1 - \frac{y^\gamma(t)}{y^\gamma + EC_{50}^\gamma} \right) \quad (3.5)$$

de (3.5) se tiene que

$$y^\gamma = \frac{E_0 - z}{z} EC_{50}^\gamma \quad (3.6)$$

ahora tomamos la derivada temporal de z

$$\dot{z} = \frac{\partial z(y)}{\partial y} \dot{y} = -E_0 \frac{\gamma EC_{50}^\gamma y^{\gamma-1}}{(y^\gamma + EC_{50}^\gamma)^2} (-ay + bu) \quad (3.7)$$

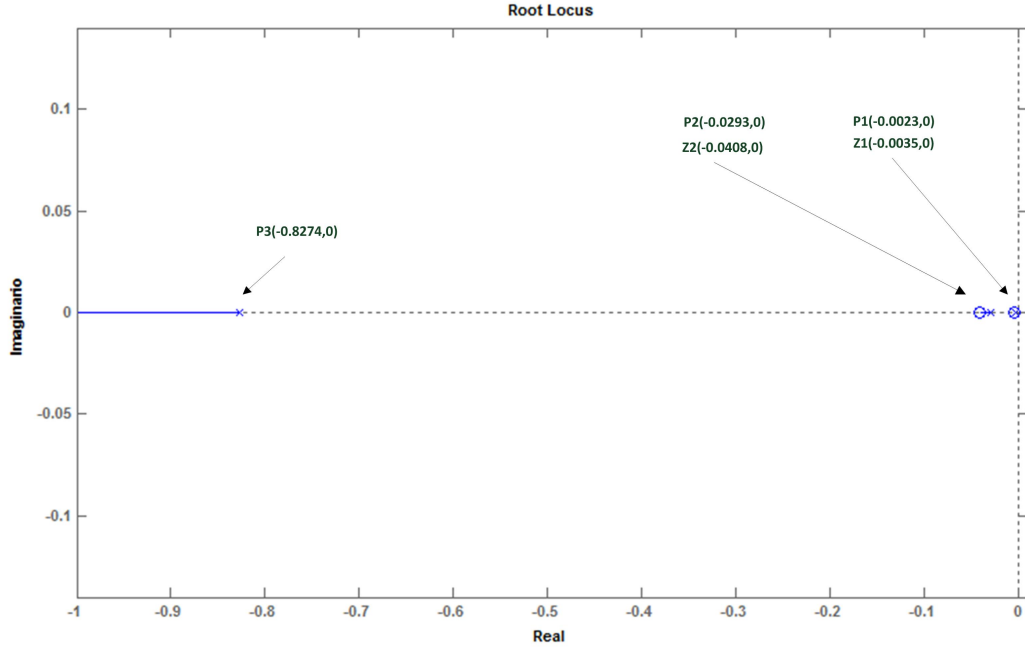


Figura 3.2: Lugar de las raíces del modelo PK del paciente 1, los círculos representan a los ceros y las cruces a los polos

sustituyendo (3.6) en (3.7)

$$\dot{z} = a \frac{\gamma(E_0 - z)z}{E_0} - \frac{b}{EC_{50}} \frac{\gamma(E_0 - z)z}{E_0 \left(\frac{E_0 - z}{z}\right)^{1/\gamma}} u \quad (3.8)$$

el modelo (3.8) se puede reescribir como

$$\dot{z} = \theta_{p1} \phi_1(z) - \frac{\phi_2(z)}{\theta_{p2}} u \quad (3.9)$$

donde

$$\begin{aligned} \theta_{p1} &= a \\ \theta_{p2} &= \frac{EC_{50}}{b} \\ \phi_1(z) &= \frac{\gamma(E_0 - z)z}{E_0} \\ \phi_2(z) &= \frac{\gamma(E_0 - z)z}{E_0 \left(\frac{E_0 - z}{z}\right)^{1/\gamma}} \end{aligned} \quad (3.10)$$

con $\phi_2(z) \neq 0$ para $0 < z < E_{max}$

El modelo no lineal está dado por las ecuaciones (3.9) y (3.10).

3.3. Ley de control

En esta sección se diseña un control adaptable para anestesia basado en el modelo propuesto. El método de diseño está basado en el análisis de Lyapunov el cual se desarrolló en el Capítulo 2.

Sea la respuesta deseada del índice BIS dada por la salida del modelo

$$\dot{z}_d = -a_m z_d + b_m r \quad (3.11)$$

El objetivo de control es hacer que el error de seguimiento $e = z - z_d \rightarrow 0$ asintóticamente cuando $t \rightarrow \infty$. Siguiendo el procedimiento de la Sección 2.4.1, primero se diseña el control ideal (parámetros conocidos), entonces tomando (3.9) y sumando y sustrayendo (4.1)

$$\dot{z} = -a_m z_d + b_m r + (a_m z_d - b_m r + \theta_{p1} \phi_1(z) - \frac{1}{\theta_{p2}} \phi_2(z) u) \quad (3.12)$$

$$(a_m z_d - b_m r + \theta_{p1} \phi_1(z) - \frac{1}{\theta_{p2}} \phi_2(z) u) = 0 \quad (3.13)$$

$$u = \theta_{p2} \frac{a_m z_d - b_m r}{\phi_2(z)} + \theta_{p1} \theta_{p2} \frac{\phi_1(z)}{\phi_2(z)} \quad (3.14)$$

La ley de control (4.4) se puede parametrizar como

$$u = \frac{1}{\phi_2(z)} \Psi^T(z) \Theta_c \quad (3.15)$$

donde

$$\Psi(z) = \begin{bmatrix} \psi_1 \\ \psi_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_m z_d - b_m r \\ \phi_1(z) \end{bmatrix} \quad (3.16)$$

$$\Theta_c = \begin{bmatrix} \theta_{c1} \\ \theta_{c2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \theta_{p2} \\ \theta_{p1} \theta_{p2} \end{bmatrix} \quad (3.17)$$

Por lo tanto la ley de control ideal está dada por las ecuaciones (4.5), (4.6) y (4.7).

3.4. Ley de Adaptación

Dado que los parámetros del controlador no son conocidos, éstos deben ser sustituidos por sus estimados $\hat{\Theta}_c$.

Sea el error de seguimiento $e = z - z_d$ y error paramétrico $\tilde{\Theta}_c = \Theta_c - \hat{\Theta}_c$, entonces la dinámica del error se obtiene de (3.9) y (4.1) y está dada por

$$\dot{e} = -a_m e - \frac{1}{\theta_{p2}} \Psi^T(z) \tilde{\Theta}_c \quad (3.18)$$

Considere la función candidata de Lyapunov

$$V(e, \tilde{\Theta}_c) = \frac{1}{2} e^2 + \frac{1}{2\Gamma\theta_{p2}} \tilde{\Theta}_c^T \tilde{\Theta}_c \quad (3.19)$$

donde $\Gamma > 0$ es la ganancia de adaptación. La derivada temporal de V a lo largo de la dinámica del error es

$$\dot{V}(e, \tilde{\Theta}) = -a_m e^2 + \frac{1}{\Gamma\theta_{p2}} \tilde{\Theta}_c^T [\dot{\tilde{\Theta}}_c - \Gamma\psi(z)e] \quad (3.20)$$

Entonces, seleccionando la ley de adaptación como

$$\dot{\tilde{\Theta}} = \Gamma\psi(z)e \quad (3.21)$$

tenemos

$$\dot{V} = -a_m e^2 \leq 0 \quad (3.22)$$

Dado que $z_d(t)$, $r(t)$ son funciones acotadas en t , y se tiene que de (3.19) y (3.22) la función V es una función de Lyapunov para la ecuación diferencial (3.18) y (3.21), lo que implica que el punto de equilibrio $(e_e, \tilde{\Theta}_{ce}) = (0, 0)$ es uniformemente estable. Además $e, \tilde{\Theta}_c \in L_\infty$ y $e \in L_2$ y porque $e = z - z_d$ y $z_d \in L_\infty$, también se tiene que $x \in L_\infty$ y $u \in L_\infty$; entonces todas las señales en lazo cerrado son acotadas. Ahora aplicando el Lema de Barbalat (ver Lema en apéndice) se tiene que de (3.18) se tiene que $\dot{e} \in L_\infty$ que junto con $e \in L_2$, implica que $e \rightarrow 0$ asintóticamente. Por lo que el objetivo de control se cumple.

Capítulo 4

Resultados

Es este capítulo se muestran los resultados obtenidos usando el control adaptable propuesto dado por (3.15) con Θ_c sustituida por sus estimados $\hat{\Theta}_c$ actualizados por (3.21) para controlar el nivel de hipnosis en los pacientes, cuyo modelo está dado por (3.1) y (3.3). Se asume que la concentración del compartimento de efecto está en equilibrio con la del compartimento central, es decir que $a_{eff} \rightarrow \infty$ en (3.2) por lo que $y(t) = x_1(t)$ para $t \geq 0$.

El esquema de control propuesto (Figura 4.1) es sometido a variaciones intra e inter pacientes para estudiar su robustez. Todas las simulaciones fueron hechas con el paquete SIMULINK de Matlab.

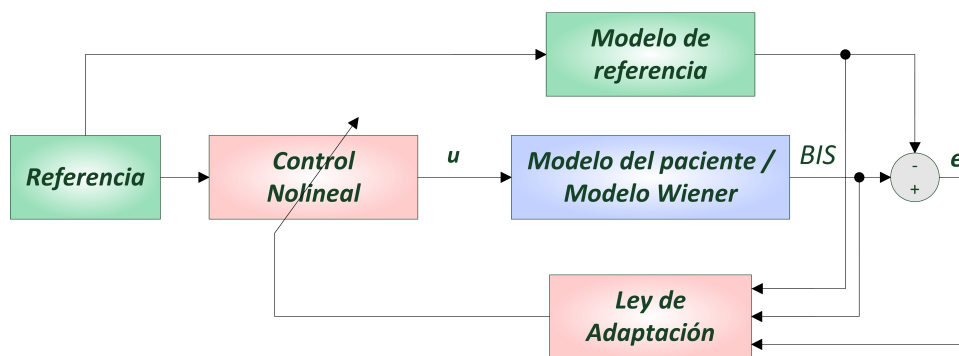


Figura 4.1: Esquema de control

4.1. Identificación

Se realizaron simulaciones de identificación del modelo propuesto con un algoritmo tipo gradiente para estudiar si éste mantenía el comportamiento no lineal del modelo PK/PD. Se alimentó al modelo PK/PD (3.1) y (3.3) del paciente y al modelo propuesto (3.9) con una entrada escalón de magnitud $8[mg/min]$, que significa una infusión continua del fármaco vía intravenosa en el paciente. La respuesta de ambos modelos (BIS) y la evolución de los parámetros se muestran en las Figuras 4.3 y 4.4, respectivamente.

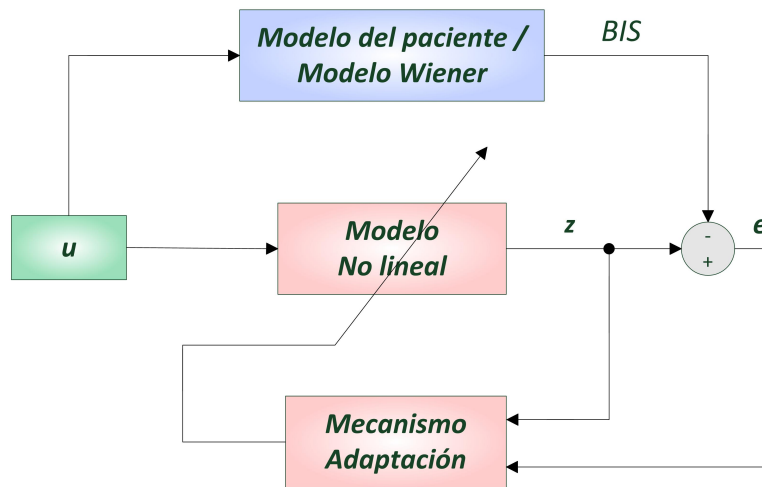


Figura 4.2: Esquema de identificación

Se puede ver que el modelo propuesto logra capturar muy bien la dinámica del modelo PK/PD gracias al mecanismo de adaptación.

4.2. Resultados en simulación

4.2.1. Pacientes

Las simulaciones en este trabajo están hechas usando los parámetros farmacocinéticos dados en Schnider *et al.* (1998) mostrados en la Tabla 4.1 y Tabla 4.2 y los parámetros farmacodinámicos tomados de Ionescu *et al.* (2008) que se muestran en la Tabla 4.3. Estos parámetros varían de acuerdo al género, edad, estatura y peso de cada paciente.

Los parámetros de diseño del control adaptable están fijos para todos los pacientes y

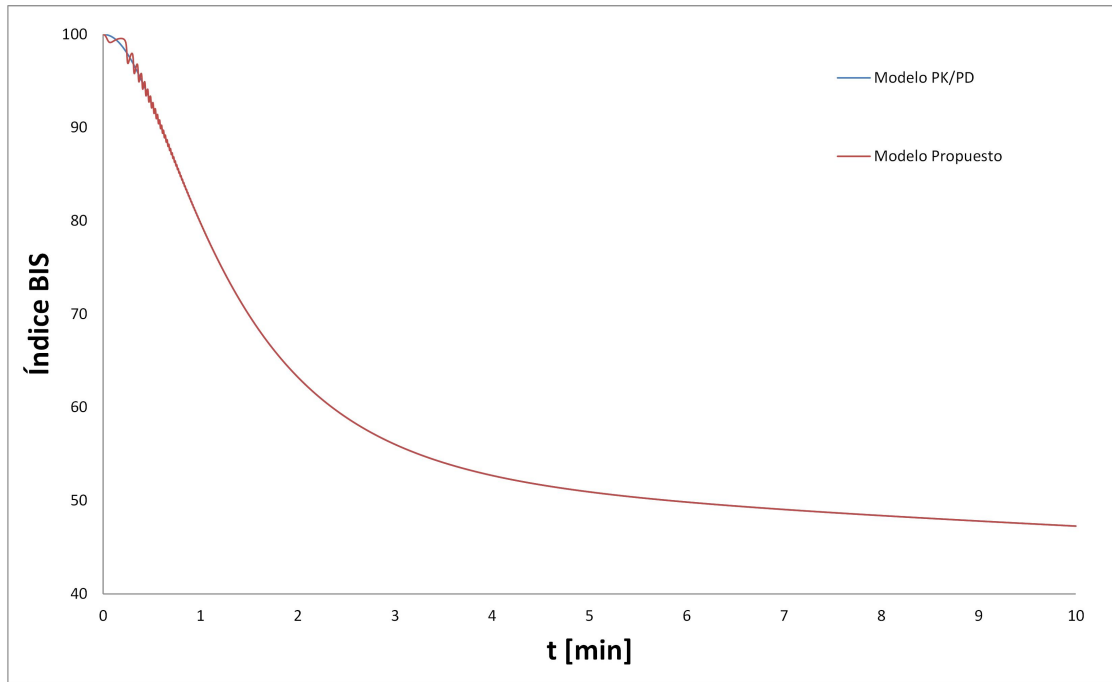


Figura 4.3: Respuesta de ambos modelos, el modelo PK/PD y el modelo no lineal ante una entrada escalón

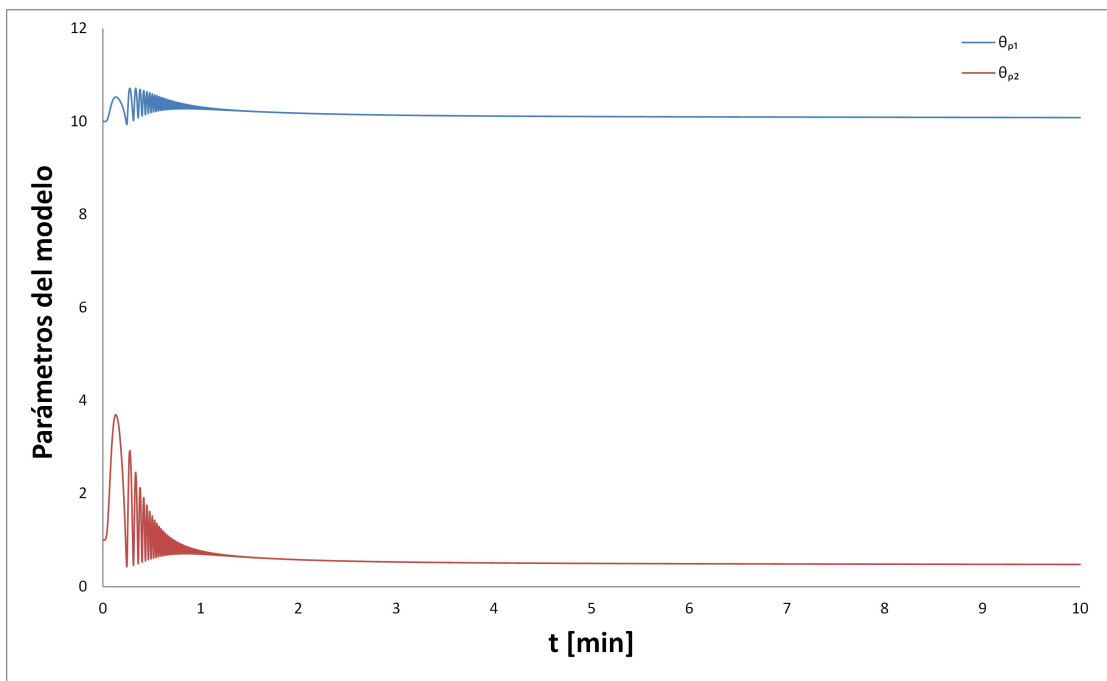


Figura 4.4: Parámetros del modelo propuesto

Tabla 4.1: Parámetros estimados de Schnider et al.

Parametros estimados	Promedio	Desviación estandard
θ_1	4.27	0.278
θ_2	18.9	2.330
θ_3	238	34.900
θ_4	1.89	0.059
θ_5	1.29	0.112
θ_6	0.836	0.044
θ_7	-0.391	0.070
θ_8	0.0456	0.009
θ_9	-0.0681	0.017
θ_{10}	0.0264	0.009
θ_{11}	-0.024	0.005

fueron escogidos como:

- Parámetros del modelo de referencia $a_m = b_m = 0.9$
- Índice biespectral de referencia igual a 50
- Ganancia de adaptación $\Gamma = 3$

Es importante mencionar que el valor nominal de $\gamma = 3$ de curva sigmoide de Hill es el único dato que necesita el controlador y este parámetro puede ser seleccionado como un parámetro de diseño.

Todos los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (excepto γ) de los pacientes son desconocidos para el controlador.

4.2.2. Cambio de parámetros intra-paciente

Para probar la robustez del controlador se simularon cambios en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en un paciente durante cirugía. En la simulación se cambió en $t = 15[\text{min}]$ del conjunto de parámetros del paciente uno al conjunto de parámetros del paciente dos, y en $t = 30[\text{min}]$ se cambiaron de los parámetros del paciente dos al paciente uno.

En este experimento se simula cambios en los parámetros en un individuo durante una cirugía debidos a algún estímulo quirúrgico, una hemorragia o algún cambio fisiológico en el paciente. Se toma el peor de los casos, en donde de hace un cambio brusco de parámetros.

Tabla 4.2: Parámetros farmacocinéticos (Schnider et al.).

Volumen de compartimentos (L)	
V_1	θ_1
V_2	$\theta_2 + \theta_7 * (Edad - 53)$
V_3	θ_3
Constantes de flujo (min^{-1})	
a_{11}	$[\theta_4 + (Peso-77)*\theta_8 + (LBM-59)*\theta_9 + (Estatura-177)*\theta_{10}] \setminus V_1$
a_{12}	$[\theta_5 + \theta_{11} * (Edad-53)] \setminus V_1$
a_{13}	$\theta_6 \setminus V_1$
a_{21}	$[\theta_5 + \theta_{11} * (Edad-53)] \setminus V_2$
a_{13}	$\theta_6 \setminus V_3$
<i>Lean Body Mass (LBM)</i>	
Hombres	$1.1 * Peso - 128 * (Peso / Estatura)^2$
Mujeres	$1.07 * Peso - 148 * (Peso / Estatura)^2$

Tabla 4.3: Parámetros farmacodinámicos

Paciente	Edad	Estatura	Peso	Genero	EC_{50}	E_0	E_{max}	γ
1	40	163	54	F	6.33	98.80	94.10	2.24
2	36	163	50	F	6.76	98.60	86.00	4.29
3	42	179	78	M	1 4.82	91.80	77.90	1.85
4	37	167	58	F	13.70	83.10	151.00	1.65
5	28	164	60	M	4.93	94.70	85.30	2.46
6	41	170	70	F	4.95	96.20	90.80	6.89

En la Figura 4.5 se muestra la salida del sistema (BIS), se puede apreciar que ante la variación intra-paciente de los parámetros, el controlador mantiene el valor deseado del índice biespectral.

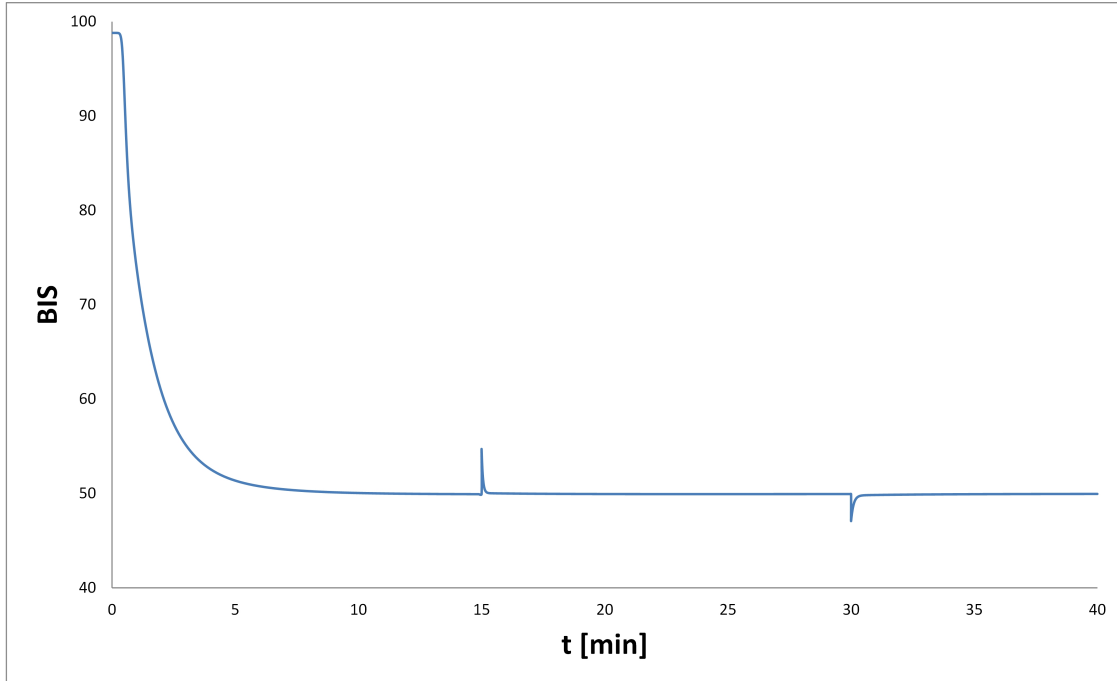


Figura 4.5: Salida

En la Figura 4.6 se muestra el esfuerzo de control (tasa de infusión de propofol), en la Figura 4.7 se muestra la concentración del compartimento central, en White y Kenny (1990) se reportó que se requiere en la fase de mantenimiento de anestesia una concentración de $2.5 - 6[\mu\text{g}/\text{ml}]$ de propofol en la sangre dependiendo de la condición de cada paciente, por lo que el resultado obtenido se encuentra dentro de ese rango aproximado.

En la Figura 4.8 se muestra la evolución de los parámetros del controlador, los valores obtenidos son positivos y acotados, justo como se esperaba y varían su valor dependiendo de las condiciones iniciales en las funciones del controlador y en la Figura 4.9 se muestra el error de seguimiento entre el sistema y el modelo de referencia.

4.2.3. Cambio de parámetros inter-pacientes

En esta sección se estudia la robustez inter-pacientes del controlador, es decir, la variación de los parámetros PK y PD en diferentes pacientes. Para esto se tomaron los conjuntos de

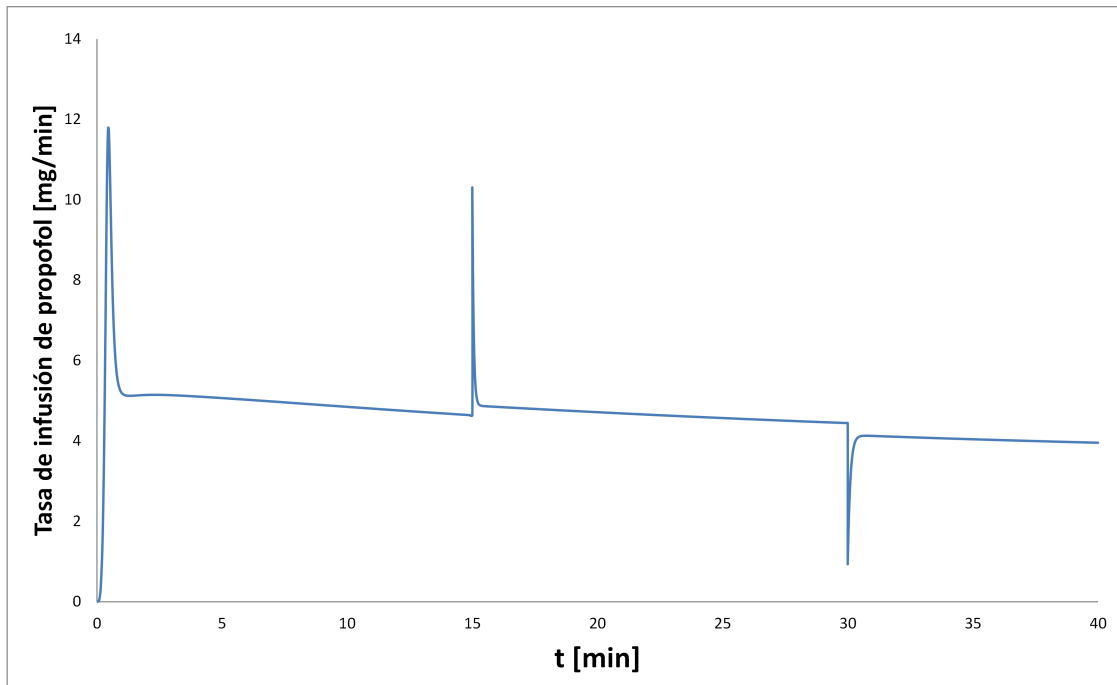


Figura 4.6: Control

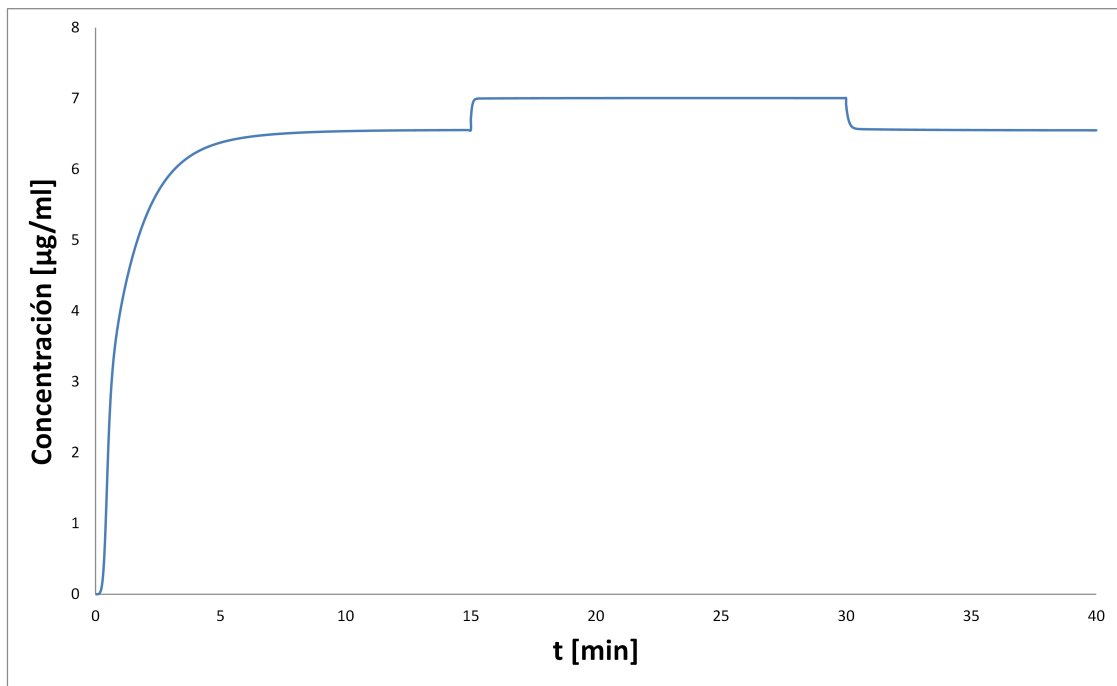


Figura 4.7: Concentración del compartimento central

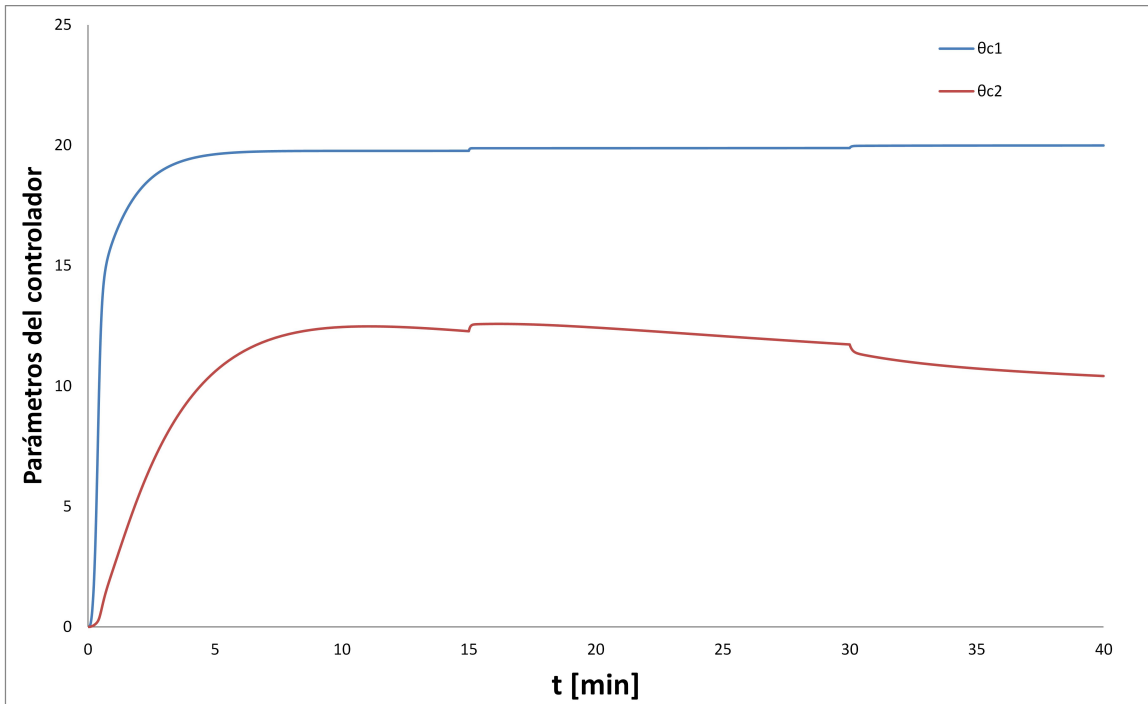


Figura 4.8: Evolución de los parámetros del controlador

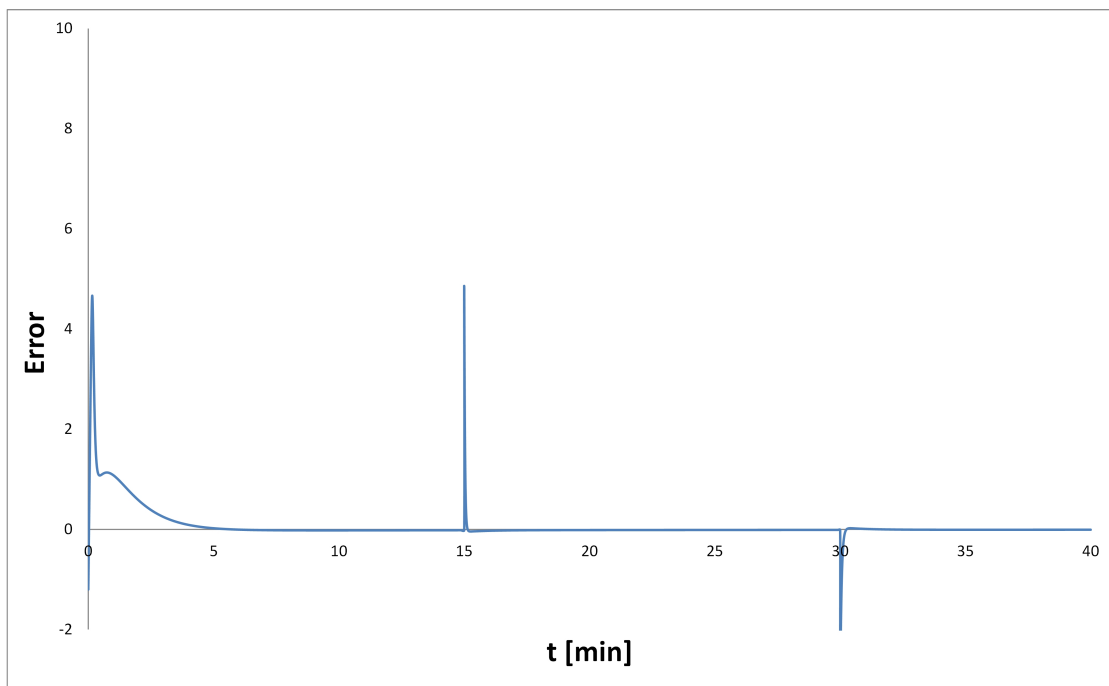


Figura 4.9: Error

parámetros mostrados en la Tabla 4.3, la cual muestra los parámetros farmacodinámicos para cada paciente, así como la edad, estatura, peso y género de cada paciente necesarios para calcular los parámetros farmacocinéticos según las Tablas 4.1 y 4.2.

En este experimento se simula cómo se comporta el control ante diferentes individuos sin necesidad de ajustar los parámetros de diseño para cada paciente.

En la Figura 4.10 se muestra la respuesta de cada paciente (BIS), se puede ver que el desempeño del controlador en presencia de variabilidad inter-pacientes es notable, todos los pacientes alcanzaron el índice biespectral de referencia a pesar de las variaciones en los parámetros.

En la Figura 4.11 se muestra el esfuerzo de control en cada uno de los 6 pacientes y en la Figura 4.12 se muestra el error de seguimiento de cada paciente.

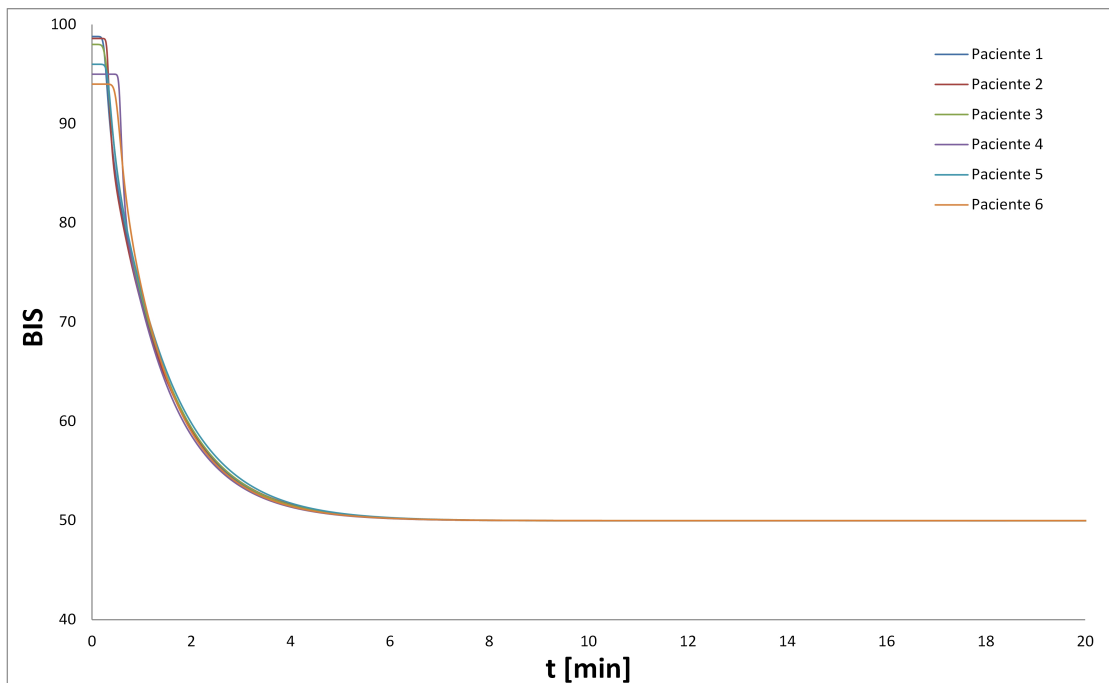


Figura 4.10: BIS

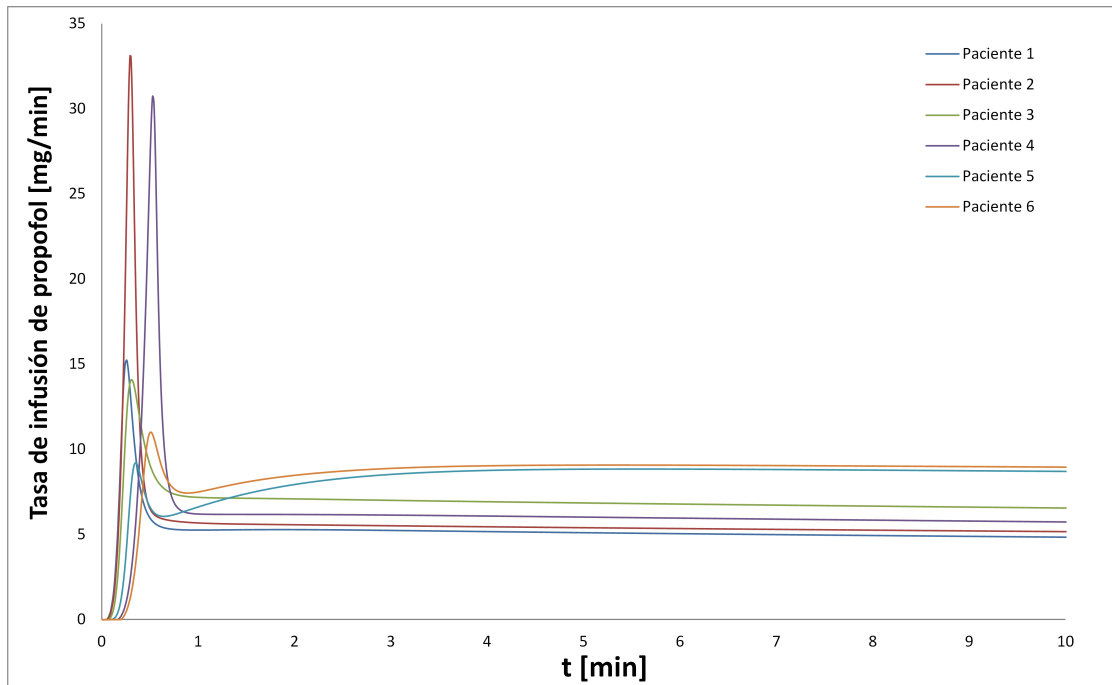


Figura 4.11: Control

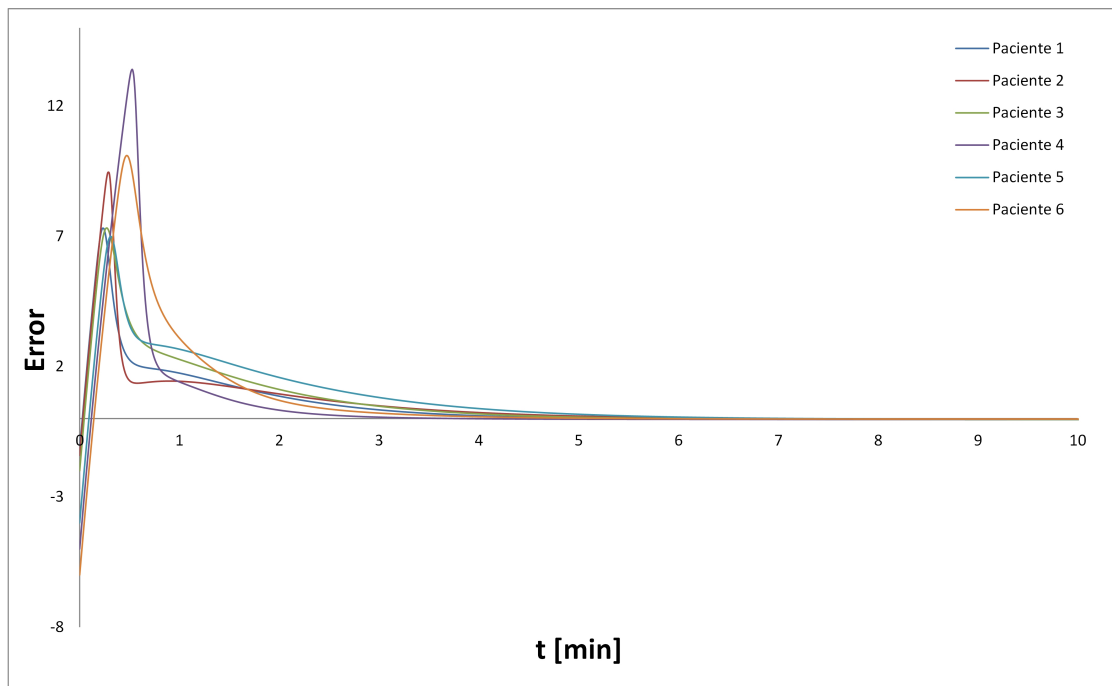


Figura 4.12: Error

Capítulo 5

Conclusiones

En este trabajo se abordó el problema de control de nivel de hipnosis en anestesia general. Se propuso una reducción de orden del modelo farmacocinético, basado en el efecto de cancelación de polos y ceros aproximados, y se desarrolló un modelo no lineal de primer orden, con el cual se diseñó un esquema de control adaptable.

Este modelo propuesto mantiene el comportamiento no lineal del modelo original gracias al mecanismo adaptable del controlador.

Aunque este esquema presenta buen desempeño, existen algunos problemas que deben ser estudiados, por ejemplo, existe una pequeña deriva en el parámetro estimado del controlador θ_{c2} , el cual hace que el control no se estabilice, esta deriva se debe a inadecuados niveles de excitación persistente. Aunque no tiene un gran efecto en la respuesta del sistema en los resultados de este trabajo, se debe estudiar más a fondo cómo se comporta este modelo propuesto en situaciones más prácticas, en presencia de perturbaciones, retardos y ruido en las mediciones, condiciones indispensables para poder llevar a cabo pruebas clínicas.

Con estos resultados cualitativamente hablando se ve una disminución en la complejidad del algoritmo de control en comparación con los revisados en la literatura, se toman en cuenta la variación de todos los parámetros en el modelo PK/PD y evita sobre picos en el transitorio gracias a que el control sigue una dinámica de primer orden.

En general los resultados muestran que el modelo propuesto es útil para el control de hipnosis y el control adaptable diseñado es robusto ante variaciones inter e intra pacientes. Este esquema de control sencillo se puede extrapolar a los otros componentes de la anestesia general, es decir, al bloqueo neuromuscular (relajación muscular) y analgesia, ya que la forma

de modelar estos fenómenos es igual al del problema tratado en este trabajo, la diferencia son los parámetros en el modelo ya que estos dependen del proceso y el fármaco utilizado.

El control de nivel de hipnosis sigue siendo un tema abierto en la actualidad por lo que aún hay mucho investigar en este tema. Como trabajo a futuro se contempla :

- Estudiar el comportamiento del esquema cuando existe ruido en las mediciones
- Estudiar el esquema cuando existen retardos en el sistema
- Extender el esquema a control del analgesia e hipnosis para tratarlo como un problema de múltiples entradas y múltiples salidas
- Validar el modelo propuesto y el esquema de control adaptable mediante pruebas clínicas

Bibliografía

- Absalom, A., N. Sutcliffe y G. Kenny.** 2002. Closed-loop control of anesthesia using Bispectral index: performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia. *Anesthesiology*.
- Asbury, A.** 1997. Feedback control in anesthesia. *Int. J. Clin. Monitoring Comput.*
- Bailey, J. y W. Haddad.** 2005. Drug dosing control in clinical pharmacology. *IEEE Control System Magazine*.
- Bickford, R.** 1950. Automatic EEG control of general anesthetics. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.
- Bonate, P. L.** 2011. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*. Springer.
- Brown, E., R. Lydic y N. Schiff.** 2010. General Anesthesia, Sleep, and Coma. *The New England Journal of Medicine*.
- Castro, A., C. Nunes, P. Amorim y F. Almeida.** 2008. Hypnotic administration for anesthesia using sliding-mode control. *30th Annual International IEEE EMBS Conference*.
- Curatolo, M., M. Derighetti, S. Petersen-Felix, P. Feigenwinter, M. Fisher y A. Zbinden.** 1996. Fuzzy logic control of inspired isoflurane and oxygen concentrations using minimal flow anesthesia. *Brit. J. Anesthesia*.
- DiStefano, J. y E. Landaw.** 1984. Multiexponential, multicompartmental, and noncompartmental modeling. *American Journal of Physiology*.

- Epstein, M.** 1994. Winds of change: current focus of the Modeling in Physiology Department. *American Journal of Physiology*.
- Forman, S. A.** 2011. Pharmacodynamic principles of drug action. *Anesthetic Pharmacology* 1–16.
- Furutani, E., K. Tsurouka, S. Kusudo, G. Shirakami y K. Fukuda.** 2010. A hypnosis and analgesia control system using a model predictive controller in total intravenous anesthesia during day-case surgery. *SICE Annual Conference*.
- Glass, P., D. Goodman, B. Ginsberg, J. Reves y J. Jacobs.** 1989. Accuracy of pharmacokinetic model-driven infusion of propofol. *Anesthesiology*.
- Haddad, W., J. Bailey, T. Hayakawa y N. Hovakimyan.** 2007. Neural network adaptive output feedback control for intensive care unit sedation and intraoperative anesthesia. *IEEE Transactions on Neural Networks*.
- Haddad, W., T. Hayakawa y J. Bailey.** 2003. Adaptive control for non-negative and compartmental dynamical systems with applications to general anesthesia. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*.
- Haddad, W., T. Hayakawa y J. Bailey.** 2006. Adaptive control for nonlinear compartmental dynamical systems with applications to clinical pharmacology. *System & Control Letters*.
- Haddad, W., K. Volyansky, T. Hayakawa y J. Joon.** 2011. Neuroadaptive output feedback control for automated anesthesia with noisy EEG measurements. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*.
- Huang, J., Y. Lu, A. Nayak y R. Roy.** 1999. Depth of anesthesia estimation and control. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*
- Ioannou y Sun.** 1996. *Robust Adaptive Control*. Prentice-Hall.
- Ioannou, P. y B. Fidan.** 2006. *Adaptive Control Tutorial*. SIAM.

- Ionescu, C., R. Keyser, B. Claire, T. De Semet, M. Struys y J. Normey-Rico.** 2008. Robust Predictive control strategy applied for propofol dosing using BIS as a controlled variable during anesthesia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*.
- Jambhekar, S. S. y P. J. Breen.** 2009. *Basic Pharmacokinetics*. Pharmaceutical Press.
- Kelley, S. D.** 2010. *Monitoring Consciousness Using the Bispectral Index During Anesthesia: A Pocket Guide for Clinicians*. Covidien.
- Kellicker, P.** 2010. *General anesthesia*. Keck Medical Center of USC website, disponible en: <http://www.doctorsofusc.com/condition/document/102887>.
- Kenny, G. y H. Mantzaridis.** 1999. Closed-loop control of propofol anesthesia. *Brit. J. Anesthesia* 83. 223–230.
- Khalil, H. K.** 2002. *Nonlinear Systems*. third edn. Prentice Hall.
- Liu, N., T. Chazot y A. Genty.** 2006. Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: closed-loop versus manual control: a prospective, randomized, multicenter study. *Anesthesiology*.
- Mainland, P., T. Lee, B. Short, A. Morley y J. Derrick.** 2000. Closed loop control of anesthesia: An assessment of the bispectral index as the target of control. *Anesthesia*.
- Monk, T., V. Saini y J. Weldon, B. and Sigl.** 2005. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia*.
- Morley, A., J. Derrick, P. Mainland, B. Lee y T. Short.** 2000. Closed loop control of anaesthesia: an assessment of the bispectral index as the target of control. *Anaesthesia*.
- Mortier, E., M. Struys, T. De Smet, L. Versichelen y G. Rolly.** 1998. Closed-Loop controlled administration of propofol using bispectral analysis. *Anaesthesia*.
- Myles, P., K. Leslie, J. McNeil, A. Forbes y M. Chan.** 2004. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*.

- Niño, J., R. De Keyser, S. Syafie, C. Ionescu y M. Struys. 2009. EPSAC- controlled anesthesia with online gain adaptation. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*.
- O'Hara, D., D. Bogen y A. Noordergraaf. 1992. The use of computers for controlling the delivery of anesthesia. *Anesthesiology*.
- Petersen-Felix, S., S. Hacisalihzade, A. M. Zbinden, y P. Feigenwinter. 1995. Arterial pressure control with isoflurane using fuzzy logic. *Brit. J. Anesthesia*.
- Puri, G., B. Kumar y J. Aveek. 2007. Closed-loop anaesthesia delivery system (CLADS) using bispectral index: a performance assessment study. *Anaesthesia Intensive Care*.
- Sakai, T., A. Matsuki, P. White y A. Giesecke. 2000. Use of an EEG-bispectral closed-loop delivery system for administering propofol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*.
- Schnider, T., C. Minto, P. Gambus, C. Andresen, D. Goodale y E. Youngs. 1998. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adults volunteers. *Anesthesiology*.
- Schnider, T. A. y C. F. Minto. 2011. Principles of pharmacokinetics. *Anesthetic Pharmacology* 57–71.
- Sherwood, E., C. Williams y D. Prough. 2008. Anesthesiology principles, pain management, and conscious sedation. *Sabiston Textbook of Surgery*.
- Slotine, J.-J. E. y W. Li. 1991. *Applied Nonlinear Control*. Prentice Hall.
- Struys, M., H. Vereecke, A. Moerman, E. Jensen, D. Verhaeghen, N. De Neve, F. Dumortier y E. Mortier. 2003. Ability of the bispectral index, autoregressive modelling with exogenous input-derived auditory evoked potentials, and predicted propofol concentrations to measure patient responsiveness during anesthesia with propofol and remifentanyl. *Anesthesiology*.
- Ting, C., R. Arnott, D. Linkens y A. Angel. 2004. Migrating from target-controlled infusion to closed-loop control in general anesthesia. *Comput. Methods Programs Biomed.*
- Van Buskirk, P. 2000. Saving corporations millions: the benefits of modeling. *PCAI 2000*.

- White, M. y G. Kenny.** 1990. Intravenous propofol anesthesia using a computerised infusion system. *Anaesthesia*.

Apéndice A

Apéndice

A.1. Estabilidad de Lyapunov

A.1.1. Definiciones

Definición A.1. (Khalil 2002)

Considere el sistema no autónomo

$$\dot{x} = f(t, x) \tag{A.1}$$

donde $f : [0, \infty) \times \mathbb{D} \rightarrow \mathbb{R}$ es una función continua en t y localmente Lipschitz en x en $[0, \infty) \rightarrow \mathbb{D}$, y $\mathbb{D} \subset \mathbb{R}^n$ es el dominio que contiene a $x = 0$. El origen es un punto de equilibrio para (A.1) en $t = 0$ si

$$f(t, 0) = 0, \quad \forall t \geq 0$$

Definición A.2. (Khalil 2002)

El punto de equilibrio $x = 0$ de (A.1) es

- Estable si, para cada $\varepsilon > 0$, existe una $\delta = \delta(\varepsilon, t_0) > 0$ tal que

$$\|x(t_0)\| < \delta \Rightarrow \|x(t)\| < \varepsilon, \quad \forall t \geq t_0 \geq 0 \tag{A.2}$$

- Asintóticamente estable si, para cada $\varepsilon > 0$, existe una $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$, independiente de t_0 tal que (A.2) se satisfecha
- Inestable si no es estable.

- *Uniforme y asintóticamente estable si es uniformemente estable y existe una constante positiva c , independiente de t_0 , tal que para todo $\|x(t_0)\| < c$, $x(t) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$, uniforme en t_0 ; esto es, que por cada $\eta > 0$, existe $T = T(\eta) > 0$ tal que*

$$\|x(t_0)\| < \eta, \quad \forall t \geq t_0 + T(\eta), \quad \forall \|x(t_0)\| < c \quad (\text{A.3})$$

- *Global uniforme y asintóticamente estable si es uniformemente estable, si $\delta(\varepsilon)$ puede ser escogida para satisfacer $\lim_{\varepsilon \rightarrow \infty} \delta(\varepsilon) = \infty$, y para cada par de constantes positivas η y c , existe $T = T(\eta, c) > 0$ tal que*

$$\|x(t_0)\| < \eta, \quad \forall t \geq t_0 + T(\eta, c), \quad \forall \|x(t_0)\| < c \quad (\text{A.4})$$

A.1.2. Teorema

Teorema A.1. *(Ioannou y Fidan 2006, pp. 337)*

Suponga que existe una función positiva definida $V(t, x) : [0, \infty) \times B(r) \rightarrow \mathbb{R}$ para algún $r > 0$ con una primera derivada parcial continua con respecto a x , t , y $V(t, 0) = 0 \forall t \in [0, \infty)$.

Entonces lo siguiente es verdadero

- *Si $\dot{V} \leq 0$, entonces el punto de equilibrio $x_e = 0$ es estable*
- *Si V es decreciente y $\dot{V} \leq 0$, entonces $x_e = 0$ es uniformemente estable*
- *Si V es decreciente y $\dot{V} < 0$, entonces $x_e = 0$ es uniforme y asintóticamente estable*
- *Si V es decreciente y existen $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3 \in K$ (funciones de clase K) del mismo orden y*

magnitud tales que

$$\varphi_1(|x|) \leq V(t, x) \leq \varphi_2(|x|), \quad \dot{V}(t, x) \leq -\varphi_3(|x|) \quad \forall x \in B(r) \text{ y } t \in [0, \infty)$$

entonces $x_e = 0$ es exponencialmente estable

A.2. Lemma de Barbalat

Lema A.1. *(Slotine y Li 1991)*

Sea $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ una función diferenciable tal que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} f(t) = f_0 < \infty \quad (\text{A.5})$$

y $\dot{f}(t)$ es uniformemente continua. Entonces $\dot{f}(t) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$. □